

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ШЕРЕМЕТИ БОГДАНА ВАЛЕРІЙОВИЧА

УДК: 616.12-008.331.1:616-005.4:616.89-008.46-08

ДИСЕРТАЦІЯ

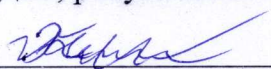
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЧИННИКИ ФОРМУВАННЯ
КОНЦЕНТРИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У
ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ НОРМОТЕНЗИВНИХ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

«222» Медицина

(22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання чужих ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  Б.В. Шеремета

Науковий керівник:

Осовська Наталія Юріївна,

доктор медичних наук, професор

Вінниця 2021

АНОТАЦІЯ

Шеремета Б.В. Структурно-функціональні чинники формування концентричного ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття вченого ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2020.

Найбільші витрати у системі охорони здоров'я на сьогоднішній день зосередженні на лікування синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН), найпоширенішого результату практично всіх серцевих захворювань. Даний процес характерний для всіх країн світу, практично не зважаючи на рівень життя. В результаті таких тенденцій в світовій кардіології ми знаходимося на критичному етапі, коли вкрай необхідні нові підходи до серцевої недостатності на всіх етапах її виникнення, діагностики та лікування. Для цього потрібно повне розуміння патологічних процесів, що полягають в основі ХСН - гіпертрофії та ремоделювання серця, внаслідок будь-яких причин, які також потребують з'ясування.

ГЛШ та концентричне ремоделювання ЛШ (передгіпертрофія) є складовими ремоделювання ЛШ. Ремоделювання ЛШ – більш широке поняття, яке включає в себе різні види як ГЛШ, так і дисфункцій міокарда лівого шлуночка.

Ремоделювання лівого шлуночка – симптомокомплекс, що характеризується зміною маси, об'єму та форми лівого шлуночка (ЛШ), що призводять до порушення біохімічних та функціональних властивостей міокарду. Це мультимодальна реакція серця на безліч зовнішніх або внутрішніх подразників і стресорів, більшість з яких, до сих пір не з'ясовані.

Хоча артеріальна гіпертензія (АГ) найбільш поширений та найбільш вивчений причинний фактор розвитку ГЛШ, збільшення маси міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) пов'язано не тільки з рівнем АТ, але й багатьма іншими

факторами, такими як збільшення маси тіла (ожиріння) вік, стать, раса, генетичні фактори, гормональний стан, особливості харчування тощо.

Зважаючи на тісний зв'язок ремоделювання серця з серцево-судинними прогнозом, актуальною є проблема пошуку причинних факторів не тільки ГЛШ, а й інструментального синдрому «передгіпертрофії» – концентричного ремоделювання серця (КРЛШ), що розвивається без очевидних факторів ризику та предикторів розвитку, на тлі нормального АТ, особливо у людей молодого віку з великим потенціалом до профілактики розвитку симптомних ССЗ. Тому метою дослідження стало удосконалення діагностики раннього ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку на підставі вивчення різних клінічних і інструментальних чинників, асоційованих з формуванням концентричного ремоделювання.

Дослідження проводилося в 2 етапи. Перший етап включав 420 здорових осіб молодого віку (18-44 роки), яким було зроблено ЕхоКГ-дослідження. Серед 420 обстежених чоловіки склали 78,6%. 9,0% обстежених (38 осіб) мали концентричне ремоделювання без скарг та клінічних проявів будь-якої патології. Це свідчило, що найбільш зустрічаємий варіант зміни геометрії ЛШ у молодих практично здорових нормотензивних осіб без скарг, факторів ризику та супутньої патології - КРЛШ. Інших варіантів ремоделювання серця виявлено не було. На другому етапі у дослідження було включено 38 осіб з КРЛШ та 38 осіб контрольної групи, відібраних методом випадкової вибірки з основного масиву обстежених хворих без концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Концентричність структури ЛШ в першій групі була обумовлена переш за все меншим розміром порожнини ЛШ в першій групі, що виразилося у достовірно менших значеннях кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР) (45 проти 50 мм, $p=0,0001$) та кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка (КДІ) (59 проти 65 $\text{мл}/\text{м}^2$, $p=0,0001$). Більший розмір порожнини ЛШ в групі без КРЛШ при однаковій товщині стінок визначив не тільки менший показник відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС), а й порівняно достовірно більшу ММЛШ та її індекс (іММЛШ), що однак не перевищило меж норми.

Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка в двох порівняльних групах визначила більш тривалий часі децелерації (Тдец) в групі осіб з КРЛШ (185 проти 158 мс, $p < 0,01$), що не перевищило вікової норми, але чітко свідчило про порівняне подовження ранньої фази діастоли, тобто про розвиток певного компенсаторного механізму у відповідь на розвиток концентричного ремоделювання ЛШ. Порівняне зростання діаметру лівого передсердя (ЛП) (34 проти 31 мм, $p = 0,03$), може свідчити про певне перевантаження ЛП в відповідь на зміни діастолічного наповнення концентрично зміненого ЛШ, тобто в відповідь на певну функціональну діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ).

Отримані результати оцінки структур серця свідчать про наявність малих структурних аномалій (МСАС) у певної кількості обстежених осіб всіх груп: серед осіб з КРЛШ 57,9% мали аномальні хорди лівого шлуночка (АХЛШ), пролапс мітрального клапана (ПМК) або їх поєднання (15,8% - АХЛШ, 18,4% – ПМК, 23,7% – поєднання АХЛШ та ПМК); в контрольній групі (30 осіб) та в великій групі пацієнтів без КРЛШ (382 пацієнти, з якої була вибрана група контролю) особи з МСАС склали 5,3 та 6%, майже в 10 разів менше, ніж серед пацієнтів з КРЛШ. Даний факт може бути підтвердженням внеску синдрому сполучнотканинної дисплазії в цілому, та МСАС зокрема в формування змін геометрії лівого шлуночка у вигляді концентричного ремоделювання у молодих нормотензивних осіб.

Подальший порівняний аналіз виявив відмінності у значеннях показників добового моніторування АТ. Хоча середньодобові значення систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) були нормальними та практично однаковими в обох групах, швидкість ранішнього підйому переважно систолічного АТ (ШРП САТ) виявилася на 60% (16 проти 10 мм рт. ст./год., $p = 0,001$) достовірно більшою в групі з КРЛШ, ніж з в групі осіб з нормальною геометрією ЛШ. Досягла також рівня достовірності відмінність між групами за варіабельністю систолічного АТ (ВАР САТ) в бік збільшення такої у пацієнтів з КРЛШ (11 проти 9 мм рт. ст., $p = 0,002$). Це свідчить про те, що гемодинамічний фактор порівняно різкого ранішнього зростання АТ та коливань

варіабельності АТ, ймовірно, приймає участь у формуванні змін геометрії серця у практично здорових молодих осіб.

Подальший порівняльний аналіз стану автономної нервової системи (АНС) показав, що на тлі майже однакових показників симпатичної ланки АНС (LF), в групі з КРЛШ достовірно нижчим був показник парасимпатичної ланки АНС - HF (700 проти 600 мс, $p < 0,0001$). Тому й співвідношення показників низьких до високих частот LF/HF було достовірно більшим у пацієнтів з КРЛШ (1,9 проти 1,66 $p < 0,0001$). Це свідчило про певну порівняну «гіпопарасимпатикотонію» в групі молодих осіб з КРЛШ, що, в свою чергу, може бути предиктором виникнення в подальшому серцево-судинної патології.

За даними ХМЕКГ у осіб з КРЛШ порівняно меншим було нічне зниження ЧСС, що відобразилося у більш низькому показнику циркадного індексу (ЦІ), (1,19 проти 1,25, $p = 0,005$). Крім того, у пацієнтів з КРЛШ було достовірно більшою кількістю надшлуночкових екстрасистол (ЕС): до 30 ЕС за добу було відмічено у 82% осіб з КРЛШ проти 50% у осіб з нормальною геометрією ЛШ ($p = 0,003$), від 30 до 300 - у 50% проти 18,5% ($p = 0,003$), та й абсолютна загальна кількість надшлуночкових ЕС була майже в 1,5 разів більшою у пацієнтів з КРЛШ (80 проти 54, $p < 0,0001$). Аналіз добового профілю ЕС чітко продемонстрував перевагу нічного розподілення, причому як надшлуночкових ЕС (НШЕдень/НШЕніч 0,76 проти 1,55, $p < 0,0001$), так і шлуночкових ЕС в групі з КРЛШ. Вірогідною причиною більшої ЧСС вночі, більшої добової кількості ЕС та їх нічного переважання є функціональна неспроможність парасимпатичної ланки АНС у молодих людей з КРЛШ.

В результаті порівняльного аналізу доплерівського дослідження структурно-функціонального стану загальних сонних артерій (ЗСА) було виявлено достовірне збільшення часу децелерації (Тдец) ЗСА як справа (0,08 проти 0,07 мс, $p = 0,009$), так і зліва (0,08 проти 0,06 мс $p < 0,0001$) у осіб з КРЛШ, що чітко вказало на зменшення релаксації сонних артерій та опосередковано свідчить про зменшення еластичності загальних сонних судин. Паралельно змінам з ЗСА визначилося збільшення площини поперечного зрізу внутрішніх яремних вен

справа (1,02 проти 0,68 см², $p < 0,0001$) та зліва (1,18 проти 0,71 см², $p = 0,0004$) у осіб з КРЛШ, що свідчило про певний венонний застій, якій асоціювався з погіршенням еластичних властивостей сонних артерій. Дані зміни відобразили ранішнє ремоделювання судинної стінки у пацієнтів з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка, що можливо було засвідчити лише в порівняльному аспекті.

У множинному покроковому аналізі незалежних предикторів концентричного ремоделювання ЛШ у здорових осіб в якості незалежних предикторів (НП) розглядали ті чинники, які мали значущий ($p < 0,05$) лінійний регресійний зв'язок із КРЛШ. У якості вихідного параметру аналізу був взятий номінальний показник, який відображав наявність (1 бал у разі $VTC > 0,42$) чи відсутність (0 балів у разі $VTC \leq 0,42$) концентричного ремоделювання ЛШ. Для проведення аналізу була задіяна статистична матриця, яка включила 76 відносно здорових осіб і 113 різних клініко-інструментальних показників. Аналіз НП проводили за їх силою впливу на вихідний параметр, за критерієм χ^2 була розрахована достовірність різниці між силою впливу різних предикторів. Критичні величини для НП були взяті як медіани показників для випадків із значенням вихідного параметру 1 бал. Для оцінки ймовірності події були розраховані відношення шансів подій (ВШП) для кожного конкретного незалежного предиктору.

За результатами множинної покрокової лінійної регресії незалежними предикторами КРЛШ – індекс маси тіла (ІМТ), величина лівого передсердя - ЛП, індекс часу систолічного АТ - ІЧ САТ, швидкість ранішнього підйому САТ - ШРП САТ, варіабельність САТ – Вар САТ, товщина комплексу інтима-медіа - ТІМ, наявність аномальної хорди лівого шлуночка – АХЛШ.

Критичними величинами даних незалежних предикторів стали наступні величини, розташовані в міру зростання відношення шансу подій, тобто в міру зростання вірогідності виявлення у цих осіб КРЛШ: ЛП > 34 мм (ВШП 1,3), ІМТ, кг/м² > 22 (ВШП 1,6), ТІМ $> 0,55$ мм (ВШП 1,6), ІЧ САТ $> 11\%$ (ВШП 2,5), Вар САТ > 8 мм рт. ст. (ВШП 4,3), АХЛШ, наявність (ВШП 5,1), ШРП САТ > 14 мм

рт. ст. (ВШП 9,4). Найбільш інформативним предикторами раннього концентричного ремоделювання лівого шлуночка у нормотензивних молодих осіб виявилось зростання швидкості ранішнього підйому артеріального тиску більше 14 мм рт.ст, при наявності якого в 9,4 разів зростає вірогідність розвитку ремоделювання серця.

На підставі вивчення характеру раннього структурного ремоделювання серцево-судинної системи було розраховано відношення шансів подій не тільки для ШРП САТ, а для комбінації найбільш значущих незалежних предикторів. Для цього було скомбіновано по 2,3 та 4 найбільш інформативних предиктори:

ШРП САТ > 14 мм рт ст + Вар САТ > 8 мм рт. ст., ВШП - 9,8;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ, ВШП - 10,3;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 10,8;

ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 11,7;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ + Вар САТ > 8 мм рт. ст., ВШП - 13,2;

ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 15,1.

Наведені комбінації незалежних предикторів надали можливість суттєво підвищити шанси апріорного прогнозування концентричного ремоделювання у здорових осіб по відношенню до найбільш інформативного чинника ШРП САТ > 14 мм рт. ст. При поєднанні даного показника з іншими НП шанс діагностики концентричного ремоделювання може зрости в 10 -15 разів. Використання даних параметрів при обстеженні молодих осіб покращує ранню діагностику ураження серця при відсутності скарг та класичних критеріїв діагностики серцево-судинних захворювань, в першу чергу – маскованої артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: концентричне ремоделювання лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, структурно-функціональні чинники, молоді нормотензивні особи.

Список публікацій здобувача:

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. (2017) Внесок малих структурних аномалій серця у формування серцево-судинних захворювань. Вісник ВНМУ, 21 (2), 557-63. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
2. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. (2017) Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Biomedical and Biosocial Antropology, 28 (3), 150-7. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
3. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Вісник ВНМУ, 23 (3), 354-359. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
4. Osovska N.Y., Datsyuk O.I., Shaprynskyi Y.V., Shamrai V.A., Hruhorenko A.M., Chechuha S.B., Bevz H.V., Karyi Y.V., Tserkovniuk R.G., Sheremeta B.V., Mazu Y. V. (2017) Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. Wiadomości Lekarskie, 70 (6), 1051-1057. (журнал входить до наукометричної бази Scopus) *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*
5. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Кузьміна Н.В., Гаврилук А.О., Князькова І.І. (2019) Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology), 4 (70), 133-137. (журнал входить до наукометричної бази Web of Science) *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*

6. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. Ефективність різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 15-16 жовтня 2019 р. м. Харків: ТОВ «Дім реклами» С.155-157. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
7. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2017) Взаємозв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового профілю тиску та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з різною геометрією серця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" м. Вінниця 16-17 листопада 2017 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» С. 279-281. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
8. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" 7-8 листопада 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С.156-158. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
9. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». 25 квітня 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С 40-41. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*

ABSTRACT

Sheremeta B.V. Structural and functional factors in formation of concentric remodeling of the left ventricle in practically healthy young normotensive individuals. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the qualification category doctor of philosophy (PhD) in specialty 222 - Medicine. - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2020.

Nowadays, the largest health care expenditures are focused on treatment of chronic heart failure (CHF) syndrome, the commonest outcome of heart diseases. This process is typical for all countries of the world, virtually not depending on living standards. As a result of such tendency, modern cardiology faces the crucial period requiring new approaches to heart failure study at all stages of its development, diagnosis and treatment. Thus, full understanding of pathological processes underlying CHF - hypertrophy and remodeling of the heart of any origin, is of great importance.

Left ventricular hypertrophy (LVH) and concentric remodeling of the left ventricle (pre-hypertrophy) are the components of LV remodeling. Basically, LV remodeling is a broader concept that includes various types of both LVH and left ventricular myocardial dysfunctions.

Left ventricular remodeling is a set of symptoms characterized by changes in mass, volume and shape of the left ventricle (LV), leading to disturbances in biochemical and functional properties of the myocardium.

This is a multimodal response of the heart to many external or internal stimuli and stressors, most of which are not yet completely clear.

Although arterial hypertension (AH) is known to be the most common and widely studied causative factor in LVH development, increased left ventricular muscle mass (LVM) is associated not only with blood pressure (BP) level, but also with such other factors as increased body weight (obesity), age, sex, race, nutritional habits, hormonal state, genetic factors, gender etc.

Because of close relationship between cardiac remodeling and cardiovascular prognosis, there is an urgent need in searching causative factors of LVH, as well as instrumental syndrome of "pre-hypertrophy" - concentric remodeling of the heart, which develops with no obvious risk factors or predictors in presence of normal blood pressure, especially in young adults with great potential for prevention of symptomatic CVD. Therefore, the aim of research was to improve the diagnosis of early remodeling of the left ventricle in apparently healthy normotensive young individuals on the basis of various clinical and instrumental parameters associated with formation of concentric remodeling.

The study was conducted in 2 stages. The first stage included 420 healthy young individuals (18-44 years), who underwent echocardiography. Males made up 78.6% of all study subjects. 9.0% of them (38 individuals) had left ventricular concentric remodeling (LVCR) with no complaints or clinical manifestations of any pathology. No other heart remodeling types were found. At the second stage of the study, 38 individuals with LVCR and 30 individuals of the control group were evaluated. This was indicative of the fact that the most common variant of changes in left ventricle geometry in young apparently healthy normotensive individuals was LVCR associated with no complaints, risk factors or comorbidity.

Concentric structure of the left ventricle in the first group was primarily due to smaller LV cavity size evidenced by significantly lower values of LV end-diastolic size (EDS) (45 versus 50 mm, $p = 0.0001$) and end-diastolic index (EDI) of the left ventricle (59 versus 65 ml/m², $p = 0.0001$). The larger size of LV cavity in subjects with no CRLV but similar wall thickness determined not only lower value of relative wall thickness (RWT) of the left ventricle, but also significantly larger LVM and its index (LVMI), though not exceeding normal values.

Assessment of left ventricular diastolic function in two groups of comparison demonstrated longer deceleration time (Tdec) in individuals with LVCR than in control subjects (185 versus 158 ms, $p < 0.01$) not exceeding age-specific rate, but being clearly indicative of comparable lengthening of early diastolic phase, i.e. the development of certain compensatory mechanism in response to the development of LV concentric

remodeling. Relative increase in left atrium (LA) diameter (34 versus 31 mm, $p = 0.03$) may suggest certain overload of LA in response to changes in diastolic filling of concentrically altered LV, i.e. in response to certain LV diastolic dysfunction.

Assessment of cardiac structures in study subjects demonstrated the presence of minor structural heart abnormalities (MSHA) in all groups: 57.9% of individuals with LVCR had left ventricular abnormal chords (ACLV), mitral valve prolapse (MVP) or their combination (15.8% - ACLV, 18.4% - MVP, 23.7% - combination of ACLV and MVP); in the control group (30 subjects) and in a large group of patients with no LVCR (382 patients, the control group was selected of them), there were 5.3 and 6% of persons with MSHA, respectively, being about 10 times less than among those with LVCR. Those findings may prove the role of connective tissue dysplasia in general, and MSHA in particular, in the development of LV geometry changes in the form of concentric remodeling in young normotensive individuals.

Further comparative analysis revealed differences in values of daily blood pressure monitoring. Though average daily values of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were normal and similar in both groups, morning increase (MI) of mainly systolic BP appeared to be 60% significantly higher in the group with LVCR than in those with normal geometry of the left ventricle (16 versus 10 mm Hg/h, $p=0.001$). The data obtained suggest that hemodynamic factor of comparatively abrupt morning BP elevation and variability in systolic BP (Var SBP) is likely to be involved in formation of geometrical changes of the heart in apparently healthy young individuals.

Comparative analysis of autonomic nervous system (ANS) status in study subjects showed similar indices of sympathetic component of ANS characterized by low frequency (LF) spectral power, but the index of parasympathetic ANS –high frequency (HF) spectral power - was significantly lower in patients with LVCR (700 versus 600 ms, $p < 0.0001$). Consequently, LF/HF ratio was significantly higher in patients with LVCR as well (1.9 versus 1.66, $p < 0.0001$). This finding was indicative of lower functioning level of parasympathetic ANS in young individuals with LVCR, that is a certain comparable "hypoparasympathictonia", that can be the predictor of further development of cardiovascular pathology.

According to Holter ECG monitoring, patients with CRLV had comparatively less nocturnal decrease of HR indicated by lower circadian index (CI) value (1.19 versus 1.25, $p=0.005$). Besides, the number of supraventricular premature beats (PB) was significantly higher in patients with LVCR: up to 30 PB a day was noted in 82% versus 50% of study subjects with normal LV geometry, $p=0.003$, and from 30 to 300 PB a day – in 50% versus 18.5%, $p=0.003$. The total number of supraventricular premature beats (SVPB) was twice as high in patients with LVCR (80 versus 54, $p<0.0001$). The analysis of daily PB distribution clearly demonstrated the prevalence of nocturnal premature beat number, both SVPB (SVPB daytime/ SVPB nighttime – 0.76 versus 1.55, $p<0.0001$) and ventricular ones (VPB), in LVCR group. The probable cause of higher HR at night time, larger daily number of PB and their nocturnal prevalence could be functional incompetence of parasympathetic branch of ANS in young individuals with LVCR.

Doppler ultrasonography of structural and functional status of common carotid arteries (CCA) revealed significantly increased deceleration time (Tdec) of CCA both on the right (0.08 versus 0.07 ms, $p = 0.009$) and on the left (0.08 versus 0.06 ms, $p <0.0001$) in subjects with LVCR, being indicative of decreased relaxation of carotid arteries and decreased elasticity of common carotid vessels. Along with the changes in CCA, an increase in cross-sectional area of internal jugular veins on the right (1.02 versus 0.68 cm², $p <0.0001$) and on the left (1.18 versus 0.71 cm², $p = 0.0004$) was found in those with LVCR, suggesting a certain venous stasis associated with deterioration of elastic properties of carotid arteries. Those changes reflected morning remodeling of vascular wall in patients with left ventricular concentric remodeling, which could be evidenced by detailed comparative study.

Independent predictors (IP) of LV concentric remodeling – those having significant ($p <0.05$) linear regression relationship with LVCR - in healthy individuals were determined and analyzed by multiple stepwise regression analysis. Nominal index reflecting presence (1 score in $RWT > 0.42$) or absence (0 scores in $RWT \leq 0.42$) of LV concentric remodeling, was used as the baseline parameter. Statistical matrix, involving 76 apparently healthy individuals and 113 various clinical and instrumental parameters was used in analysis. Independent predictors were analyzed according to their power of

influence on the baseline parameter; Chi-square test was used to estimate significance of difference between powers of influence of various predictors. Medians for cases with baseline parameter value of 1 score were used as critical values for independent predictors. To estimate the probability of an event, the odds ratio (OR) was calculated for each independent predictor.

According to the results of stepwise multiple linear regression, the following independent predictors (IP) of LVCR were determined: body mass index (BMI), left atrium (LA) size, time index of systolic BP (TI SBP), morning increase of SBP (MI SBP), variability of SBP (Var SBP), intima-media complex thickness (IMT), abnormal chords of the left ventricle (ACLV).

Presented according to odds ratio increase, i.e. as the probability of detection of LVCR in study subjects increases, critical values of those independent predictors appeared to be the following: LA > 34 mm (OR 1.3), BMI > 22 kg/m² (OR 1.6), IMT > 0.55 mm (OR 1.6), TI SBP > 11% (OR 2.5), Var SBP > 8 mm Hg (OR 4.2), presence of ACLV (OR 5.1), MI SBP > 14 mm Hg (7.5). Morning rise of arterial blood pressure for more than 14 mm Hg proved to be the most informative predictor of early concentric remodeling of the left ventricle in normotensive young individuals with 9.5-fold increased likelihood of cardiac remodeling development.

Having studied the character of early structural remodeling of cardiovascular system, odds ratio was calculated not only for MI SBP but also for combinations of most significant independent predictors of left ventricular concentric remodeling in healthy individuals. For this purpose 2, 3 and 4 most informative predictors were combined:

MI SBP > 14 mm Hg + Var SBP > 8 mmHg, OR - 9.8;

MI SBP > 14 mm Hg + ACLV, OR - 10.3;

MI SBP > 14 mm Hg + ACLV + TI SBP > 11%, OR -10.8;

MI SBP > 14 mm Hg + Var SBP > 8 mmHg + TI SBP > 11%, OR -11.7;

MI SBP > 14 mm Hg + ACLV + Var SBP > 8 mmHg, OR -13.2;

MI SBP > 14 mm Hg + Var SBP > 8 mmHg + ACLV + TI SBP > 11%, OR -15

Those combinations of independent predictors have made it possible to considerably increase the chances of priori prediction of concentric remodeling in

healthy individuals according to the most informative factor - MI SBP > 14 mm Hg. Besides, its combination with other independent predictors can significantly increase (in 11-15 times) the chances of concentric remodeling diagnostics. The use of those parameters in evaluation of young individuals improves early diagnosis of heart lesions in the absence of complaints and classic criteria for the diagnosis of cardiovascular diseases, primarily masked arterial hypertension.

Key words: left ventricular concentric remodeling, arterial hypertension, structural-functional factors, young normotensive individuals.

Publications of the applicant:

1. Osovska N.Yu., Sheremeta B.V., Shershun S.V., Berko G.K., Gribeniuk O.V., Mostovych Ya.V. (2017) Contribution of minor structural heart abnormalities in formation of cardiovascular diseases. *Bulletin of VNMU*, 21 (2), 557-63. *(The applicant studied literary sources and analyzed obtained data).*
2. Osovska N.Yu., Sheremeta B.V., Datsiuk O.I., Hmelevska T.A. (2017) Peculiarities in intracardiac hemodynamics and autonomic regulation in young healthy individuals with normal heart geometry and left ventricular concentric remodeling. *Biomedical and Biosocial Antropology*, 28 (3), 150-7. *(The applicant studied literary sources and analyzed obtained data).*
3. Osovska N.Yu., Sheremeta B.V. (2019) Structural and hemodynamic changes of carotid arteries in young healthy individuals with normal heart geometry and left ventricular concentric remodeling. *Bulletin of VNMU*, 23 (3), 354-359. *(The applicant studied literary sources and analyzed obtained data).*
4. Osovska N.Y., Datsyuk O.I., Shaprynskyi Y.V., Shamrai V.A., Hryhorenko A.M., Chechuha S.B., Bevz H.V., Karyi Y.V., Tserkovniuk R.G., Sheremeta B.V., Mazu Y. V. (2017) Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. *Wiadomości Lekarskie*, 70 (6), 1051-1057. (the journal

quoted in scientometric database SCOPUS) (*The applicant studied literary sources and analyzed obtained data*).

5. Osovska N.Yu., Sheremeta B.V., Kuzminova N.V., Gavryliuk A.O., Kniazkova I.I. (2019) Instrumental parameters associated with left ventricular pre-hypertrophy in young healthy individuals. *World of Medicine and Biology*, 4 (70), 133-137. (the journal quoted in scientometric database Web of Science) (*The applicant studied literary sources and analyzed obtained data*).
6. Osovska N.Yu., Sheremeta B.V. Efficacy of various clinical and instrumental parameters in predicting the development of left ventricular concentric remodeling in young healthy individuals. Proceedings of scientific practical conference with international participation "Novel trends in diagnosis and treatment of internal diseases", dedicated to the 100th anniversary of Academician L.T.Mala. October 15-16, 2019, Kharkiv: LLC "House of Advertisement", pp.155-157. (*The applicant studied literary sources and analyzed obtained data*).
7. Sheremeta B.V., Osovska N.Yu. (2017) Relationship between intracardiac hemodynamics, daily pressure profile and autonomic regulation in young healthy individuals with various heart geometry. Proceedings of scientific practical conference with international participation "Modern aspects of clinical pharmacology in the light of achievements in evidence-based medicine" Vinnytsia, November 16-17, 2017. Vinnytsia: LLC "Vinnytsia City Printing House", pp. 279-281. (*The applicant studied literary sources and analyzed obtained data*).
8. Sheremeta B.V., Osovska N.Yu. (2019) Structural and hemodynamic changes of carotid arteries in young healthy individuals with normal heart geometry and left ventricular concentric remodeling. Proceedings of scientific practical conference with international participation "Modern aspects of clinical pharmacology in the light of achievements in evidence-based medicine" Vinnytsia, November 7-8, 2019. Vinnytsia: LLC "Vinnytsia City Printing House", pp. 156-158. (*The applicant studied literary sources and analyzed obtained data*).
9. Sheremeta B.V., Osovska N.Yu. (2019) Structural and hemodynamic changes of carotid arteries in young healthy individuals with normal heart geometry and left

ventricular concentric remodeling. Proceedings of scientific practical conference with international participation "Standards in diagnosis and treatment of internal diseases" Vinnytsia, April 25, 2019. Vinnytsia: LLC "Vinnytsia City Printing House", pp. 40-41. *(The applicant studied literary sources and analyzed obtained data).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ФАКТОРИ ЙОГО ФОРМУВАННЯ.....	30
1.1. Діагностика та класифікації ремоделювання лівого шлуночка.....	32
1.2. Особливості серцево-судинного ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.....	34
1.3. Патологічні стани, що асоційовані з ремоделюванням серця.....	38
1.4. Зв'язок концентричного ремоделювання лівого шлуночка з синдромом сполучнотканинної дисплазії.....	44
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ	49
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	49
2.2. Методи дослідження хворих	52
2.3. Методи статистичної обробки та аналізу отриманих даних	55
РОЗДІЛ 3. АСОЦІЙОВАНИ З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ.....	57
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА ДАНИХ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У МОЛОДИХ ОСІБ З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ...	65
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН У ОСІБ З КРЛШ	73

РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ КОНЦЕНТРИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У МОЛОДИХ НОРМОТЕНЗИВНИХ ОСІБ.....	77
ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	82
ВИСНОВКИ	97
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	99
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	101
0	
ДОДАТКИ.....	125

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АНС – автономна нервова система

АТ – артеріальний тиск

АХЛШ – аномальні хорди лівого шлуночка

Вар САТ і Вар ДАТ – варіабельність систолічного і діастолічного артеріального тиску

ВШП - відношення шансів подій

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ САТ і ДІ ДАТ - добовий індекс систолічного і діастолічного артеріального тиску

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕКГ – електрокардіографія

ЕС – екстрасистоли

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗСА – загальна сонна артерія

ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцевого діастолічного об'єму

ІКСО – індекс кінцевого систолічного об'єму

ІМ – інфаркт міокарда

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІЧ САТ і ІЧ ДАТ – індекс часу систолічного і діастолічного артеріального тиску

КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

КДТ – кінцево-діастолічний тиск

КРЛШ – концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КСО – кінцево-сistolічний об’єм лівого шлуночка
КСР – кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка
МР – мітральна регургітація
МСАС – малі структурні аномалії серця
МШП – міжшлуночкова перетинка
НП – незалежний предиктор
НШЕС - надшлуночкові екстрасистоли
ПМК – пролапс мітрального клапана
ПП – праве передсердя
ПШ – правий шлуночок
РААС – ренін-ангіотензинова система
САС – симпато-адреналова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СІ – серцевий індекс
СДСТ – синдром дисплазії сполучної тканини
СС – серцево-судинний
ТІМ – товщина інтима-медіа сонної артерії
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу
УЗД – ультразвукова діагностика
УО – ударний об’єм
ФК – функціональний клас
ФВ – фракція викиду лівого шлуночка
ХМЕКГ – Холтерівське моніторування ЕКГ
ХСН – хронічна серцева недостатність
ЦІ – циркадний індекс

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШРП – швидкість ранішнього підйому артеріального тиску

ШЕС – шлуночкові екстрасистоли

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення міокарда

HF – показник високих частот спектру варіабельності серцевого ритму

LF – показник низьких частот спектру варіабельності серцевого ритму

PI – пульсовий індекс сонної артерії

V – швидкість кровоплину в сонній артерії

V_A – максимальна швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка

V_E – максимальна швидкість раннього наповнення лівого шлуночка

T дец – час сповільнення раннього діастолічного потоку

ВСТУП

Актуальність теми. За даними світових прогнозів, внаслідок старіння населення прямі медичні витрати на всі серцево-судинні захворювання (включаючи гіпертонію, ішемічну хворобу серця, інсульт і серцеву недостатність) потрояться, досягнувши в 2030 році 818 млрд. доларів США. Найбільші витрати вже зараз зосереджені в лікуванні 5 мільйонів американців, які страждають від синдрому хронічної серцевої недостатності, найпоширенішого результату практично всіх серцевих захворювань і найчастішого діагнозу виписки в Medicare протягом декількох років поспіль [1]. Даний процес характерний для всіх країн світу, практично не зважаючи на рівень життя. В результаті таких тенденцій в світовій кардіології ми знаходимося на критичному етапі, коли вкрай необхідні нові терапевтичні підходи до серцевої недостатності на всіх етапах її діагностики та лікування. Для цього потрібне повне розуміння патологічних процесів, що ведуть до змін геометрії лівого шлуночка, що є основною ланкою розвитку ХСН.

За результатами популяційного довготривалого дослідження частота ГЛШ з 2007 по 2017 рік зростає з 13 до 33% у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями, а поширеність важкої ГЛШ зростає в 4,3 рази, причому ступінь контролю АТ майже не впливав на дані показники [2].

ГЛШ та ремоделювання ЛШ в певній мірі є синонімами, хоча скоріше ГЛШ є однією зі складових ремоделювання ЛШ. Ремодельовання ЛШ – більш широке поняття, яке включає в себе різні види ГЛШ, асоційовані з різними видами дисфункцій міокарда.

Ремодельовання лівого шлуночка – симптомокомплекс, що характеризується зміною маси, об'єму та форми лівого шлуночка (ЛШ), що призводить до порушення біохімічних та функціональних властивостей міокарду [3]. Ремодельовання є кульмінацією складної послідовності подій, що відбуваються з міоцитами (схильні до гіпертрофії, атрофії, дистрофії), фібробластами (сприяють фіброзу м'яза в цілому), клітинами гладких м'язів судин (сприяють жорсткості судин), ендотеліальними клітинами судин (сприяють дисфункції ендотелію) і лейкоцитами (сприяють запаленню) [1]. Заключним

етапом сукупності даних процесів є діастолічна дисіункція лівого шлуночка, зменшення ФВ ЛШ, активація аритмогенезу та тромбоутворення.

Ремоделювання серця - результат мультимодальної реакції серця на безліч зовнішніх або внутрішніх подразників і стресорів, більшість з яких, ймовірно, до сих пір не повністю з'ясовані [4]. Наприклад, остаточно не зрозуміло що запускає процес ремоделювання лівого шлуночка при різних серцевих патологіях, як виглядає раннє ремоделювання серця до клінічних проявів хвороби, що сприяє поглибленню даного процесу на різних етапах, що впливає на розвиток різних варіантів ремоделювання, які види ремоделювання найбільш несприятливі прогностично, на яких етапах ремоделювання починає формуватись дисфункція міокарда та який її варіант буде домінувати, тощо. Дані питання активно вивчаються, проте тієї відповіді, що обґрунтовує адекватну профілактику та лікування, на сьогодні не існує.

Згідно з існуючими сучасними рекомендаціями для класифікації типу геометрії ЛШ використовують оцінку індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, чоловіки ≤ 115 г/м², жінки ≤ 95 г/м²) та відносної товщини стінки (ВТС $\leq 0,42$) [4]. Виділяють наступні типи геометрії ЛШ: нормальна геометрія ЛШ (нормальний ІММЛШ та ВТС), концентричне ремоделювання ЛШ (нормальний ІММЛШ при збільшеній ВТС), концентрична гіпертрофія ЛШ (збільшений ІММЛШ та ВТС), та ексцентрична ГЛШ (збільшений ІММЛШ при нормальній ВТС).

На етапі концентричного ремоделювання лівого шлуночка, ще до розвитку збільшення ММЛШ, наприклад, на тлі підвищення АТ, внутрішньосерцева гемодинаміка довгий час залишається збереженою, ознаки систолічної та діастолічної дисфункції міокарду відсутні [6, 7, 8, 9, 10]. Проте концентричне ремоделювання лівого шлуночка є ознакою субклінічного ураження організму, що водночас є компенсаторним механізмом адаптації серця до підвищеного навантаження та незалежним предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих що найменше з артеріальною гіпертензією [11, 12, 13]. При тривалому підйомі АТ КРЛШ переходить у ГЛШ, далі розвивається ХСН переважно з нормальною ФВ та порушеною діастолічною функцією ЛШ.

Проблема АГ пов'язана не тільки з високою поширеністю цього захворювання, але і з низьким виявленням ранніх стадій хвороби і незадовільною прихильністю хворих до лікування. В останні роки відзначається зростання поширеності АГ серед дітей і підлітків, що призведе до помолодшання всіх наслідків як АГ, так і ГЛШ.

Хоча артеріальна гіпертензія найбільш поширений та найбільш вивчений причинний фактор розвитку ГЛШ, збільшення маси міокарду лівого шлуночка пов'язано не тільки з рівнем АТ, але й багатьма іншими факторами, такими як збільшення маси тіла (ожиріння), вік, стать, раса, особливості харчування, гормональний стан, генетичні фактори, гендерна приналежність тощо [11, 14, 15, 16, 17].

В багатьох роботах показано, що гіпертрофія лівого шлуночка може розвиватися раніше за артеріальну гіпертензію [4, 15, 18]. В літературі існують дані, які переконливо доводять, що серцево-судинний прогноз суттєво пов'язаний із ремоделюванням ЛШ навіть у пацієнтів з нормальною ММЛШ, тобто на стадії «передгіпертрофії», а саме на стадії концентричного ремоделювання лівого шлуночка [6, 7, 8, 16, 17, 19, 20].

Зміна геометрії ЛШ може мати різні форми у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями, та може мати певну стадійність розвитку у одного і того ж пацієнта на тлі розвитку однієї хвороби, що згодом буде визначати прогноз цих пацієнтів [10]. Зважаючи на тісний зв'язок ремоделювання серця з серцево-судинним прогнозом, актуальною є проблема пошуку причинних факторів даного патологічного інструментального синдрому – концентричного ремоделювання лівого шлуночка та серця в цілому.

Таким чином, на сьогоднішній день залишаються недостатньо вивченими фактори, що впливають на ремоделювання серця. Відкритим залишається питання причини розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових молодих осіб без АГ. Практично не існує ранніх предикторів серцево-судинних захворювань у здорових молодих пацієнтів (крім генетичної

схильності), розробка яких дозволить модифікувати фактори ризику та попередити розвиток симптомної кардіальної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670. Дисертант є співвиконавцем цієї науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: удосконалення діагностики раннього ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку на підставі вивчення різних клінічних і інструментальних чинників, асоційованих з формуванням концентричного ремоделювання.

Завдання дослідження:

1. Визначити характер структурно-функціонального стану міокарду лівого шлуночка (ЛШ) у нормотензивних осіб молодого віку та виявити осіб із концентричним ремоделюванням ЛШ на підставі ехокардіографічного дослідження.
2. Вивчити в порівняльному аспекті особливості структури і функцій міокарда ЛШ у пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ та у осіб з нормальною геометрією серця.
3. Визначити в порівняльному аспекті особливості циркадної регуляції артеріального тиску та серцевого ритму у практично здорових нормотензивних осіб з нормальною геометрією серця та з наявністю концентричного ремоделювання ЛШ.
4. Оцінити в порівняльному аспекті стан екстракраніальних судин у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку з нормальною геометрією серця та у осіб з наявністю концентричного ремоделювання ЛШ.

5. Визначити основні асоційовані фактори та предиктори виникнення концентричного ремоделювання ЛШ у нормотензивних осіб молодого віку.
6. Розробити прогностичну шкалу для скринінгу практично здорових осіб молодого віку з потенційною можливістю розвитку серцево-судинних захворювань на основі вивчення клініко-інструментальних даних.

Об'єкт дослідження: концентричне ремоделювання лівого шлуночка у нормотензивних осіб молодого віку.

Предмет дослідження: структурно-функціональні показники стану серцево-судинної системи у нормотензивних осіб молодого віку.

Методи дослідження: комплексне клінічне обстеження, ЕКГ, ехокардіографія (ЕхоКГ) – метод верифікації КРЛШ, дуплексне сканування екстракраніальних судин, добове моніторування ЕКГ (з визначенням показників варіабельності серцевого ритму), добове моніторування АТ, статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна дослідження. З урахуванням можливої ролі в процесах ремоделювання серця гемодинамічних, нейрогуморальних, метаболічних і генетичних факторів вперше буде проведено комплексне дослідження, що включає оцінку структурно-функціонального стану екстракраніальних судин і міокарда, в тому числі і наявність генетично обумовлених малих структурних аномалій серця, стану автономної нервової системи, вивчення добового циркадного серцевого ритму та артеріального тиску у молодих практично здорових нормотензивних осіб.

Вперше визначені інструментальні маркери серцево-судинного ризику у практично здорових нормотензивних осіб з наявністю концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Вперше запропоновано математичну модель прогнозування ремоделювання лівого шлуночка у осіб без ознак серцево-судинних захворювань на підставі виявлення та аналізу асоційованих з ним факторів.

Вперше запропоновані комплексні критерії ранньої діагностики ураження серцево-судинної системи у практично здорових нормотензивних людей.

Практична цінність дослідження. Проведене дослідження дозволить оцінити стан серцево-судинної системи у молодих нормотензивних осіб без скарг та відомих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

У нормотензивних осіб молодого працездатного віку з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка проведене дослідження дозволить встановити найбільш ранні комплексні предиктори розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Результати дослідження буде впроваджено в роботу кардіологічного, ревматологічного та поліклінічного відділень Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, кафедр внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, міських клінічних лікарень з метою удосконалення діагностики та лікування ранньої серцево-судинної патології.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати дослідження впроваджені в клінічну практику роботи кардіологічного і поліклінічного відділень Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, терапевтичного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця, терапевтичного відділення міської лікарні м. Хмельницький, Хмельницького кардіодиспансеру. Основні положення дисертації використовуються в педагогічному процесі на кафедрах внутрішньої медицини №1, кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО та клінічної фармації і клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу, що стосується проблеми дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, на підставі якого було визначено напрямок дослідження, а також обґрунтовано актуальність теми та необхідність проведення дослідження, його мету та завдання. Самостійно проведено клінічні та частину інструментальних досліджень. Дисертантом особисто сформовано комп'ютерні бази даних для статистичної обробки одержаних результатів, проведено узагальнення результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено наукові публікації та доповіді, оформлено всі розділи дисертації.

Дисертантом самостійно підготовлено переважну більшість статей за темою дисертації. Дисертантом не було використано ідеї та розробки, які належать співавторам, разом з якими опубліковано наукові статті. В актах впровадження результатів роботи у практику лікувальних закладів наводяться дані, які особисто отримані автором у процесі виконання роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та представлялись на науково-практичних конференціях: «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (м. Вінниця 16 листопада 2017, та 8 листопада 2019 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція «НОВЕ ПРО ГОЛОВНЕ: кардіологічні алгоритми» (м. Вінниця 23 травня 2019 р., 25 лютого 2020 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» стендова доповідь м. Вінниця 25 квітня 2019 р.), конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (м. Харків, 15-16 жовтня 2019).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях та 1 стаття у журналі, що зареєстрований в наукометричній базі SCOPUS, 1- в журналі, що входить до наукометричної бази Web of Science; 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 142 сторінках основного комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями та 4 рисунками. Список літератури містить 203 джерела, з них 78 – кирилицею та 125 – латиною.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ФАКТОРИ ЙОГО ФОРМУВАННЯ

Під терміном «ремоделювання лівого шлуночка» розуміють зміну структури, геометричних характеристик та функції лівого шлуночка серця внаслідок його перенавантаження або втрати життєдіяльного міокарда. Термін «ремоделювання серця» був введений N. Sharp у 70-х рр. для позначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркту міокарда (ІМ) [21]. Зараз цей термін використовується значно ширше. Наприклад при АГ ремоделювання лівого шлуночка носить назву «гіпертензивне серце», що відображається як у формуванні діагнозу, так і в класифікації ураження органів-мішеней. Проте сам термін означає різні варіанти зміни структури та функції лівого шлуночка внаслідок захворювання або захворювань як серцево-судинної системи, так інших органів та систем.

В умовах будь-якого захворювання ЛШ в тій чи іншій мірі та в тому чи іншому напрямку змінює свою структуру, і саме цей процес був названий патологічним ремоделюванням [22, 23]. Фізіологічне ремоделювання – суперечливий термін, проте він також має своє місце в медичній термінології. Наприклад, це компенсаторні зміни стану серця, які можуть спостерігатися у спортсменів, проте в довготривалому прогнозі частота розвитку ХСН у колишніх спортсменів виявилася більшою, ніж у людей, які не займалися спортом професійно, що ставить під сумнів фізіологічність ремоделювання серця і у спортсменів. Фізіологічним було названо ремоделювання серця у вагітних в період вагітності, зважаючи на його поступовий зворотній розвиток протягом півроку після пологів. Проте швидкий та повний зворотній розвиток даних змін в міокарді не залишив причин вивчати чи стратифікувати даний процес. Тому на сьогодні ремоделювання серця – це априорі патологічний процес, який може за певних умов зазнавати зворотного розвитку, наприклад, при тривалому медикаментозному контролі тиску на тлі АГ [24]. Сучасне пояснення процесу

ремоделювання - реакція серця на різні патологічні стимули, що діють більший час тривало (хвороби серцево-судинної системи), призводять до різних типів змін структури і функцій міокарда та закінчуються розвитком різних варіантів ХСН. Якщо не діагностувати якомога раніше та не втручатися медикаментозно в процеси ремоделювання міокарда, цей процес неухильно прогресує та призводить до смерті людини.

У відповідь на патофізіологічні стимули, такі як ішемія та АГ, включаються молекулярні і клітинні процеси, які стимулюють та спричиняють ремоделювання лівого шлуночка та інших камер серця. Це включає втрату кардіоміоцитів різними шляхами, такими як некроз, апоптоз або, можливо, надмірна аутофагія. Кардіоміоцити стають гіпертрофованими у відповідь на механічні та нейрогуморальні тригери. Накопичення надмірного позаклітинного матриксу призводить до фіброзу. Можуть виникнути метаболічні порушення, інсулінорезистентність і ліпотоксичність. Структурні зміни та зміни в процесах іонного обміну завершуються проаритмічними ефектами. В будь-якому випадку ремоделювання серця призводить до погіршення прогнозу пацієнтів різними шляхами [22, 23, 24]. На рис. 1.1 показана схема виникнення змін в міокарді від патофізіологічних стимулів до ХСН.

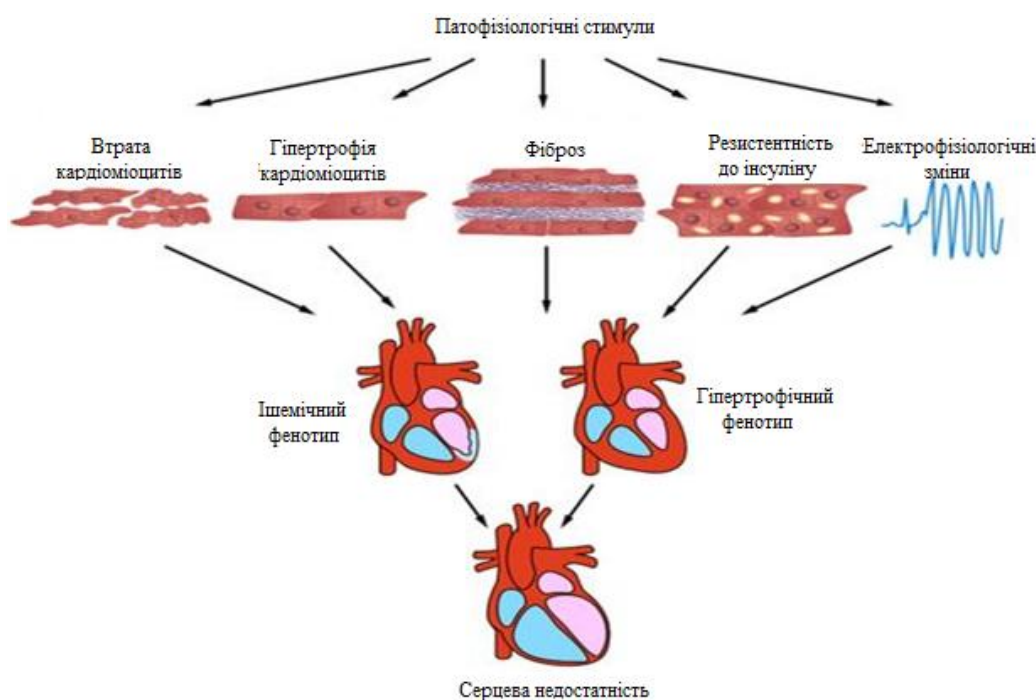


Рис. 1.1 Схема виникнення змін в міокарді від патофізіологічних стимулів до ХСН

1.1. Діагностика та класифікації ремоделювання лівого шлуночка.

До теперішнього часу велика увага приділялася змінам маси міокарда лівого шлуночка, яку ототожнюють із ГЛШ. Але все більше свідчень того, що ще до розвитку ГЛШ, відбувається зростання об'єму кардіоміоцитів, змінюється мікроциркуляція, має місце фіброз і навіть апоптоз клітин міокарда [25, 26]. Лідером у зміні геометрії ЛШ є АГ.

У 1995 році в літературі були опубліковані результати тривалого (7 років) дослідження майже 700 молодих хворих на АГ, в якому зроблено наголос, що пацієнти з АГ і концентричним ремоделюванням мають значно вищий серцево-судинний ризик, ніж хворі з нормальною геометрією серця [20]. Наступні 20 років багато авторів підтвердили, що КРЛШ не є доброякісним варіантом компенсаторної адаптації ЛШ до підвищеного АТ. КРЛШ стали вважати несприятливою зміною серцевої структури та стадією розвитку ГЛШ [27, 28, 29].

В останній час все більше приділяється уваги визначенню фіброзу як компоненту ремоделювання серця при будь-якій серцевій патології, де спостерігаються процеси ремоделювання переважно лівого шлуночка. Підвищена жорсткості міокарда внаслідок активної роботи фібробластів призводить до погіршення стану спочатку діастоли, а з часом і до порушення систолічної функції лівого шлуночка та клінічно розвинутої серцевої недостатності [30]. Для діагностики фіброзування міокарда досить широко застосовують маркери позаклітинного синтезу, матриксні металопротеїнази та інгібітори їх синтезу [31, 32]. Проте на сьогодні існують прості та загальнозживані методи визначення ремоделювання лівого шлуночка, що не передбачають визначення того, за рахунок яких саме процесів та складових відбувається зміна маси та форми лівого шлуночка. Цікавим та перспективним до вивчення видається сам факт наявності ремоделювання серця при відсутності очевидних факторів, що його провокують, а також методи ранньої діагностики ремоделювання ЛШ у безсимптомних та майже здорових осіб.

Концентричне ремоделювання лівого шлуночка є стадією ГЛШ, коли маса міокарда ще не зросла, проте визначається відносне потовщення стінок лівого

шлуночка, причини якого можуть бути очевидними, наприклад, АГ. Існує також КРЛШ, причини якого не з'ясовані та механізми його виникнення не зрозумілі.

Питання про виділення типів ремоделювання лівого шлуночка постало тоді, коли довготривалі проспективні дослідження виявили залежність ризику ускладнень не тільки від виразності та динаміки ГЛШ, але й від характеру ремоделювання лівого шлуночка.

Класифікація типів ремоделювання ЛШ базується на наявності (або відсутності) збільшення ММЛШ (або ІММЛШ) та значеннях відносної товщини стінок лівого шлуночка (ВТС). ВТС вираховується як співвідношення суми товщини задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки до кінцево-діастолічного розміру ЛШ: $VTC = (T_{зд} + T_{мд})/КДР$. Інколи для розрахунку ВТС застосовують формулу, яка не враховує товщину міжшлуночкової перегородки: $VTC=2 \times T_{зд}/КДР$. Збільшення ВТС на рівні та понад 0,43 свідчить про концентричні зміни ЛШ, тобто про суттєве збільшення товщини стінок відносно розміру його порожнини.

Виділяють 4 основні геометричні моделі лівого шлуночка:

нормальна геометрія - ІММЛШ в межах норми, $VTC \leq 0,42$

концентричне ремоделювання ЛШ - ІММЛШ не збільшений, $VTC > 0,42$);

ексцентрична гіпертрофія - ММЛШ збільшена, $VTC \leq 0,42$

концентрична гіпертрофія - ММЛШ збільшена, $VTC > 0,42$.

Для визначення ММЛШ можна використовувати декілька формул. Найчастіше користуються формулою Penn Convention:

$ММЛШ_{PENN} = 1.04 \times [(КДР + T_{зд} + T_{мд})^3 - КДР^3] - 13,6$, де: **КДР** - кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; $T_{зд}$ та $T_{мд}$ - відповідно товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Формулу розрахунку ММЛШ запропоновано також Американським товариством з ехокардіографії (ASE):

$$ММЛШ_{ASE} = 0.8 \times [1.04 (КДР + T_{зд} + T_{мд})^3 - КДР^3] + 0.6$$

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховують як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. На сьогодні критерієм ГЛШ вважають індекс ММЛШ більший за 115 г/м^2 для чоловіків та 95 г/м^2 для жінок (у разі користування формулою Penn Convention або ASE) [5].

Незважаючи на те, що виникнення дилатації ЛШ асоційовано з прогресуванням його систолічної дисфункції, розвитком застійної серцевої недостатності та ризиком шлуночкових аритмій, рядом досліджень, було визначено більш несприятливий прогноз саме у пацієнтів з концентричною ГЛШ [33].

1.2. Особливості серцево-судинного ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

При довготривалій АГ формується комплекс структурно-функціональних змін в серці, який називається гіпертензивне серце, та відображає наявність, ступінь та варіант ГЛШ. [34, 35]. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є самостійним предиктором ускладнень при ГХ [36, 37, 38, 39, 40, 41].

В рамках Фремінгемського дослідження встановлено, що наявність ГЛШ пов'язана з 5-кратним підвищенням смертності протягом 5 років спостереження; ризик фатальних і не фатальних ускладнень у хворих з ГЛШ підвищується в 2-4 рази незалежно від віку, статі й інших факторів ризику [42]. Показано, що при збільшенні товщини задньої стінки лівого шлуночку на 1 мм ризик летальних ускладнень зростає в 7 разів. Регрес ГЛШ у пацієнтів з АГ супроводжується зниженням частоти розвитку серцево-судинних захворювань більше, ніж на 50% [43, 44].

Точні механізми, за рахунок яких біомеханічне перевантаження ініціює гіпертрофічну відповідь, до кінця не зрозумілі. Відомо, що механічне перерозтягнення клітин міокарду призводить до посилення синтезу білків та експресії деяких генів росту, навіть без участі нервових та гуморальних факторів. На мембрані кардіоміоцитів знаходяться чутливі до розтягнення іонні канали. Індуковані розтягненням міоцити синтезують та секретують цілий ряд факторів росту, в тому числі інсуліно-подібний фактор росту-1, ангіотензин II та ендотелін-

1. Кожен з перерахованих чинників має достатньо активності, щоб індукувати гіпертрофічний ріст кардіоміоцитів [1, 44, 45, 46, 47, 48]. Механічне розтягнення також може безпосередньо активізувати ангіотензинові рецептори кардіоміоцитів без участі ангіотензину II [49].

Міокардіальний фіброз та структурно змінені кардіоміоцити відповідальні за порушення функції серця при АГ. Кардіоміоцити збільшуються в діаметрі та по довжині. Їх число та кількість клітинних шарів, як правило, не змінюються. Збільшення розмірів кардіоміоцитів виникає за рахунок активізації синтезуючої функції клітин і накопичення білку, а також збільшення числа внутрішньоклітинних органел (рибосом, мітохондрій та ін.) та ДНК. Поряд з процесами гіпертрофії кардіоміоцитів проходить їх прогресуюча загибель внаслідок апоптозу, в результаті число м'язових клітин міокарду незворотно зменшується [50, 51]. На додачу, у клітинах знижується кількість високоенергетичних фосфорних сполук, кальцію та щільність β -адренергічних рецепторів [52].

Прогресування ГЛШ призводить до нівелювання захисного ефекту помірної гіпертрофії за рахунок збільшення метаболічних потреб гіпертрофованого міокарда і відставання розвитку судинного русла від зростання маси міокарда. Також у процесі формування гіпертонічного серця суттєві зміни відбуваються і в коронарному руслі – як в крупних артеріях, так і в дрібних інтрамуральних судинах. В результаті зниження резерву коронарного кровотоку ГЛШ може поєднуватися з ішемією міокарду навіть за відсутності ознак атеросклеротичного ураження коронарних судин. Функціональні порушення судинорухливих реакції в коронарних судинах, такі як зниження коронарної реактивності та скорочення резерву коронарного потоку, були виявлені навіть у молодих здорових та безсимптомних чоловіків з незначною гіпертензією [53].

Навіть невелика зміна маси ЛШ в межах нормальних значень може слугувати прогностичною ознакою збільшення кардіоваскулярного ризику [38, 49, 54, 55]. В основі розвитку ГЛШ полягають насамперед порушення нейрогуморальної регуляції, активація симпатoadреналової (САС) і ренін-

ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем [56, 57]. Активація локальної РААС міокарду викликає збільшення вмісту ангіотензину II, який через АТ₁-рецептори запускає протеїнказні механізми та викликає проліферативну активність в кардіоміоцитах та гладеньком'язових клітинах периферичних судин [58]. Ангіотензин II сприяє активації цитокінів, підвищенню продукції інших нейрогормонів (альдостерону, вазопресину, ендотеліну), активації інших медіаторів, що приймають участь в ремоделюванні та активації САС, внаслідок чого підвищується рівень катехоламінів [59]. Крім того, РААС має модулюючу активність по відношенню до атеросклеротичного процесу. Ангіотензин II виявляє прозапальний вплив на стінки судин, посилює судинне запалення, виникає ендотеліальна дисфункція що, відповідно, стимулює атерогенез [60, 61].

Фремінгемським дослідженням, виявлено, що найбільш несприятливий вплив на прогноз пацієнтів справляє концентрична ГЛШ, тобто ГЛШ з переважанням потовщення стінок лівого шлуночка над збільшенням його порожнини [42].

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших хвороб людства, займає провідне місце в структурі серцево-судинних захворювань, і є найбільш частою причиною розвитку таких ускладнень, як інсульт, інфаркт міокарда, ХСН, що робить дану патологію однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі [62, 63]. За даними офіційної статистики, в Україні на АГ страждають понад 11 млн. 800 тис. людей, що складає близько 30 % дорослого населення країни, причому серед них 4,8 млн. осіб працездатного віку [62, 64, 65]. Розповсюдженість ГЛШ в популяції, за даними Фремінгемського дослідження, становить 15-20% [42]. Частота її виявлення зростає серед осіб з підвищеним АТ та серед людей старшого віку.

АГ є найбільш вагомим і найбільш вивченим фактором ризику як ремоделювання ЛШ, так і серцевої недостатності; приблизно 75% пацієнтів із серцевою недостатністю мають в анамнезі гіпертензію [66]. Збільшення товщини стінки має тенденцію зменшувати напругу стінки і зменшувати потребу в кисні; отже, спочатку процеси потовщення міокарда (ремоделювання) адаптивні. Проте,

де закінчується адаптація і починається дезадаптація, відповідати майже немає можливості. При збереженні навантаження тиском (АГ) міокард повільно переходить в стан декомпенсації і клінічної серцевої недостатності. Наше розуміння механізмів, що полягають в основі цього переходу від адаптивної гіпертрофії до дезадаптивної, практично до ХСН, залишається неповним.

Однією з цілей антигіпертензивної терапії є уповільнення, зупинка або, можливо, навіть зворотний розвиток зростання об'єму кардіоміоцитів. Дійсно, міоцит серця здатний до зменшення в об'ємі, хоча це не завжди зберігає його функції, іноді це може бути атрофією. Саме тому далеко не всі групи антигіпертензивних препаратів покращують прогноз і уповільнюють прогресування ХСН. Питання про зменшення ГЛШ в процесі лікування спірне, враховуючи, що прижиттєво не можливо визначити, за рахунок яких елементів м'язу відбулося його зменшення: атрофії кардіоміоциту, зменшення фіброзу або запалення, і чи не сприятиме згодом зменшення ІММЛШ появі або збільшенню ХСН.

Ішемічне ремоделювання серця відрізняється від гіпертрофічного, хоча часто ці варіанти ремоделювання асоційовані. При ішемії відбувається метаболічне виснаження кардіоміоциту, а при інфаркті міокарда - його смерть і заміщення сполучною тканиною. Тут ремоделювання носить характер локальної або / та глобальної дилатації ЛШ зі зниженням його скоротливої функції. При такому варіанті розвитку ремоделювання великий внесок робить запалення і колагеноутворення. Останнім часом з'являються дослідження, які припускають, що сам некроз може бути запрограмованим клітинним процесом, а не неконтрольованим розпадом клітини. Крім того, є дані, які свідчать про те, що некроз і апоптоз нерозривно пов'язані і можуть бути різними проявами одного і того ж генетично зумовленого процесу (некроптозу), який асоційований з ГЛШ. [67].

Багато авторів ставить перед собою питання: чи може бути ремоделювання ЛШ так само генетично зумовленим процесом? [68, 69, 70]. Викликається воно відомими набутими захворюваннями, або ці захворювання так само обумовлені

генетично? Тоді чи може ремоделювання передувати проявам хвороби? І якщо так, то чи можливо почати пошук предикторів хвороби при скринінговому виявленні ремоделювання у людей без клінічних проявів хвороби? Спроба вирішити вказане питання представлена у даному дослідженні.

Сьогодні також існує термін «електрофізіологічне» ремоделювання серця. Пацієнти з ремоделюванням ЛШ мають значно підвищений ризик розвитку злоякісних аритмій, що становить суттєвий компонент смертності, пов'язаної з гіпертрофією серця. В останні роки електричне ремоделювання, термін, що охоплює зміни у множинних транспортних процесах в кардіоміоциті, розцінюється як важливий патофізіологічний механізм при багатьох типах патології серця [71, 72]. Проте наше розуміння механізмів, що лежать в основі численних аспектів електричного ремоделювання ЛШ обмежена. В результаті методи лікування аритмій, пов'язаних з ремоделюванням серця, залишаються розчаровуюче неефективними. Крім того, є переконливі докази того, що зміни трансмембранних потоків Ca^{2+} , які є основною ознакою електричного ремоделювання, сприяють патогенезу гіпертрофії і ХСН шляхом патологічної активації кальцієвих каналів [71]. Сумація фіброзу міокарда зі зміненою електричною активністю, уповільнені провідністю і рефрактерністю посилюють проаріtmічний фенотип на тлі ремоделювання серця [73].

1.3. Патологічні стани, що асоційовані з ремоделюванням серця.

Не так давно в літературу був уведений термін «метаболічне ремоделювання» серця, що було обумовлено накопиченням даних про більш ранній та агресивний розвиток ремоделювання у хворих на ЦД. З розвитком та поглибленням інсулінорезистентності в кардіоміоциті в першу чергу страждає метаболізм: використання жирних кислот збільшується за рахунок глюкози, що сприяє дисметаболічній кардіопатії, яка характеризується дилатацією шлуночків на тлі гіпертрофії стінки та порушеннями діастолічного розслаблення [74, 75].

Майже не викликає сумніву той факт, що у пацієнтів з надлишковою масою тіла дуже рідко спостерігається нормальна геометрія серця. Частіше за все

діагностуються структурно-функціональні зміни серця, а саме концентричне ремоделювання лівого шлуночка та концентрична гіпертрофія, навіть за відсутності АГ [14, 76, 77, 78, 79]. Проте і в даному питанні є суттєві нюанси. Термін «парадокс ожиріння» був введений для опису зв'язку між ожирінням і поліпшеннями результатів серцевої недостатності [80]. У пацієнтів з серцевою недостатністю та ожирінням спостерігалась краща виживаемість в порівнянні з пацієнтами з СН та нормальною масою тіла, а вищі індекси маси тіла асоційовані з більш низьким ризиком смерті [81, 82]. Ймовірно це можна пояснити пригніченням нейрогуморальної системи або збільшенням метаболічного резерву у пацієнтів з ожирінням. Наприклад, адіпонектин, який регулює апетит і енергетичний баланс, надає пряму кардіопротективну дію проти ішемії та реперфузійного ушкодження. Проте, впливаючи на прогноз відносно ішемії, ожиріння не зменшує темпів розвитку ХСН та АГ, зважаючи на те, що збільшує ризик швидкого розвитку ГЛШ та фіброзу в гіпертрофованому м'язі [83]. Тому ожиріння, навіть після відкриття даного феномену, вважається одним з факторів, що викликає дезадаптивне концентричне ремоделювання ЛШ та негативно впливає на прогноз як АГ, так ХСН з нормальною та незначно зменшеною ФВ.

В даний час не викликає сумніву той факт, що в багатьох випадках витоки АГ лежать в дитячому та підлітковому віці, що є причиною формування змін геометрії лівого шлуночка ще в зовсім молодому віці [84]. За даними літератури, в 40-65% спостережень ювенільна АГ переходить в розряд дорослої патології. У віці до 30 років АГ реєструється у 4,8-10,4% молодих чоловіків і дещо рідше (1,6-7,3%) у молодих жінок. Поява АГ у дітей та підлітків обумовлена здебільшого генетичною схильністю до захворювання [79, 84].

Проте ступінь гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) далеко не завжди відповідає ступеню АГ [85, 86, 87, 88, 89]. Концентричне ремоделювання лівого шлуночка та навіть ГЛШ є досить частою знахідкою серед осіб з відсутністю гемодинамічних причин її розвитку [90, 91]. В даний час показано наявність генетичної схильності до розвитку ГЛШ, яка реалізується в певних гемодинамічних і нейрогуморальних умовах [92, 93, 94]. Серед пацієнтів з

високим нормальним рівнем тиску ГЛШ діагностували у кожного п'ятого, ремоделювання судинної стінки – у кожного четвертого пацієнта. Ексцентричний тип ГЛШ серед пацієнтів з високим нормальним АТ зустрічався частіше концентричного, що відрізняється від осіб з АГ, основним типом геометрії ЛШ при якій є концентрична ГЛШ [95, 96]. У ряді робіт показано розвиток ГЛШ ще до формування АГ, що підтверджує точку зору, що ГЛШ не є наслідком АГ а, навпаки, її предиктором [97, 98, 99].

Є й гендерні особливості у ремоделюванні серця. Ішемічна хвороба серця, що є основною причиною виникнення ХСН зі зниженою ФВ, частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок [100, 101]. Навпаки, ХСН зі збереженою ФВ на тлі АГ зустрічається частіше у жінок, в пропорції 2:1. Основні механізми залишаються нез'ясованими, хоча статеві відмінності були описані в літературі в структурі серця чоловіків та жінок, і в особливостях діастолічної функції ЛШ та в жорсткості коронарних артерій тощо [102]. У чоловіків, і у самців тварин, спостерігається тенденція до ексцентричного ремоделювання ЛШ у відповідь на стрес, тоді як у жінок розвивається концентричне ремоделювання. Крім того, у жінок спостерігається більш активний регрес гіпертрофії ЛШ, наприклад, після заміни аортального клапана на тлі стенозу в порівнянні з чоловіками, що вказує на більшу пластичність процесів в міокарді у жінок. Одним з можливих механізмів, що лежать в основі статевого диморфізму при захворюваннях серця, є мутації в мітохондріальній ДНК [102].

Ремоделювання лівого шлуночка як компенсаторний механізм було виявлено у спортсменів, при тому у чоловік та жінок наслідки даного ремоделювання були різними. Довготривалі спостереження виявили, що з часом наявність ремоделювання могла відігравати не найкращу роль у прогнозі вже літніх спортсменів [104, 105].

Російськими авторами було вивчено зв'язок психоемоційних особливостей та гормональних змін з гіпертрофією лівого шлуночка у осіб з нормальним рівнем артеріального тиску [106]. У осіб з наявністю ГЛШ було виявлено високий рівень накопиченого стресу за шкалою Холмса-Рея і низька життєстійкість за візуально-

аналоговою шкалою, збільшення рівня норадереналіну в порівнянні з адреналіном, та кортизолу. Було зроблено висновок про тісний зв'язок психосоматичної компоненти у ремоделювання ЛШ та порівняно більш вагомий зв'язок стресу з ГЛШ у чоловіків. [99, 106]. Процеси, пов'язані з дезадаптивним ремоделюванням шлуночків, залежать від віку. Гіпертрофія кардіоміоцитів більш виражена в літньому серці, сприяючи серцевій дисфункції. З віком також внутрішня здатність серця до регенерації зменшується [107]. Парадокс досліджень полягає у тому, що більшість доклінічних досліджень на тваринах проводиться на молодих щурах зі штучно відтвореною патологією, а клінічних досліджень у людей – на старших пацієнтах з серцевою патологією, що стало причиною відсутності очікуваних результатів лікування у людей. Нажаль, вирішення цієї проблеми на сьогодні не існує.

Важливим процесом, асоційованим з гіпертонічною хворобою, є ремоделювання судин. Дані багатьох досліджень показали, що структурна перебудова лівого шлуночка у вигляді його концентричної гіпертрофії супроводжується збільшенням жорсткості сонних артерій, що характеризується потовщенням комплексу інтима-медіа та зменшенням їх просвіту [108, 109, 110]. Проте данні зміни відбуваються при тривалій АГ з цифрами АГ, не меншими за 2 ступінь підвищення АТ.

При ремоделюванні судин виникає комплекс змін на різних рівнях – від макроскопічного до біохімічного. Цей процес включає дві стадії: стадію функціональних змін судин, що пов'язана з вазоконстрикторними реакціями у відповідь на трансмуральний тиск і нейрогуморальну стимуляцію, та морфологічну стадію, що характеризується структурним зменшенням просвіту судин внаслідок потовщення їх медіального прошарку. Процеси функціональних змін частіше асоціюються з 1-2 ступенем підвищення АТ.

Адаптаційні механізми структурно-геометричної перебудови артерій при АГ можуть мати різні варіанти перебігу. Надмірне напруження судинної стінки призводить до збільшення пристіночного тиску, який може нормалізуватися двояко – шляхом потовщення судинної стінки (гіпертрофічне ремоделювання) або

зменшення внутрішнього діаметру (еутрофічне ремоделювання) чи обох варіантів одночасно [106, 111, 112].

На експериментальній моделі гіпертензивних та нормотензивних тварин було зроблено висновок про суттєвий внесок тютюну як в ремоделювання ЛШ, так і екстракраніальних судин [113].

Зміни, які виникають в крупних артеріях, мають багато спільного з патоморфологічною картиною у коронарному руслі. Також спостерігається проліферація ендотеліальних та гладком'язових клітин інтими, збільшення кількості моноцитів та надлишкове відкладення білків позаклітинного матриксу. В серединній оболонці (медії) виникає гіперплазія та/чи гіпертрофія гладком'язових клітин та фіброз.

Гіпертрофія артеріальних судин призводить до зростання периферичного судинного опору. Зміни в структурі стінки великих судин приводять до зростання артеріальної жорсткості і, у свою чергу, збільшенню відображення артеріальної пульсової хвилі. Це сприяє підвищенню систолічного АТ і стимулює подальшу гіпертрофію міокарду. Артеріальна жорсткість – це кінцевий результат багаторазової взаємодії між стабільними та динамічними змінами структурних та клітинних елементів судинної стінки на тлі високого АТ. Артеріальній еластичності (зворотній термін – артеріальна ригідність, артеріальна жорсткість) останнім часом приділяється велика увага. Це пов'язане з тим, що артеріальна ригідність визнана самостійним фактором розвитку органних ускладнень АГ (зокрема, ГЛШ, ХСН), а також несприятливого СС прогнозу і смертності [108, 114, 115]. Стан артеріальної еластичності залежить від віку (вікова інволюція структурних білків еластину і фібуліну), генетично обумовлених особливостей еластинових волокон, тривалості АГ і ступеню підвищення АТ (переважно систолічного і пульсового артеріального тиску, а також варіабельності САТ [116, 117]).

У зв'язку з вазоконстрикцією та іншими властивостями ангіотензину II подібні процеси відбуваються і в гладком'язовому шарі артерій, внаслідок чого підвищується загальний периферичний опір, що ще збільшує навантаження на ЛШ

і прискорює його гіпертрофію. Підвищення опору в судинах головного мозку сприяє виникненню як гострих порушень мозкового кровообігу, так і прогресування хронічної гіпоперфузії. Таким чином, відбувається єдиний процес серцево-судинного ремоделювання, що відображає трансформацію функціональних змін в структурні. Ремодювання серця і судин, будучи патогенетичним компонентом регуляції судинного тонуусу і гомеостазу в умовах хронічного підвищення системного АТ, стає предиктором прогресування і ускладненого перебігу АГ [118, 119, 120].

Саме зміни судинного русла мають основне патогенетичне значення у виникненні та формуванні АГ і закріплюють підвищення АТ. Загалом тонус резистивних судин визначається скорочувальною здатністю гладкої мускулатури медіального шару судини, його геометрією, піддатливістю судинної стінки і величиною перемінного гідростатичного тиску. Завдяки механізму ауторегуляції судинного тонуусу забезпечується стабільність кровопостачання органа або тканини [121].

Особливо несприятливе поєднання підвищеного АТ з ІХС та атеросклеротичним пошкодженням сонних та мозкових артерій. Існують дані про те, що навіть незначне їх атеросклеротичне ураження має таке ж значення в розвитку церебральних ускладнень, як і гемодинамічно значущий стеноз [122].

Прогностично несприятливим маркером розвитку як ремоделювання судинної стінки на тлі АГ, так і атеросклеротичного процесу є збільшення товщини комплексу «інтима-медіа», що вимірюється при дуплексному дослідженні екстракраніальних судин [123].

Зважаючи на те, що ремоделювання серця і судин є паралельними етапами ураження органів мішеней при АГ, існують досить багато робіт, які виявляють та підкреслюють кореляційні зв'язки між цими процесами [111, 121, 124].

Деякими авторами відмічається також достовірний кореляційний зв'язок між показниками каротидного ремоделювання і параметрами діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ, особливо старшого віку [123].

Вважають, що розвиток діастолічної дисфункції передуює розвитку ГЛШ. Порушенню діастолічної функції міокарда (спроможності шлуночків до наповнення) у хворих на АГ сприяє ряд факторів, серед яких - підвищений артеріальний тиск, порушення обміну Ca^{2+} (підвищення його внутрішньоклітинної концентрації - Ca^{2+in}), розвиток міокардіального фіброзу, ремоделювання камер серця, порушення синхронності релаксації та скорочення волокон міокарда тощо [125]. Потовщення стінок, як правило, робить основний внесок у порушення діастолічної функції міокарда внаслідок збільшення їх ригідності, порушення балансу між потребою міокарда в кисні та його доставкою (відносної ішемії), зменшення продукції макроергічних сполук. Порушення діастоліки суттєво залежать від вираженості ГЛШ та характеру ремоделювання лівого шлуночка.

Ті або інші ознаки діастолічної дисфункції ЛШ спостерігаються у більшості хворих на АГ. У 30-40% пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності скоротливі властивості міокарда збережені, а декомпенсація обумовлена розвитком діастолічних порушень [126]. Частота порушень діастолічного наповнення ЛШ збільшується відповідно до вираженості ГЛШ, сягаючи 100% серед хворих із значною ГЛШ. Прогресування ГЛШ супроводжується наростанням важкості діастолічної дисфункції та є предиктором розвитку систолічної СН.

Таким чином, КРЛШ є адаптивною реакцією серцево-судинної системи на неадекватні гемодинамічні умови, як наприклад при АГ, а також є визначеним предиктором розвитку систолічної і діастолічної дисфункцій лівого шлуночка. Проте поява КРЛШ у нормотензивних молодих пацієнтів є свідченням того, що не тільки і, можливо, не стільки гемодинамічні розлади приймають участь у формуванні даного прогностично досить небезпечного стану, що спрямовує на подальший пошук причин появи КРЛШ у молодих пацієнтів.

1.4. Зв'язок концентричного ремоделювання лівого шлуночка з синдромом сполучнотканинної дисплазії

Синдром недиференційованої сполучнотканинної дисплазії (СНСД), ознаками якого з боку серця є малі структурні аномалії, все частіше згадується в літературі як причинний фактор ремоделювання лівого шлуночка, особливо у молодих людей. Малі структурні аномалії серця (МСАС) – гетерогенна група аномалій розвитку серця, що включає різноманітні анатомічні та морфологічні відхилення від норми, та, в свою чергу можуть асоціюватися або навіть бути причинним фактором змін геометрії лівого шлуночка. Генетично детермінована слабкість сполучнотканинного каркасу серця може викликати дилатацію ЛШ шлуночка переважно зі збереженою ФВ. З іншого боку, МСАС через зміни гемодинаміки внаслідок їх наявності та ступеня також можуть сприяти ремоделюванню ЛШ.

Частота виявлення МСАС в популяції молодих людей сягає 25-30% [127]. Найбільш поширені МСАС – пролапс мітрального клапана (ПМК) та аномальні хорди лівого шлуночка (АХЛШ), що як ізольована патологія (тільки ПМК або тільки АХЛШ) та в поєднанні складають 93-95% всіх МСАС. [128, 129].

На сьогоднішній день думка про вплив МСАС на прогноз досить спірна. За даними більшості авторів, синдром сполучнотканинної дисплазії і особливо ПМК, може бути причиною таких ускладнень, як гемодинамічно значуща мітральна регургітація, ексцентрична ГЛШ, розвиток ХСН, інфекційного ендокардиту, тромбоемболій великого кола кровообігу, та аритмій, які можуть бути причиною раптової смерті пацієнтів [130, 131, 132, 133, 134, 135, 136].

За даними популяційних досліджень, ПМК у дітей та підлітків виявляють майже з однаковою частотою, що й у дорослих - у 10-14% дітей, у 12-17% дорослих [127, 129, 137, 138]. «Симптомний» ПМК з максимальною частотою діагностується у жінок в віці 20-29 років і у чоловіків у віці 30-39 років [138]. Частота ускладнень з боку серцево-судинної системи при різних варіантах ПМК становить від 3 до 17% [129]. Мітральну регургітацію (МР) вважають за найбільш частий прояв та ускладнення ПМК, вона зустрічається у 42-100% осіб з ПМК [133, 137, 139, 140]. Прогресуючий характер МР спостерігається переважно у осіб з міксоматозною дегенерацією стулок МК (первинний, істиний ПМК), що

обумовлює ризик розвитку не тільки серцевої недостатності, але й аритмій, тромбоемболічних ускладнень та раптової смерті. МР виявляють у 80-85% осіб з ПМК і ознаками міксоматозної дегенерації стулок та хордального апарату МК [129].

Основну роль в прогресуванні МР при міксоматозному ПМК відіграє травмуюча дія турбулентного регургітаційного потоку на структури клапана. Локальне персистування процесів пошкодження приводить до прогресування міксоматозної трансформації і деформації МК, потовщення та укорочення стулок та до неухильного прогресування МР [141, 142].

При незначній або помірній регургітації на МК зазвичай не спостерігається розвитку ремоделювання лівих відділів, а прогноз у таких хворих істотно не відрізняється від такого в загальній популяції [143, 144].

Виражена МР асоціюється з підвищеним ризиком дилатації лівих відділів серця з розвитком серцевої недостатності різних ступенів. Трансформація безсимптомного пролапсу в гемодинамічно значущий з розвитком ремоделювання ЛШ визначається в 15-40%, при цьому діастолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано у 20-26% пацієнтів з ПМК II-III ступенів, систолічну – у 5-7% [140, 145].

У пацієнтів з безсимптомним ПМК прогноз, як правило, сприятливий. Гемодинамічна роль ПМК може підсилюватися за рахунок сумування з іншими чинниками дестабілізації внутрішньошлуночкової гемодинаміки - з АГ, ожирінням тощо.

Аномальні хорди шлуночків серця – це сполучнотканинно-м'язові трабекули, які, мають ектопічне кріплення. Частота виявлення АХ шлуночків серця в популяції, за даними автопсії складає 16-20% [146], за даними ехокардіографії, коливається в межах від 50 до 68% випадків [147]. Дані відмінності є свідомством різного методологічного підходу до виявлення АХ і до трактування отриманих даних.

АХЛШ частіше діагностують у чоловіків (17-71%), ніж у жінок (17-30%), при цьому вікові відмінності неістотні. У людей молодого віку та підлітків АХ виявляються частіше, мають більш яскраву симптоматику, що за результатами

більшості авторів, обумовлено гіперсимпатикотонією [137, 148]. За даними різних авторів АХЛШ поєднуються із ПМК в 53%-68% [137, 148]. Цей факт підтверджує чіткий патогенетичний зв'язок між АХЛШ і ПМК та підсилює можливий негативний вплив на гемодинаміку, проте даний вплив не можна порівняти з впливом таких факторів, як АГ або ІХС в будь-якому віці.

Дисфункція автономної нервової системи у пацієнтів з АХЛШ має місце у 78-90%, та носить конституціональний, генетично обумовлений характер. Найбільш класичними проявами АХ є порушення ритму серця, які реєструються переважно у вигляді надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол. Екстрасистолічна аритмія, за даними деяких авторів, при АХЛШ зустрічається в 15,8-100% випадків [147, 149, 150]. У осіб з АХЛШ рядом авторів визнані такі ускладнення, як шлуночкова тахікардія та фібриляції шлуночків [151, 152].

Наявність ДДЛШ при наявності АХЛШ, на думку ряду авторів, є наслідком впливу потовщених серединних або множинних верхівкових хорд на структуру стінки ЛШ [137, 153]. Це призводить до деформації і порушення геометрії лівого шлуночка переважно під час фази діастолі. Крім того, в місцях прикріплення АХЛШ, особливо в ділянці міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, розвивається локальна гіпертрофія міокарда, яка ще більше деформує ЛШ [137, 153].

Таким чином серцево-судинні захворювання зростають в геометричній прогресії як по частоті, так і по поширеності в усьому світі, крім того, значно молодішає вік не тільки діагностики цих захворювань, а також смертність від ускладнень. В основі патогенезу та ускладнень всіх серцевих захворювань полягає зміна форми і функції ЛШ – його ремоделювання, яке має стадійність та певні напрямки формування. Цей синдром виникає на тлі широкого спектру основних серцевих захворювань і характеризується різноманітним спектром структурних, функціональних, електрофізіологічних, клітинних і молекулярних змін. Крім того, він обумовлений генетичною схильністю, екологічними впливами, гендерними особливостями, що в сукупності визначає діагностику та лікування цих захворювань. В кінцевому рахунку, ці особливості повинні бути вивчені і пояснені

в контексті окремого пацієнта, щоб оптимізувати і індивідуалізувати терапевтичний підхід, і бажано на ранніх стадіях захворювання для подовження життя пацієнта.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Відповідно до завдань дослідження на першому етапі дослідження обстежено 420 осіб молодого віку, з яких було відібрано та включено у другий етап дослідження 76 осіб (38 – з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка і 38 – група порівняння – з нормальною геометрією серця). Контингент обстежуваних був складений зі здорових добровольців: студентів та викладачів ВНМУ ім. М.І. Пирогова, персоналу Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова та їх родичів в період з вересня 2015 року по червень 2018 року.

Початку дослідження передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди особи на участь у дослідженні відповідно до етичних норм Гельсінської декларації (1983 р.). Серед 420 обстежених на першому етапі дослідження осіб чоловіки склали 78,6% (330 пацієнтів). У другий етап дослідження були залучені здорові особи від 18 до 42 років, середній вік яких склав $25,3 \pm 0,6$ років, що відповідає молодому віку згідно сучасній класифікації ВООЗ. Чоловіків було 56 (73,68%), жінок - 20 (26,32%) (табл.1.1).

У дослідження не включали хворих із АГ будь-якого генезу, концентричною та ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка, ожирінням, цукровим діабетом будь-якого типу та порушенням толерантності до вуглеводів, вадами серця будь якого генезу, хронічними обструктивними захворюваннями легень та тих, хто палить, будь-якими хворобами нирок, а також осіб з АГ в анамнезі батьків.

Основна група і група порівняння були співставими за віком і статтю, причому в обох групах спостерігалось суттєве переважання пацієнтів чоловічої статі ($\chi^2=34,1$; $p<0,0001$). Даний факт може бути обумовлений тим, що саме чоловіки виявили бажання обстежитися, вважаючи на більшу зацікавленість

станом свого здоров'я. З іншого боку, даний факт може свідчити також про схильність до змін серцево-судинної системи саме у чоловіків.

Таблиця 1.1

Демографічні показники у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
Вік, роки	26 (22; 29)	22 (20; 30)	0,31
Стать (чоловіки/жінки)	26 (68,4%) / 12 (31,6%)	30 (78,9%) / 8 (21,1%)	0,29

Примітки: Показники представлені у вигляді медіан і інтерквартильного розмаху (25 і 75 персантиль показника) і % (відносні величини); порівняння % проведено за критерієм χ^2 ; порівняння величин показників проведено за допомогою методів непараметричної статистики для двох не пов'язаних виборок – за Mann-Whitney U test.

Ознаки КРЛШ зі всіх обстежених (420 осіб) мали 9,1% (38 осіб), у інших 382 осіб геометрія ЛШ була нормальною (рис 2.1). З 38 осіб (26 чоловіків та 12 жінок) з ВТС > 0,42, тобто з КРЛШ, було сформовано першу групу; осіб для групи порівняння (друга група) було вибрано з решти 382-х осіб з ВТС ≤ 0,42, що становило також 38 осіб (30 чоловіків та 8 жінок) (табл.1.1).

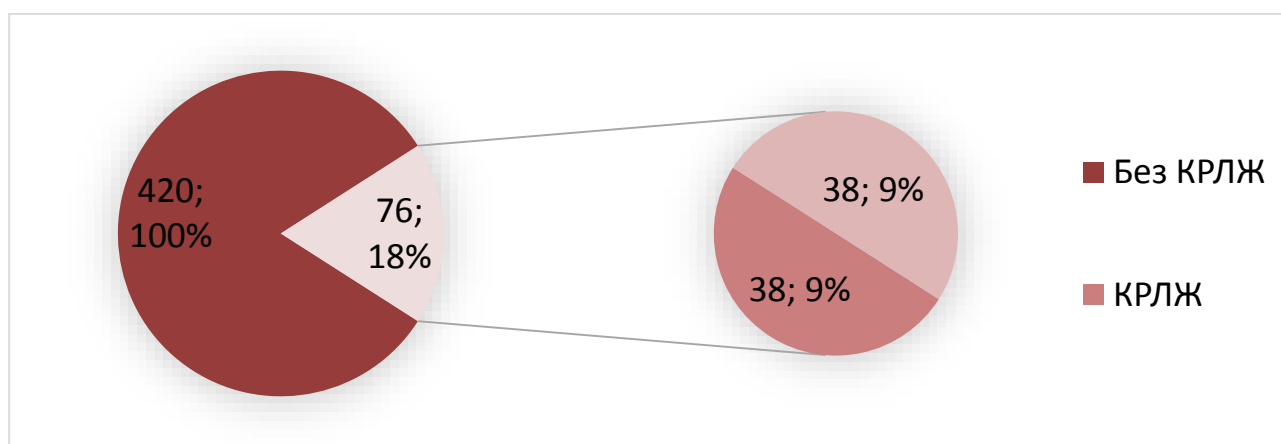


Рис.2.1. Розподіл обстежених осіб в залежності від наявності КРЛШ

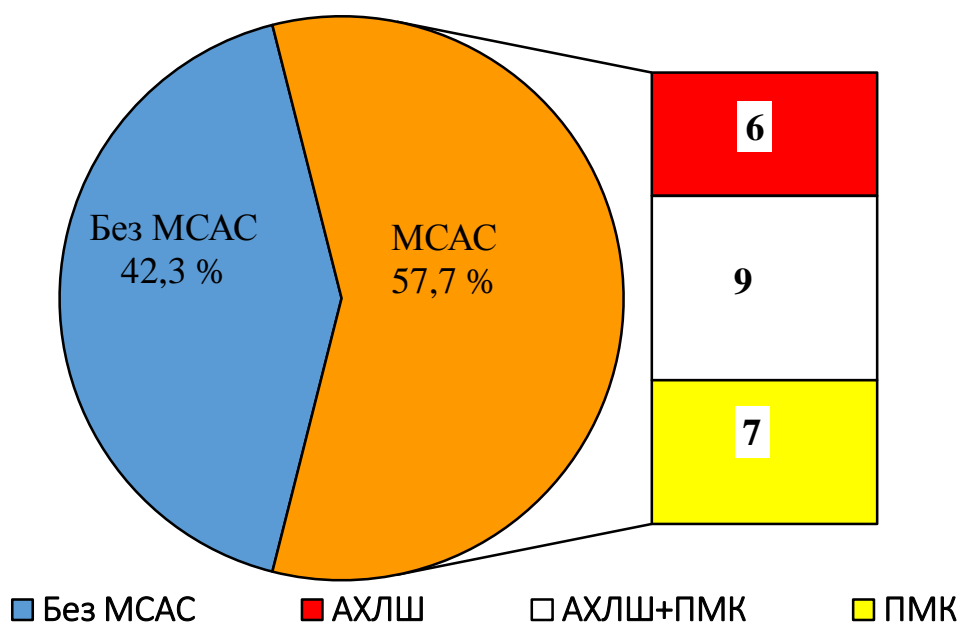


Рис.2.2. Поширеність МСАС в групі осіб з КРЛШ

Серед осіб з КРЛШ було виявлено та проаналізовано наявність та спектр малих структурних аномалій серця. Виявилось, що не мали будь-яких диспластичних структур 42,1% осіб з КРЛШ, 57,9% мали АХЛШ, ПМК або їх поєднання (15,8% – АХЛШ, 18,4% – ПМК, 23,7% – поєднання АХЛШ та ПМК (рис.2.2).

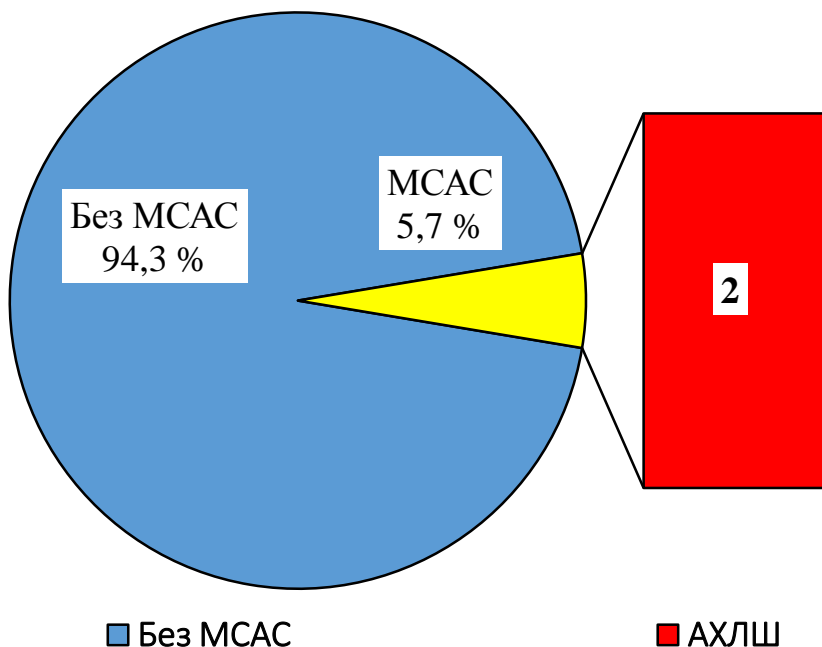


Рис.2.3. Поширеність МСАС в групі осіб без КРЛШ

Серед осіб групи контролю (38 осіб з $VTC \leq 0,42$) диспластичні структури серця були визначені лише у 2-х молодих людей, що склало 5,7%. Ці серцеві стизми дизембріогенезу були представлені лише верхівковими аномальними хордами в порожнині лівого шлуночка (рис. 2,3).

Отже в дослідження було включено 420 осіб, які не мали скарг та ознак будь-яких хвороб за результатами амбулаторного обстеження, з яких в процесі скринінгу було виявлено 38 осіб, які мали КРЛШ, походження якого не було з'ясованим та поясненим, тому було практично проігнороване, хоча і зафіксоване в амбулаторних картах. Пацієнтам не визначали буд-яких діагнозів, що робило їх практично здоровими особами.

2.2. Методи дослідження хворих

Початку проведення дослідження передувало відбір пацієнтів, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди особи на участь у дослідженні.

Основними методами інструментального обстеження хворих були ЕхоКГ, доплерЕхоКГ, ЕКГ, ХМЕКГ, ДМАТ, визначення ВСР, дуплексне сканування екстракраніальних судин.

Відбіркове ультразвукове дослідження в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією проводили за допомогою ехокардіографу MyLab25 (Італія) та Vivid 7 (США). Оцінку структурно-функціонального стану серця проводили за даними ЕхоКГ в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією. Для оцінки стану лівого шлуночка та систолічної функції визначали кінцево-сistolічний (КСР, КСО) і кінцево-діастолічний розміри та об'єми (КДР, КДО), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШ), поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), поперечний розмір правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП). Ударний об'єм (УО) та фракцію викиду (ФВ) визначали за стандартними розрахунковими методиками [154]. Розраховували масу міокарда лівого шлуночка

(ММЛШ) та відносну товщину стінок (ВТС) за рекомендаціями ASE (Американської спілки ехокардіографістів) [155]. Паралельно визначали індексовані показники: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний індекси (КСІ, КДІ).

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними доплерехокардіографії в імпульсному режимі. Визначали наступні показники трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), пізнього діастолічного наповнення (А) та їх співвідношення (Е/А), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Tdec) та час ізоволюметричного розслаблення (IVRT) [156]. Аномальні хорди виявляли в стандартних доступах та з нетипових косих проекцій. Критерієм діагностики вважали виявлення в двох площинах лінійного ехо-щільного утворення, не зв'язаного із клапанним апаратом шлуночка.

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) проводили в амбулаторних та стаціонарних умовах за допомогою апарату моделі 3225 „ДІАКАРД” (АОЗТ „Сольвейг”, Україна). Запис ЕКГ під час моніторування був безперервний в 3-х відведеннях, які відповідали стандартним відведенням II, V2 та V5. Під час моніторування хворі дотримувалися рухового режиму, який відповідав повсякденному рівню фізичного навантаження. Аналіз порушень ритму та відхилень сегменту ST по відношенню до ізолінії проводився автоматично, відповідно до загальноприйнятих критеріїв. Визначали наступні показники: середню добову частоту серцевих скорочень (ЧСС), циркадний індекс (ЦІ), загальну кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕС) за добу, клас ШЕС за класифікацією Лауна, загальну кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕС) за добу, співвідношення НШЕС та ШЕС в пасивний та активний періоди (НШЕСніч/НШЕСдень, ШЕСніч/ШЕСдень), наявність, середню кількість за добу, максимальну тривалість та середню ЧСС епізодів шлуночкових та надшлуночкових пароксизмів.

Оцінка показників добової ВРС проводилася за допомогою ХМЕКГ. Обробку даних проводили за допомогою системи аналізу ВРС “HRV”, яка входить

до складу холтерівських систем моніторування ЕКГ “Діакард” виробництва фірми “Сольвейг” (Україна). В відповідності до рекомендацій вивчали часові і частотні показники ВРС: стандартне відхилення NN інтервалу (SDNN), % сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність в діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц) (LF), потужність спектру високочастотного компоненту (0,15-0,4 Гц) (HF) HF, відношення LF до HF (LF/HF). При оцінці отриманих даних використовувались норми зазначених показників ВРС відповідно рекомендацій робочої групи Європейської Кардіологічної Спілки та Північно-Американського товариства стимуляції та електрофізіології [157].

Особливості добового профілю АТ оцінювали за допомогою добового моніторування АТ (ДМАТ). Амбулаторне моніторування АТ проводили із застосуванням АВРМ-04 („Meditech”, Угорщина). Інтервали між вимірюваннями складали 15 хвилин з 7.00 до 22.00 та 30 хвилин в нічний період – з 22.00 до 7.00. Оцінювали наступні показники: середній добовий систолічний АТ (САТ), середній добовий діастолічний АТ (ДАТ), індекс часу підвищення систолічного та діастолічного АТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ) – “навантаження тиском”, % вимірювань від загальної кількості, при яких значення АТ перевищують “нормальні” величини вдень – 135/85 мм рт. ст., вночі – 120/80 мм рт. ст., відповідно, добові індекси АТ (ДІ САТ, ДІ ДАТ), варіабельність систолічного та діастолічного АТ за добу (ВАР САТ, ВАР ДАТ), відповідно, швидкість ранкового підйому (ШРП САТ, ШРП ДАТ) з 5 до 10 годин, яку розраховували як різницю між максимальним та мінімальним значенням. Аналіз показників ДМАТ проводили згідно рекомендацій ESC [158, 159].

Визначення морфо-функціонального стану судин проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті “Logiq” – 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц за загальноприйнятою методикою [160].

Дуплексним скануванням оцінювали загальні сонні артерії (ЗСА): судинну геометрію, стан комплексу «інтима-медіа» ЗСА, наявність змін та їх ступінь. Всім пацієнтам визначали: діаметр загальної сонної артерії справа та зліва (мм) – D ЗСА, товщину інтими-медії (ТІМ) (мм) ЗСА, час децелерації - Tдец. (мс) ЗСА з обох сторін. Досліджували також стан венозного русла: площину зрізу внутрішньої яремної вени - площ. ВЯВ см², швидкість у венах Розенталя з обох сторін.

Отримані значення всіх показників інструментальних методів діагностики співставляли з контрольними нормативами (група порівняння).

2.3. Методи статистичної обробки та аналізу отриманих даних

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft „Statistica” v.6.0 згідно рекомендацій [161].

У зв'язку з наявністю неправильного (не гаусівського) розподілу, визначеного за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова, для більшості показників отримані результати були представлені: 1) кількісні величини – у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 проценти) і 2) відносні величини (відображали частоту ознаки у виборці) у вигляді відсотків (%). Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин незалежних виборок – за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA & Median test. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена або Кендалла.

Визначення і аналіз незалежних предикторів здійснювали за допомогою множинної лінійної регресії (модуль “Multiple Linear Regression” – множинна лінійна регресія пакета StatSoft “Statistica” v. 10.0.228.8) [161]. Для попереднього відсіву малоінформативних показників був проведений непараметричний кореляційний аналіз Спірмена/Кендалла між вихідним параметром і різними клініко-інструментальними показниками. Для подальшого аналізу свідомо

відбирали лише ті показники, які мали величину коефіцієнту кореляції з достовірністю $< 0,01$.

Аналіз незалежних предикторів проводили за їх силою впливу на вихідний параметр (розраховувалась у % як відношення величини бета-коефіцієнта предиктора до суми всіх бета-коефіцієнтів). Для оцінки ймовірності події були розраховані відношення шансів подій (ВШП) для кожного конкретного незалежного предиктору.

РОЗДІЛ 3.

АСОЦІЙОВАНІ З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ

Найчастіше зміни геометрії лівого шлуночка відбуваються внаслідок найбільш розповсюджених патологічних станів – АГ та ІХС. І якщо АГ поступово змінює геометрію та має певну стадійність у прирості ММЛШ, то очевидне ремоделювання ЛШ на тлі ІХС, як правило, виникає після перенесення інфаркту міокарда. Концентричне ремоделювання або концентрична ГЛШ свідчать про тривале переднавантаження лівого шлуночка тиском. В такому випадку ГЛШ є не тільки ознакою ураження органу-мішені, а й критерієм стадії захворювання. Наявність ГЛШ, тобто збільшення ММЛШ, є ознакою II стадії ГХ. Ексцентрична ГЛШ, як правило притаманна більше післяінфарктному ремоделюванню серця, хоча може розвиватися також на тлі декомпенсації «гіпертензивного» серця на тлі АГ або поєднання АГ та ІХС. Таким чином, ГЛШ діагностується на тлі вже досить вираженої клінічної картини вище вказаних захворювань и може стати маркером небезпечного прогнозу, особливо в разі прогресування, або маркером адекватності лікування в разі зменшення ГЛШ при динамічному спостереженні. Якщо людина, особливо молода, ні на що не скаржиться, має нормальний тиск та звичайний спосіб, життя, поява «передгіпертрофії» – концентричного ремоделювання лівого шлуночку є або помилкою вимірювання/визначення розрахункових параметрів – лікарська помилка, або помилкою загальноприйнятого методу обчислення, або недосконалою діагностикою патологічного стану, який ще не проявився клінічно, не турбує пацієнта, проте вже існує на нейрогуморальному та/ або гемодинамічному рівні як «передхвороба».

Основним проявом структурно-функціональних змін ЛШ, ураження серця як органу-мішені, є концентрична та ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Показник ВТС дозволяє розділити підвищення маси міокарда лівого

шлуночка, тобто гіпертрофію лівого шлуночка, на концентричну (ВТС ЛШ $> 0,42$) та ексцентричну (ВТС ЛШ $\leq 0,42$). Крім того, даний показник дозволяє виділити та пояснити поняття концентричного ремоделювання лівого шлуночка - тоді, коли ММЛШ не підвищена, а ВТС $> 0,42$. Цей тип ремоделювання лівого шлуночка частіше за все зустрічається на ранніх стадіях АГ, коли ГЛШ ще не розвинулась (ММЛШ та індекс ММЛШ залишаються в межах норми), але стінки лівого шлуночка відносно його порожнини неадекватно потовщуються («передгіпертрофія»). При цьому товщина стінки (ЗСЛШ або МШП) може бути такою, на яку лікарі-функціоналісти можуть і не звертати уваги, вважаючи її нормою, наприклад 9 або 10 мм, проте по відношенню до порожнини лівого шлуночка, така товщина може бути підвищеною, тобто свідчити про «гемодинамічну неадекватність» роботи лівого шлуночка. Тому ВТС – не абсолютна величина, а величина, виміряна відносно порожнини лівого шлуночка.

Слід також зазначити, що КРЛШ – показник адаптивних змін не лише при АГ, але й при багатьох інших, мало вивчених на сьогоднішній день, станах [1, 2, 4, 24, 112, 113]. АГ хоча і вагомий, але лише один із таких станів. Одним із загальноприйнятих факторів, що впливають на зміну геометрії ЛШ, вважається вага пацієнта [1, 2, 113].

Як видно з таблиці 3.1, у молодих нормотензивних безсимптомних осіб обох порівнювальних груп (1-а група – особи з КРЛШ, 2-а група – особи з нормальною геометрією ЛШ) суттєвих відмінностей у індексі маси тіла (ІМТ) не було, як не було перевищення нормальних величин даного показника по групах в цілому. Даний факт дозволяє виключити надлишкову вагу як фактор формування КРЛШ у досліджуваних осіб.

Таблиця 3.1

**Демографічні та антропометричні показники у пацієнтів
досліджуваних груп**

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
Вік, роки	26 (22; 29)	22 (20; 30)	0,31
ІМТ, кг/м ²	21 (20; 23)	22 (21; 24)	0,44

Примітки: Показники представлені у вигляді медіан і інтерквартильного розмаху (25 і 75 персантиль показника).

У пацієнтів 1 групи з КРЛШ основний показник, за яким визначали наявність ремоделювання – ВТС, був достовірно вищим (0,43 проти 0,39, $p=0,003$), що чітко продемонструвало «концентричність» змін геометрії ЛШ в даній групі (табл. 3.2). Хоча перевищення норми ВТС було не значним, проте дана група складалася зі здорових молодих осіб без скарг та наявності загальноприйнятих факторів ризику як АГ, ожиріння, ЦД, обтяжений спадковий анамнез тощо. Звертає увагу саме той факт, що абсолютна товщина стінок лівого шлуночка в обох групах була практично однаковою (табл. 3.2). Концентричність структури ЛШ в першій групі була обумовлена переш за все меншим розміром порожнини ЛШ в першій групі, що виразилося у достовірно менших значеннях КДР (45 проти 50 мм, $p=0,0001$) та кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка (КДІ) (59 проти 65 мл/м², $p=0,0001$) (табл. 3.2). Більший розмір порожнини ЛШ в групі без КРЛШ при однаковій товщині стінок визначив не тільки меншу ВТС, а й порівняно достовірно більшу ММЛШ та її індекс, що однак не перевищило меж норми. Тобто структура ЛШ в обох групах, що порівнювались, була достовірно різною.

Особливості діастолічної функції лівого шлуночка в двох порівнюваних групах виявилися у більш тривалому часі децелерації - часі сповільнення ранього діастолічного наповнення - Тдец в групі з КРЛШ (185 проти 158 мс, $p<0,01$), що однак також не перевищило вікової норми (табл.3.2).

Порівнянні показників ЕхоКГ у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
АО, мм	29 (26; 31)	30 (27; 33)	0,25
ЛП, мм	34 (31; 37)	31 (29; 34)	0,03
ПП, мм	28 (26; 30)	28 (26; 29)	0,71
ПШ, мм	28 (27; 29)	27 (26; 29)	0,12
КСР, мм	31 (28; 34)	31 (28; 33)	0,92
КДР, мм	45 (40; 48)	50 (46; 52)	0,0001
КДО, мл	113 (87; 135)	133 (112; 155)	0,0001
КДІ, мл/м ²	59 (52; 70)	65 (57; 70)	0,02
КСО, мл	40 (28; 48)	41 (32; 46)	0,51
КСІ, мл/м ²	20 (16; 24)	21 (19; 25)	0,28
УО, мл	72 (63; 81)	79 (71; 88)	0,08
ФВ, %	67 (63; 69)	66 (62; 71)	0,39
ТЗШ _д , мм	10 (9; 11)	9 (9; 10)	0,21
ТМШП _д , мм	10 (9; 11)	10 (9; 10)	0,45
ММЛШ, г	138 (106; 166)	164 (141; 179)	0,005
іММЛШ, г/м ²	76 (62; 86)	85 (77; 96)	0,01
ВТС, од.	0,43 (0,43; 0,44)	0,39 (0,38; 0,42)	0,003
Е/А, од.	1,60 (1,55; 1,68)	1,54 (1,42; 1,57)	0,11
Т дец, мс	185 (148; 201)	158 (130; 186)	0,004
IVRT, мс	78 (69; 90)	76 (72; 93)	0,28
АХЛШ, наявність ознак	10 (26,3%)	2 (5,3%)	0,01

Відсутні ознаки ПМК	26 (68,4%)	38 (100%)	0,15
ПМК 1 ст.	12 (31,6%)	0 (0)	0,0002
ПМК 2 ст.	0 (0)	0 (0)	-
Мітральна регургітація відсутня	8 (66,7%)	38 (100%)	<0.0001
Мітральна регургітація легкого ступеня	4 (33,3%)	0 (0)	0,04

Примітки: Показники представлені: 1) кількісні величини – у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), порівняння яких проводили за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA & Median test; 2) відносні величини - у вигляді відсотків (%), порівняння яких проводили за допомогою критерію χ^2 .

Даний часовий показник трансмітрального кровотоку свідчить про те, що концентрично змінений міокард потребує порівняно більшого часу для розслаблення в діастолу, ніж міокард без змін геометрії. Достовірно більшим виявився в першій групі також діаметр ЛП (34 проти 31 мм, $p=0,03$), що може також свідчити про певні зміни гемодинаміки, пов'язані з ремоделюванням, а саме зміни діастолічного наповнення лівого шлуночка. Проте слід зазначити, що а ні час децелерації, а ні розмір ЛП загальноприйнятих норм не перевищили. Порівняння з контрольною групою вказує на певні тенденції, які чітко пояснюються змінами гемодинаміки – подовження часу розслаблення концентрично зміненого лівого шлуночка призводить до затримки опорожнення ЛП, зростає навантаження на ЛП, стінки якого досить тонкі, без міцного м'язового компоненту, тому вони не потовщуються, а ЛП дилатується, збільшується його діастолічний розмір/об'єм.

Подальший аналіз структури лівого шлуночка продемонстрував, що у 10 (26,7%) пацієнтів з КРЛШ виявилися аномальні хорди лівого шлуночка (АХЛШ) та у 12 (31,6%) пролапс мітрального клапана (ПМК) 1 ст., без регургітації у 8

пацієнтів (66,7%) або з легкою мітральною регургітацією у 4 (33,3%) пацієнтів (Розділ 2, рис.2.2.). Зважаючи на те, що і АХЛШ, і ПМК являють собою ознаки синдрому сполучнотканинної дисплазії з боку серця, можливим є факт участі даних структур у формуванні ремоделювання ЛШ, або вони можуть бути маркерами певної диспластичності сполучної тканини організму в цілому та безпосередньо лівих порожнин серця. В літературі існують роботи про значення дисплазії сполучної тканини у формуванні АГ як такої, так і у ремоделюванні серця і судин, особливо у молодих людей [162, 163, 164]. Зазначено також зв'язок між наявністю малих структурних серцевих аномалій (ПМК та АХЛШ) та з АГ, з вегетативною дисфункцією і надшлуночковими аритміями у молодих осіб [165, 166]. Даний факт не відносить таких молодих людей до категорії хворих, проте має певне прогностичне значення та потребує спостереження, особливо при наявності сукупності певних відхилень від норми, наприклад поєднання КРЛШ та АХЛШ. Деякі автори навіть вважають, що потовщені АХЛШ відповідають за наявність ГЛШ як такої [137, 153, 167].

У дослідження не було включено осіб з ПМК 2 ступеня та МР більше 1 ступеня (табл.3.2). Даний вибір критеріїв базувався на тому, що помірний ступінь регургітації може спричинити зміни геометрії лівого шлуночка. Легкий ступінь регургітації за сучасними поглядами та спостереженнями не впливає на стан лівого шлуночка. Проте наявність АХЛШ та ПМК як такого свідчать про диспластичність серця, про певну слабкість сполучнотканинного каркасу серця. Ймовірним є припущення, що при наявності певної генетичної схильності до сполучнотканинної слабкості, що поєднується з гемодинамічними чинниками, наприклад, з АГ, набуті змін геометрії будуть швидше прогресувати, та скоріше проявляться клінічно. Дана здогадка підтвердилася тим, що з 38 осіб контрольної групи АХЛШ виявилися лише у 2-х осіб (5,3%) (Розділ 2, рис.2.3).

За наявності даних інструментальних знахідок, ми звернули увагу не тільки на групу контролю, а й на 382 обстежені особи без КРЛШ, та оцінили ступінь диспластичності структур серця в більшій групі, ніж у 38 осіб контрольної групи. Серед осіб без КРЛШ, яких виявилось значно більше (382 особи, 91%)

також були молоді люди з МСАС, проте їх виявилось набагато менше – 24 особи, що склало 6%, майже в 10 разів менше, ніж серед пацієнтів з КРЛШ, у решти 358 осіб (94%) МСАС не визначались. Серед цих 24 осіб АХЛШ мали 29,2%, ПМК 50% та поєднання МСАС – 20,8%.

Данні щодо частоти виявлення МСАС у молодих людей відповідають загальнопопуляційним та збігаються зі спостереженнями інших авторів [168, 127]. Слід додати, що при клінічному дослідженні очевидних зовнішніх ознак сполучнотканинної дисплазії у обстежених пацієнтів визначено не було (такі особи не включалися у дослідження).

Таким чином, МСАС спостерігалися у більшій половині здорових осіб з КРЛШ та майже в 10 разів рідше у пацієнтів без КРЛШ. Це ще раз спрямовує нас на думку про участь сполучнотканинної дисплазії та асоційованих з нею нейрогуморальних та гемодинамічних змін у формуванні концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Таким чином, аналіз ехокардіографічних показників показав, що у пацієнтів з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка збільшення відносної товщини стінки лівого шлуночка відбувалося на тлі порівняно меншого розміру порожнини лівого шлуночка при однакової абсолютній товщині стінок лівого шлуночка в обох групах, що певним чином вказує на механізм формування ремоделювання у таких молодих осіб. У більшій половині (57%) молодих осіб з КРЛШ спостерігалися ознаки синдрому сполучнотканинної дисплазії із наявністю внутрішньосерцевих стигм дизембріогенезу – малих структурних серцевих аномалій – АХЛШ та ПМК. У здорових осіб без КРЛШ дані зміни реєструвалися майже в 10 разів рідше (5,3-6%). Наявність у молодих осіб з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка ознак сполучнотканинної дисплазії з боку серця – аномальних хорд в порожнині лівого шлуночка та пролапсу мітрального клапана, свідчить про певну асоціацію дисплазії сполучної тканини з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка.

Матеріали даного розділу представлені у публікаціях:

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. (2017) Внесок малих структурних аномалій серця у формування серцево-судинних захворювань. Вісник ВНМУ, 21 (2), 557-63. [195]
2. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. (2017) Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделювання лівого шлуночка. Biomedical and Biosocial Antropology, 28 (3), 150-157. [196]
3. Osovska N.Y., Datsyuk O.I., Shaprynskyi Y.V., Shamrai V.A., Hruhorenko A.M., Chechuha S.B., Bevz H.V., Karyi Y.V., Tserkovniuk R.G., Sheremeta B.V., Mazu Y. V. (2017) Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. Wiadomości Lekarskie, 70 (6), 1051-1057. [198]
4. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Кузьміна Н.В., Гаврилюк А.О., Князькова І.І. (2019) Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology), 4 (70), 133-137. [199]

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ,
ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА ДАНИХ
ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У МОЛОДИХ ОСІБ З
КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА З
НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ**

Наявність КРЛШ у молодих людей при відсутності скарг спрямовує на більш глибокий пошук традиційних факторів ризику розвитку змін геометрії серця. Зважаючи на те, що основною причиною змін геометрії серця є, насамперед, артеріальна гіпертензія, нами було проаналізовано добовий профіль АГ в двох порівнюваних групах (табл.4.1).

Таблиця 4.1

**Порівняльний аналіз даних ДМАТ у пацієнтів з наявністю та відсутністю
КРЛШ**

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС0 ≤ 42 (n=38)	P
САТ, мм рт.ст.	123 (118; 133)	121 (116; 124)	0,84
ДАТ, мм рт.ст.	72 (64; 75)	69 (66; 76)	0,41
ІЧ САТ,%	10 (9; 14)	10 (6; 12)	0,82
ІЧ ДАТ,%	10 (7; 10)	10 (7; 13)	0,21
Вар САТ, мм рт. ст.	11 (8; 14)	9 (7; 8)	0,002
Вар ДАТ, мм рт. ст.	9 (8; 13)	8 (6; 9)	0,02
ШРП САТ, мм рт. ст./год.	16 (8; 18)	10 (5; 11)	0,001
ШРП ДАТ, мм т.ст./год.	11 (7; 16)	10 (6; 14)	0,01
Ді САТ,%	13 (11;17)	12 (11; 15)	0,31
Ді ДАТ,%	11 (13; 16)	12 (9; 14)	0,42

Примітки: Показники представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), порівняння яких проводили за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Середньодобові цифри ДМАТ – САТ і ДАТ знаходилися в межах норми та не мали суттєвих відмінностей в обох групах. Індекс часу як САТ, так і ДАТ, показник циркадного ритму АТ, не менш вагомий показник ДМАТ, ніж середньодобові значення АТ, в обох групах не відрізнявся та був в межах норми (10%), що свідчило про відсутність загальноприйнятих патологічних змін ДМАТ, які б могли стати підставою для встановлення діагнозу АГ/ГХ.

При більш детальному аналізі та співставленні показників ДМАТ були виявлені певні відмінності профілів у порівнюваних групах. Це стосувалося перш за все швидкості ранішнього підйому переважно систолічного АТ, яка виявилася на 60% достовірно більшою в групі з КРЛШ, ніж без неї (16 проти 10 мм рт. ст./год., $p=0,001$). Досягла також певного рівня достовірності відмінність між групами за варіабельністю систолічного АТ (ВАР САТ) в бік збільшення такої у пацієнтів з КРЛШ (11 проти 9 мм рт. ст./год., $p=0,001$, $p=0,002$). Таким чином, навіть при відсутності симптомів серцево-судинного захворювання і даних про підйоми АТ в анамнезі, а також при нормальних значеннях середньодобового АТ та його нічного зниження, гемодинамічний фактор порівняно різкого ранішнього зростання АТ та порівняно підвищеної варіабельності САТ, ймовірно, приймає участь у формуванні змін геометрії серця у практично здорових молодих осіб.

Згідно з даними, наведеними у табл. 4.1, найбільш достовірні відмінності між групами спостерігали за такими показниками ДМАТ, як ШРП САТ та ВАР САТ. Тому було вирішено розробити межові рівні, притаманні пацієнтам із нормальною геометрією ЛШ. Визначення таких рівнів провели, визначивши верхню межу 95% довірчого інтервалу для кожного з параметрів. В результаті розрахунків межею норми для ШРП САТ було встановлено 14 мм рт.ст., а межею ВАР САТ – 8 мм рт.ст. Після цього було створено 4-польні таблиці залежно від типу геометрії ЛШ та нормативів зазначених показників (табл. 4.2).

Частота концентричної гіпертрофії та нормальної геометрії лівого шлуночка серед осіб із високою (>14 мм рт. ст.) та нормальною (≤14 мм рт. ст.) ШРП САТ

Тип ремоделювання ЛШ	ШРП САТ > 14 мм рт ст	ШРП САТ ≤ 14 мм рт ст.
ВТС > 0,42	17	21
ВТС ≤ 0,42	3	35
χ^2	13,3	
p	0,0003	

Згідно таблиці, для здорових осіб, які мають величину ШРП САТ > 14 мм рт. ст. шанси діагностики концентричного ремоделювання ЛШ (ВТС > 0,42) складають $17/3=5,7$, в той час як для тих, у кого цей показник був ≤ 14 мм рт. ст. - $21/35=0,6$. ВШП = $5,7/0,6=9,4$ показує, що шанси виявлення концентричного ремоделювання ЛШ при наявності ШРП САТ > 14 мм рт. ст. в 9,4 рази вище, ніж у осіб із величиною показника ШРП САТ ≤ 14 мм рт. ст. Згідно критерію χ^2 відмінності між двома групами мали високу достовірність ($p<0,001$).

Аналогічно було розраховано показники відношення шансів та достовірності відмінності для показників ВАР САТ з межовим рівнем 8 мм рт. ст. (табл. 4.3)

Таблиця 4.3

Частота концентричної гіпертрофії та нормальної геометрії лівого шлуночка серед осіб із високою (> 8 мм рт. ст.) та нормальною (\leq 8 мм рт. ст.) ВАР САТ

Тип ремоделювання ЛШ	ВАР САТ > 8 мм рт. ст.	ВАР САТ \leq 8 мм рт. ст.
ВТС > 0,42	15	23
ВТС \leq 0,42	5	33
χ^2	6,8	
P	0,009	

У цьому випадку відношення шансів подій (ВШП) становило 4,3, що показує дещо меншу прогностичну роль ВАР САТ щодо КРЛШ. Втім, даний параметр також мав достатню достовірність ($p < 0,01$) згідно критерію χ^2 .

Отримані результати дають підстави для використання вище зазначених показників та їх межових рівнів у якості діагностичних маркерів, що сигналізують про високу ймовірність КРЛШ та, відповідно, про необхідність ЕхоКГ обстеження.

Доведеним та безперечним є факт існування вегетативного дисбалансу як ланки будь-якого серцево-судинного захворювання, особливо гіпертонічної хвороби. Проте дослідження автономної нервової системи (АНС) у молодих здорових пацієнтів з ознаками ремоделювання ЛШ практично не проводились. Отримані нами дані виявились досить цікавими та несподіваними. Виявилось, що на тлі майже однакових середньодобових цифр тиску та ЧСС у молодих людей з КРЛШ (1-а група) показники стану симпатичної АНС, що характеризуються низькими частотами спектру (LF), практично не відрізнялися від показнику контрольної групи (табл. 4.4). Суттєво достовірно різнився в досліджуваних групах показник парасимпатичної ланки АНС - HF (високі частоти спектру) в бік зменшення його у пацієнтів з КРЛШ (700 проти 600 мс, $p < 0,0001$). Тому й співвідношення показників низьких до високих частот LF/HF було також

достовірно більшим у пацієнтів з КРЛШ (1,9 проти 1,66 $p < 0,0001$). Тобто парасимпатична ланка АНС у молодих людей з КРЛШ особливо в умовах навантаження, має більш низький рівень функціонування, ніж у здорових осіб без особливостей серцевої геометрії. Таким чином, у молодих практично здорових людей з КРЛШ йдеться більше не про гіперсимпатикотонію, а про «гіпопарасимпатикотонію», що в свою чергу може бути предиктором виникнення в подальшому серцево-судинної патології.

Таблиця 4.4

Порівняльний аналіз даних ВРС у пацієнтів з наявністю та відсутністю КРЛШ

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
SDNN, мс	59 (55; 62)	60 (55; 62)	0,94
RMSS, мс	49 (48; 52)	42 (37; 48)	0,02
RN 50%	35 (30; 45)	37 (31; 45)	0,05
LF, мс ²	1172 (1144; 1190)	1170 (1139; 1200)	0,72
HF, мс ²	600 (588; 663)	700 (689; 717)	<0,0001
LF/HF, од.	1,90 (1,70; 2,00)	1,66 (1,64; 1,69)	<0,0001

Примітки: Показники представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), порівняння яких проводили за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Ймовірна певна відносна функціональна «гіпопарасимпатикотонія» стала причиною у пацієнтів з КРЛШ порівняно меншого нічного зниження ЧСС, що визначається показником циркадного індексу (ЦІ), (1,19 проти 1,25, $p = 0,005$)

(табл. 4.5). Крім того, у пацієнтів з КРЛШ було достовірно більшою кількістю надшлуночкових ЕС за даними добового моніторування ЕКГ: до 30 ЕС за добу було відмічено у 82% пацієнтів проти 50%, $p=0,003$, від 30 до 300 - у 50% проти 18,5%, $p=0,003$, та й загальна кількість НШЕ була майже в 1,5 разів більшою у пацієнтів з КРЛШ (80 проти 54, $p<0,0001$). Дані відмінності характеризували особливості «аритмічного профілю» двох порівнюваних груп, проте загально допустимої добової норми перевищено не було. Аналіз добового розподілення ЕС чітко продемонстрував перевагу нічного розподілення (перевага нічної кількості ЕС), причому як надшлуночкових ЕС (НШЕСдень/НШЕСніч 0,76 проти 1,55, $p<0,0001$), так і шлуночкових ЕС, в групі з КРЛШ, хоча шлуночкових ЕС було дуже мало в обох групах, що пояснювалося мінімальними змінами в міокарді при КРЛШ. Вірогідною причиною подібного добового розподілення ЕС може бути функціональна неспроможність парасимпатичної ланки АНС у молодих людей з КРЛШ та відносна активація симпатичної ланки АНС.

Таким чином, хоча середньодобові значення артеріального тиску та ступінь його нічного зниження в обох групах суттєво не відрізнялись, швидкість ранішнього підйому та варіабельність систолічного тиску була достовірно вищою у пацієнтів з концентричним ремоделюванням, ніж без нього. Тобто данні зміни добового профілю артеріального тиску можуть відігравати певну роль у формуванні концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих практично здорових осіб. Особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка полягають у зменшенні тонуусу парасимпатичної автономної системи при нормальних показниках симпатичної ланки, що може бути причиною зменшення циркадного індексу ЧСС та виникнення більшої кількості нічних порушень ритму у цих осіб.

Таблиця 4.5.

Порівняльний аналіз даних ХМЕКГ у пацієнтів з наявністю та відсутністю КРЛШ.

Показники	VTM > 0,42 (n=38)	VTM ≤ 0,42 (n=38)	P
ЧСС, уд./хв.	76 (67; 81)	79 (69; 88)	0,02
ШЕС < 30 епізодів за добу, од.	38 (100%)	30 (100%)	1,00
ШЕС 30-300 епізодів за добу, од.	0 (0)	0 (0)	-
ШЕС > 300 епізодів за добу, од.	0 (0)	0 (0)	-
Кількість ШЕС за добу, од.	12 (6; 22)	10 (5; 15)	0,21
ШЕСдень/ШЕСніч	0,9 (0,6;1,4)	1,1 (1,0;1,2)	0,09
НШЕС < 30 епізодів за добу	31 (81,6%)	19 (50,0%)	0,003
НШЕС 30-300 епізодів за добу, од.	19 (50,0%)	7 (18,4%)	0,003
НШЕС > 300 епізодів за добу, од.	0 (0)	0 (0)	-
Кількість НШЕС за добу, од.	80 (61; 140)	45 (35; 57)	<0,0001
НШЕСдень/НШЕСніч	0,76 (0,44;1,1)	1,55 (1,27;2,0)	<0,0001
Цирканий Індекс, од.	1,19 (1,17; 1,28)	1,25 (1,22; 1,34)	0,005

Примітки: Показники представлені: 1) кількісні величини – у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), порівняння яких проводили за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis; 2) відносні величини - у вигляді відсотків (%), порівняння яких проводили за допомогою критерію χ^2 .

Матеріали даного розділу представлено в публікаціях:

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. (2017) Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделювання лівого шлуночка. *Biomedical and Biosocial Antropology*, 28 (3), 150-7. [196]
2. Osovska N.Y., Datsyuk O.I., Shaprynskyi Y.V., Shamrai V.A., Hruhorenko A.M., Chechuha S.B., Bevz H.V., Karyi Y.V., Tserkovniuk R.G., Sheremeta B.V., Mazu Y. V. (2017) Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. *Wiadomości Lekarskie*, 70 (6), 1051-1057. [198]
3. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Кузьміна Н.В., Гаврилюк А.О., Князькова І.І. (2019) Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. *Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology)*, 4 (70), 133-137. (журнал входить до наукометричної бази Web of Science). [199]
4. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2017) Взаємозв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового профілю тиску та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з різною геометрією серця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" м. Вінниця 16-17 листопада 2017 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» С. 279-281. [201]

РОЗДІЛ 5.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН У ОСІБ З КРЛШ

Зниження пружно-еластичних властивостей артерій (артеріальна ригідність, жорсткість) як результат вікового або гуморально-гемодинамічного старіння артеріальної стінки є визнаним незалежним предиктором серцево-судинного ризику. У ряді досліджень було показано, що на додаток до віку ряд інших факторів також можуть впливати на артеріальну жорсткість [169, 170, 171].

Серед факторів серцево-судинного ризику підвищений АТ є основним фактором, що зумовлює зміни еластичності судинної стінки, сприяє її ригідності та обумовлює жорсткість, крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією прогресування жорсткості артерій з віком відбувається набагато швидше, ніж у нормотензивних осіб [172].

Ще одним важливим фактором серцево-судинного ризику є куріння, негативні ефекти якого на судинну стінку також встановлені [173, 174]. Однак практично всі дослідження щодо оцінки структури і функції артеріальних судин у осіб з нормальним артеріальним тиском і при АГ були проведені на пацієнтах старших вікових груп. Є лише поодинокі дослідження, присвячені оцінці артеріальної ригідності у осіб молодого віку [173, 174, 175].

Загальноприйнятим проявом структурно-функціональних змін стінки сонної артерії, ураження її як органу-мішені, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією є товщина комплексу інтима-імедіа (ТІМ) більше 0,9 мм. Проте даний показник у нормотензивних осіб практично ніколи не перевищує даної величини. Паління та надмірна вага, які обговорюються в літературі, як найчастіші фактори зростання ТІМ, були критеріями виключення.

В обох досліджуваних групах діаметри загальної сонної артерії (ЗСА) справа та зліва не перевищували норми (табл.5.1). Проте у пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ (1 група) величина діаметру ЗСА зліва (5,7 проти 5,2 мм, $p=0,002$) та кількість пацієнтів зі звивистою ходою (10,5% проти 0% $p=0,04$) були достовірно більшими. Такі ознаки можуть свідчити про більшу

гемодинамічну завантаженість сонних артерій зліва у молодих осіб з КРЛШ. Більш суттєвими були зміни часу децелерації (Тдец) ЗСА як справа (0,08 проти 0,07 мс, $p=0,009$), так і зліва 0,08 проти 0,06 мс $p<0,0001$) у осіб 1 групи (КРЛШ), що чітко вказало на зменшення релаксації сонних артерій та опосередковано свідчило про зміни еластичності ЗСА.

Таблиця 5.1.

Порівняльний аналіз даних дуплексного сканування судин шиї у пацієнтів з наявністю та відсутністю КРЛШ.

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
D ЗСА пр., мм	5,6 (5,1; 5,8)	5,3 (5,0; 5,6)	0,12
D ЗСА лів., мм	5,7 (5,2; 6,0)	5,2 (5,1; 5,7)	0,002
Тдец. ЗСА пр., мс	0,08 (0,06; 0,09)	0,07 (0,06; 0,08)	0,009
Тдец. ЗСА лів., мс	0,08 (0,07; 0,09)	0,06 (0,05; 0,07)	<0,0001
ТІМ пр., мм	0,50 (0,50; 0,60)	0,50 (0,50; 0,50)	0,23
ТІМ лів., мм	0,50 (0,50; 0,60)	0,50 (0,50; 0,50)	0,22
Площ. ВЯВ пр., см ²	1,02 (0,87; 1,36)	0,68 (0,53; 0,95)	<0,0001
Площ. ВЯВ лів., см ²	1,18 (0,90; 1,34)	0,71 (0,60; 0,99)	0,0004
V вен Розенталя пр., м/с	12 (11; 14)	12 (10; 12)	0,28
V вен Розенталя лів., м/с	12 (10; 12)	12 (11; 13)	0,07

Примітки: Показники представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), порівняння яких проводили за критерієм Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis.

Ймовірно, існування КРЛШ та певні зміни еластичності судинної стінки без її очевидного потовщення є ознаками, асоційованими з певним патологічним процесом, вірогідно, змінами профілю АТ та нейро-гуморальними змінами. Цікавою знахідкою було порівняне збільшення площини поперечного зрізу внутрішніх яремних вен справа (1,02 проти 0,68 см², $p<0,0001$) та зліва (1,18 проти 0,71 см², $p=0,0004$) у пацієнтів 1 групи, що свідчило про певний венозний застій,

який відбувався паралельно зі змінами еластичних властивостей сонних артерій, що разом і відобразило відносно передчасне ремоделювання судинної стінки у пацієнтів з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Відсутність зростання швидкості у венах Розенталя свідчила про відсутність значущої внутрішньочерепної венозної гіпертензії.

Таблиця 5.2

Порівняльний аналіз наявності ураження інших органів у пацієнтів з наявністю та відсутністю КРЛШ

Показники	ВТС > 0,42 (n=38)	ВТС ≤ 0,42 (n=38)	P
Ангіоспазм	24 (63,2%)	7 (18,4%)	<0,0001
Ангіопатія	0 (0)	0 (0)	-
Мікроальбумінурія	0 (0)	0 (0)	-

Примітки: Показники представлені у вигляді відсотків (%), порівняння яких проводили за допомогою критерію χ^2 .

Нами також було проаналізовано наявність ураження інших органів та систем, які могли асоціюватися з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка та змінами ЗСА. Структурно визначеної ангіопатії сітківки у обстежених молодих осіб не було виявлено. Ангіоспазм судин сітківки було виявлено у 63,2% пацієнтів з КРЛШ (1-а група), він також визначався у 18,4% пацієнтів з нормальною геометрією серця. Слід зазначити, що спазмування судин сітківки не є специфічною ознакою АГ та зустрічається при різних, у т.ч. фізіологічних станах.

Таким чином, зміни швидкісно-часових показників кровоплину в загальних сонних артеріях при відсутності потовщення стінки (комплексу інтима-медіа) та паралельне збільшення просвіту внутрішніх яремних вен свідчать про структурно-гемодинамічне ремоделювання судин, яке асоційоване з концентричним ремоделюванням у молодих здорових осіб. Подовження часу децелерації в обох загальних сонних артеріях є компенсаторною реакцією на зміни

в структурі стінки, які виникли ще до її очевидного потовщення, та мають компенсаторний характер в умовах початкової дезадаптивної внутрішньо судинної гемодинаміки.

Матеріали даного розділу представлені в публікаціях:

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Вісник ВНМУ, 23 (3), 354-359. [197]
2. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Кузьміна Н.В, Гаврилук А.О., Князькова І.І. (2019) Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology), 4 (70), 133-137. (журнал входить до наукометричної бази Web of Science. [199]
3. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" 7-8 листопада 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С.156-158. [202]
4. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». 25 квітня 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С 40-41. [203]

РОЗДІЛ 6.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ КОНЦЕНТРИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У МОЛОДИХ НОРМОТЕНЗИВНИХ ОСІБ

Отримані на попередніх етапах результати показали, що за багатьма параметрами існують достовірні відмінності між пацієнтами із КРЛШ та нормальною геометрією лівого шлуночка. Особливо перспективними можна вважати дані про ШРП САТ та ВАР САТ, що показали високу достовірність у якості предикторів КРЛШ. Разом з тим, ймовірно можна покращити прогнозування, якщо одночасно використати декілька виявлених предикторів. Для визначення незалежних предикторів концентричного ремоделювання ЛШ у здорових осіб був проведений аналіз за допомогою множинної лінійної регресії (модуль “Multiple Linear Regression” – множинна лінійна регресія пакета StatSoft “Statistica” v. 10.0.228.8) [161].

При цьому в якості незалежних предикторів розглядали ті чинники, які мали значущий ($p < 0,05$) лінійний регресійний зв'язок із вихідним параметром. У якості вихідного параметру аналізу був взятий номінальний показник, який відображав наявність (1 бал у разі ВТС $> 0,42$) чи відсутність (0 балів у разі ВТС $\leq 0,42$) концентричного ремоделювання ЛШ. Для проведення аналізу була задіяна статистична матриця, яка включила 76 відносно здорових осіб і 113 різних клініко-інструментальних показника.

Для попереднього відсіву малоінформативних показників був проведений непараметричний кореляційний аналіз Кендалла між вихідним параметром і різними клініко-інструментальними показниками. Для подальшого аналізу відбирали лише ті показники, які мали величину коефіцієнту кореляції (Kendall Tau) з достовірністю $< 0,01$. За цим принципом було залишено 7 найпотужніших предикторів (табл.6.1).

Їх аналіз проводили за силою впливу на вихідний параметр (розраховувалась у % як відношення величини бета-коефіцієнта предиктора до

суми всіх бета-коефіцієнтів). При цьому за критерієм χ^2 була розрахована достовірність різниці між силою впливу різних предикторів. Критичні величини для незалежних предикторів були взяті як медіани показників для випадків із значенням вихідного параметру 1 бал. Для оцінки ймовірності події були розраховані відношення шансів подій (ВШП) для кожного конкретного незалежного предиктору.

За результатами множинної покрокової лінійної регресії незалежними предикторами КРЛШ стали індекс маси тіла - ІМТ, величина лівого передсердя - ЛП, індекс часу систолічного АТ – ІЧ САТ, швидкість ранішнього підйому САТ - ШРП САТ, варіабельність САТ – Вар САТ, товщина комплексу інтима-медіа - ТІМ, наявність аномальної хорди лівого шлуночка – АХЛШ (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Незалежні предиктори концентричного ремоделювання лівого шлуночка в здорових осіб (результати множинної покрокової лінійної регресії)

Незалежні предиктори та їх індекси	Beta	Сила впливу, %	p-value
1. ІМТ, кг/м ²	0,15	8,0%	0,01
2. ЛП, мм	0,10	5,7%	0,02
3. ІЧ САТ, %	0,19	10,9%	0,0050
4. ШРП САТ, мм рт. ст.	0,42	24,1%	00001
5. Вар САТ, мм рт. ст.	0,34	19,5%	0,00004
6. Середній ТІМ, мм	0,14	8,6%	0,01
7. АХЛШ, наявність	0,40	22,9%	0,00003

Примітки: Отримана регресійна модель була високоінформативною - **RI=0,72**, критерій Фішера (**F**)=**18,2** (при належному **7,6**) і **p<0,00001**, стандартна похибка моделі (St. error of estimate) склала 0,40; Індексом показана достовірна різниця в силі впливу різних предикторів, розрахована за критерієм χ^2 ($p<0,05$); значення індексу позначає достовірність по відношенню до відповідного предиктору.

Так, сила впливу ІМТ (8,0%) на вихідний параметр була достовірно ($p < 0,05$) нижчою, ніж величини ШРП САТ (24,1%), ВАР САТ, мм рт. ст. (19,5%) і факту наявності АХЛШ (22,9%).

Таблиця 6.2

Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів концентричного ремоделювання лівого шлуночка у здорових осіб

N=76	Критичні величини	ВШП
ІМТ, кг/м ²	> 22	1,6
ЛП, мм	> 34	1,3
ІЧ САТ, %	> 11	2,5
ШРП САТ, мм рт. ст.	> 14	9,4
Вар САТ, мм рт. ст.	> 8	4,3
ТІМ, мм	> 0,55	1,6
АХЛШ, в балах (1 бал – наявна ознака і 0- відсутня)	1	5,1

Раніше повідомлялося (Розділ 4), що визначення ШРП САТ > 14 мм рт. ст. збільшує шанси виявити КРЛШ у 9,4 рази, а ВАР САТ > 8 мм рт. ст. – у 4,3 разів. Аналіз показав що їх комбінація дає змогу дещо збільшити шанси діагностики КРЛШ. До аналізу були також залучені й інші параметри (табл.6.2).

**Відношення шансів подій для комбінацій незалежних предикторів
концентричного ремоделювання лівого шлуночка у здорових осіб**

Комбінації чинників	ВШП
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст.	9,8
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + АХЛШ	10,3
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%	10,8
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + ІЧ САТ > 11%	11,7
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + АХЛШ + Вар САТ > 8 мм рт. ст.	13,2
ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%	15,1

У таблиці наведені комбінації, які надали можливість суттєво підвищити шанси апіорного прогнозування концентричного ремоделювання у здорових осіб по відношенню до найбільш інформативного чинника ШРП САТ > 14 мм рт. ст. (табл. 6.3).

Найбільш інформативним предиктором раннього концентричного ремоделювання лівого шлуночка у нормотензивних молодих осіб виявилось зростання швидкості ранішнього підйому артеріального тиску більше 14 мм рт.ст, при наявності якого в 9,4 разів зростає вірогідність розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка. При поєднанні даного показника з іншими вказаними в роботі незалежними предикторами шанс діагностики концентричного ремоделювання може зрости в 10-15 разів. Використання даних параметрів при обстеженні молодих осіб покращує ранню діагностику ураження серця при відсутності скарг та класичних критеріїв діагностики серцево-судинних захворювань.

Матеріали даного розділу представлені в публікаціях:

1. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб / Н.Ю.Осовська, Б.В.Шеремета, Н.В.Кузьміна, А.О.Гаврилюк, І.І.Князькова // Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137. ISSN 2079-8334. DOI 10.26.724 / 2079-8334-2019-4-70-133-137. [199]
2. Ефективність різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. М. Харків 15-16 жовтня 2019 р. С.155-157. [200]

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ремоделювання серця – мультимодальна реакція серця на різноманітні зовнішні або внутрішні подразники та стресори, більшість з яких на сьогодні, ймовірно, не з'ясовані. Протягом багатьох років між вченими існувала суперечка, спричинена антагоністичним поглядом на процеси ремоделювання: реакцію серця у вигляді зміни форми, структури і функцій вважали або компенсаторною або дезадаптивною [4]. Пошук межі «адаптація-компенсація-деадаптація» був обґрунтованим та диктувався пошуком терміну початку медикаментозного втручання. Лікування починали з появою симптомів, які, як правило, вже були асоційовані з різним ступенем та різними видами ремоделювання лівого шлуночка. Неспроможність такого підходу була продемонстрована результатами популяційного довготривалого дослідження ремоделювання серця. Виявилося, що поширеність ГЛШ в популяції з 2007 по 2017 рік зросла з 13 до 33%, при цьому поширеність важкої ГЛШ збільшилася в 4,3 рази [2]. Аналіз отриманих результатів вказав і на причинні фактори: метаболічний синдром, ожиріння, неактивний спосіб життя, і в першу чергу - АГ. Цікавим було те, що більше 30% пацієнтів (переважно жінки - 77%) не знали про своє захворювання, а ступінь контролю АТ майже не впливав на ступінь зростання поширеності та ступеня ГЛШ. Акцент був зроблений на пошук маркерів «доклінічного ремоделювання» для визначення стратегії раннього втручання.

Зміна геометрії ЛШ може мати різні форми у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями, та може мати певну стадійність розвитку у того ж самого пацієнта на тлі хвороби чи хвороб (коморбідність), що згодом буде визначати прогноз цих пацієнтів [10]. Індивідуалізований підхід до діагностики та лікування кожної, особливо, молодшої людини вважається основним гаслом майже всіх рекомендацій щодо діагностики і лікування будь-яких серцево-судинних захворювань

Таким чином, ремоделювання лівого шлуночка - чутливий процес і з'являється часто ще до розвитку клінічної картини, наприклад, при АГ. Саме закономірність з'являється раніше проявів і визначає в подальшому прогноз»

стало основною мотивацією вивчення ремоделювання серця у молодих нормотензивних людей без вже відомих факторів ризику. Вивчення молекулярних та клітинних змін - найбільш перспективного шляху на рівні ранньої діагностики даного мультифакторіального та багатфакторного процесу уявляється можливим лише в умовах спеціалізованих лабораторій. Проте скринингова досить проста ехокардіографічна діагностика ремоделювання лівого шлуночка та асоційованих з ним інструментальних змін серцево-судинної системи також дала свої результати, які отримані в ході дослідження та обговорені в даній роботі.

Метою дослідження стало удосконалення діагностики раннього ремоделювання лівого шлуночка в практично здорових нормотензивних осіб молодого віку на підставі вивчення різних клінічних і інструментальних чинників, асоційованих з формуванням концентричного ремоделювання.

Відповідно до завдань дослідження, з 420 осіб молодого віку (18-44 роки) було відібрано та включено у дослідження та обстежено 76 осіб: 38 осіб з КРЛШ та 38 осіб без ознак КРЛШ (група порівняння). Початку дослідження передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди особи на участь у дослідженні, що дозволило виключити осіб з будь-якою серцевою патологією, очевидною генетичною схильністю та відомими факторами ризику (АГ, ЦД, ожиріння, паління тощо). Серед 420 обстежених на першому етапі дослідження чоловіки склали 78,6% (330 пацієнтів).

З 420 обстежених осіб 9,0% мали концентричне ремоделювання лівого шлуночка без скарг та клінічних проявів будь-якої патології. Подібних даних нами в літературі знайдено не було. Інших видів ремоделювання серця не виявлено. Таким чином, можна зробити висновок, що найбільш розповсюджений варіант ремоделювання ЛШ у молодих практично здорових нормотензивних осіб - це концентричний варіант ремоделювання.

Основною визначеною та вивченою стосовно прогнозу причиною КРЛШ все-таки є АГ. Тому нами поглиблено вивчено різні показники ДМАТ в порівняльному аспекті у осіб з КРЛШ та без неї.

Далі було проаналізовано інші зміни у структурі та функцій міокарда для того, щоб дізнатися, з чим асоціюється, а можливо, і що спричиняє КРЛШ.

Найбільш частими структурними знахідками при ЕхоКГ-дослідженні у молодих людей є малі структурні аномалії серця. Із введенням в кардіологічну практику трьох- та чотирьохвимірної ехокардіографії частота виявлення малих кардіальних аномалій в популяції молодих людей сягає 25 % [127, 137].

Їх наявність та спектр було проаналізовано як в контрольній групі випадково вибраних осіб, так і в групі з КРЛШ, а також у загальній (скринінговій) групі (420 осіб). Серед осіб з КРЛШ 57,9% мали АХЛШ, ПМК або їх поєднання (15,8 - АХЛШ, 18,4 – ПМК, 23,7 % – поєднання АХЛШ та ПМК). Слід зазначити, що ступінь диспластичності серця у цих пацієнтів була не високою - пролапсів з міксоматозною дегенерацією та МР більше 1 ст. виявлено не було, як і не було виявлено множинних аномальних хорд. Множинні АХЛШ та міксоматозні зміни стулок МК свідчать про високий ступінь диспластичних змін в серці, можуть бути причиною як значного ремоделювання, так і ранніх ускладнень. Тому їх відсутність серед 420 майже здорових осіб була зрозумілою та очікуваною. Не високий ступінь синдрому недиференційованої сполучно-тканинної дисплазії у досліджуваних осіб визначався також у відсутності очевидних зовнішніх диспластичних змін при клінічному обстеженні (диспропорціональна тілобудова, високий ступінь астеничності, зміни осанки тощо). В групі порівняння (38 осіб) та в великій групі пацієнтів без КРЛШ, з якої була вибрана група порівняння (382 особи) кількість осіб з МСАС склала 5,3 та 6%, майже в 10 разів менше, ніж серед пацієнтів з КРЛШ. Частота виявлення МСАС в популяції молодих людей співпала з даними інших авторів [177]. Деякими авторами було також виявлено наявність ремоделювання лівого шлуночка у молодих осіб з синдромом сполучнотканинної дисплазії та аномальними хордами лівого шлуночка [137, 153, 167]. В літературі існують роботи про значення дисплазії сполучної тканини у формуванні вегетативної дисфункції та АГ як такої, так і в ремоделюванні серця і судин, особливо у молодих людей [162, 163, 164].

Це дозволило зробити висновок про те, що диспластичні зміни можуть приймати участь у формуванні концентричного ремоделювання лівого шлуночка у нормотезивних осіб як внаслідок слабкості сполучнотканинного скелету серця, так внаслідок певних змін гемодинамики, які виникають при диспластичному фенотипі, до якого відносяться також дисфункція АНС, наприклад, диспластичний фенотип частіше за все асоціюється з гіперсимпатикотонією.

В загальному розумінні ремоделювання лівого шлуночка – це зміна його геометрії, яка визначається ІММЛШ та ВТС. Концентричне ремоделювання – це зростання тільки відносної товщини стінки, термін «відносно» стосується розміру порожнини лівого шлуночка. Аналіз даних порівняння ехокардіографічних показників виявив, що абсолютна товщина стінок лівого шлуночка була однаковою у осіб обох порівнюваних груп. Концентричність структури ЛШ в першій групі була обумовлена переш за все меншим розміром порожнини ЛШ в першій групі, що виразилося у достовірно менших значеннях КДР та КДІ. Відносно більший розмір порожнини ЛШ в групі без КРЛШ при однаковій товщині стінок вказав на ймовірний компонент механізму формування концентричного ремоделювання – перевантаження тиском. Визначені структурні зміни в міокарді лівого шлуночка у осіб з КРЛШ та певними диспластичними ознаками (ПМК, АХЛШ) асоціювалися також з певними порівняними змінами діастолічної функції, хоча чіткої діастолічної дисфункції лівого шлуночка за загальноприйнятими критеріями визначено не було. У пацієнтів з КРЛШ релаксація лівого шлуночка була достовірно більш подовженою або сповільненою за рахунок раннього діастолічного наповнення, ніж у пацієнтів з нормальною геометрією, що визначилося у достовірному зростанні часу децелерації на 15% (185 проти 158 мс, $p < 0,01$). Пояснення даного факту полягає у тому, що концентрично змінений ЛШ потребує порівняно більшого часу для розслаблення в діастолу. Зміна, утруднення діастолічного наповнення ЛШ, ймовірно, стало причиною перевантаження ЛП, що виразилося у порівняному зростанні діаметру ЛП майже на 9%. Зміні показників діастоліки були не абсолютними (відносно стандартизованих), а порівняними з групою контролю, проте це не зменшило їх

очевидність та вагомість. Іншими авторами також було виявлено зміни діастолічної функції серця ще до появи ГЛШ та навіть концентричного ремоделювання лівого шлуночка, проте в дослідженнях цих авторів брали участь лише пацієнти з встановленою АГ [178, 179].

Не слід забувати також про внесок МСАС як у формування ремоделювання ЛШ, так у зміни діастолічного наповнення. Порушення діастолічної функції лівого шлуночка при АХЛШ, на думку ряду авторів [137, 167], обумовлено зміненою релаксацією шлуночка в результаті наявності потовщених серединних та множинних хорд в його порожнині. Це призводить до деформації і порушення геометрії лівого шлуночка переважно підчас фази розслаблення. Крім того, в місцях прикріплення АХЛШ, особливо в ділянці міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, розвивається локальна гіпертрофія міокарда, яка ще більше деформує лівий шлуночок [137, 153].

Таким чином, аналіз показників структури і функцій ЛШ чітко продемонстрував, що навіть при нормальних показниках АТ 9,1% молодих нормотензивних осіб може розвиватися концентричне ремоделювання лівого шлуночка, яке у більшій половині осіб асоціюється з МСАС та певними гемодинамічними змінами, які не перевищують загальноприйнятую норму, проте достовірно відрізняються від групи з нормальною геометрією – сповільненням діастолічного наповнення та зростанням розміру лівого передсердя. Аналіз літератури та отриманих даних наводить на думку про багатофакторний процес як ремоделювання ЛШ, так і його наслідку – діастолічної дисфункції, в якому можуть приймати участь різні механізми, в тому числі і синдром недиференційованої сполучнотканинної дисплазії в цілому, та МСАС – зокрема.

Наявність КРЛШ у молодих людей при відсутності скарг спрямовує на більш глибокий пошук традиційних факторів ризику розвитку змін геометрії лівого шлуночка. На сьогодні АГ вважається найпоширенішим фактором формування ГЛШ, для якої навіть існує термін «гіпертензивне серце», який включає в себе не тільки ГЛШ як таку, а й зміни релаксації лівого шлуночка – діастолічну дисфункцію. Артеріальна гіпертензія є однією з найпоширеніших

хвороб людства, займає провідне місце в структурі серцево-судинних захворювань, і є найбільш частою причиною розвитку таких ускладнень, як інсульт, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, що робить дану патологію однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі [62, 63]. За даними офіційної статистики, в Україні на АГ страждають понад 11 млн. 800 тис. людей, що складає близько 30 % дорослого населення країни, причому серед них 4,8 млн. осіб працездатного віку [62, 64, 65].

Розповсюдженість ГЛШ в популяції, за даними Фремінгемського дослідження, становить 15-20%. Частота її виявлення зростає серед осіб з підвищеним АТ та серед людей старшого віку. Популяційне десятирічне дослідження (2007-2017) показало зростання частоти виявлення ГЛШ в популяції майже втричі, основною причиною чого було названо АГ та поєднання АГ та метаболічного синдрому [2].

За даними Фремінгемського дослідження у пацієнтів з ЕКГ-ознаками ГЛШ серцева недостатність розвивається у 10 разів частіше ніж без ознак ГЛШ, а збільшення маси міокарда лівого шлуночка на 100.0 г підвищує відносний ризик смерті у 2.1 рази [42].

В даний час не викликає сумніву той факт, що в багатьох випадках витоки АГ лежать в дитячому та підлітковому віці, що є причиною формування змін геометрії лівого шлуночка ще зовсім в молодому віці. За даними літератури, в 40-65% спостережень ювенільний АГ переходить в розряд дорослої патології [84]. У віці до 30 років АГ реєструється у 4,8-10,4% молодих чоловіків і дещо рідше (1,6-7,3%) у молодих жінок. Доведено вплив АГ, діагностованою в молодому віці, на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень і смертність [180].

Зважаючи на те, що основною причиною змін геометрії серця все-таки є артеріальна гіпертензія, нами було проаналізовано добовий профіль АТ в двох порівнювальних групах молодих здорових осіб.

Зміни добового профілю АТ є незалежними предикторами ризику ураження органів-мішеней, і в першу чергу – лівого шлуночка, тому даний метод на сьогодні є основним для діагностики АГ [181]. Середнодобові цифри ДМАТ -

САТ і ДАТ знаходилися в межах норми та не мали суттєвих відмінностей в обох групах. Індекс часу як САТ, так і ДАТ, найбільш вагомий після середніх значень АТ за добу, був межах норми (10%), що свідчило про відсутність загальноприйнятих патологічних змін ДМАТ в обох групах.

Відомо, що АТ як у пацієнтів з АГ, так і у здорових осіб, схильний до значних коливань протягом доби в силу різних причин. Стійкі коливання АТ протягом доби мають двохфазний ритм, для якого характерним є зниження САТ і ДАТ в нічний час по відношенню до їх денного рівня. Вираженість двохфазного ритму оцінюють на підставі розрахунку ступеню нічного зниження АТ – добового індексу, що показує різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. Оптимальним є зниження нічного АТ на 10-20% щодо денних показників. Саме цей показник наряду із середньодобовими значеннями САТ та ДАТ має найбільший визначений вплив на прогноз у пацієнтів з АГ. Відсутність змін найбільш вагомих показників ДМАТ спрямувало на пошук змін у нюансах циркадного профілю АТ. Вагомі для аналізу зміни виявилися у значеннях швидкості ранішнього підйому переважно систолічного АТ, яка була порівняно на 60% достовірно більшою в групі з КРЛШ, ніж з нормальною геометрією. Досягла також рівня достовірності відмінність між групами за варіабельністю систолічного АТ (ВАР САТ) в бік збільшення такої у пацієнтів з КРЛШ ($p=0,002$).

Зважаючи на те, що найбільш достовірні відмінності між групами спостерігали за такими показниками ДМАТ, як ШРП САТ та ВАР САТ, було вирішено розробити межові рівні, притаманні пацієнтам із нормальною геометрією ЛШ. Визначення таких рівнів провели, визначивши верхню межу 95% довірчого інтервалу для кожного з параметрів. В результаті розрахунків межею норми для ШРП САТ було встановлено 14 мм рт.ст., а межею ВАР САТ – 8 мм рт.ст. Після цього було створено 4-польні таблиці залежно від типу геометрії ЛШ та нормативів зазначених показників, згідно яких визначено, що шанси виявлення концентричного ремоделювання ЛШ при наявності ШРП САТ > 14 мм рт. ст. в 9,4 рази вище, ніж у осіб із величиною показника ШРП САТ \leq 14 мм рт. ст. Згідно

критерію χ^2 відмінності між групами з концентричним ремоделюванням та нормальною геометрією ЛШ мали високу достовірність ($p < 0,001$). Аналогічно було розраховано показники ВШП та достовірності відмінності для показників ВАР САТ з межовим рівнем 8 мм рт. ст. У цьому випадку ВШП становило 4,3, що показує дещо меншу прогностичну роль ВАР САТ щодо КРЛШ. Втім, даний параметр також мав достатню достовірність ($p < 0,01$) згідно критерію χ^2 .

Отримані результати дають підстави для використання вище зазначених показників та їх межових рівнів у якості діагностичних маркерів, що сигналізують про високу ймовірність КРЛШ та, відповідно, про необхідність ЕхоКГ обстеження.

Багаточисельними дослідженнями доведено, що основні судинні катастрофи виникають саме в ранній ранковий період, тому визначення та аналіз саме швидкості ранішнього підйому є суттєвим етапом аналізу ДМАТ. Виявлена також залежність величини та швидкості ранкового підйому (ШРП) АТ від віку хворих. Найбільші значення цих показників мають пацієнти старше 60 років з тривалим анамнезом ГХ [182]. Величина ранішнього підйому АТ оцінюється за різницею між максимальним і мінімальним АТ у період із 5.00 до 11.00 години ранку. ШРП пов'язана із варіабельністю АТ, зазвичай при зростанні ШРП спостерігається також зростання і варіабельності. У пацієнтів з АГ різного віку доведено зв'язок ГЛШ зі зростанням ШРП та ВАР САТ, а також зв'язок ураження інших органів-мішеней, який зростає вміру підвищення ступеня та стадії АГ [183].

Проте в літературі нами не було знайдено даних про вплив на прогноз коливань даних показників у молодих нормотензивних осіб.

ШРП та зниження АТ вночі - ті показники варіабельності АТ, що відображають стан механізмів, що відповідають за регуляцію АТ і значною мірою впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень [184, 185, 186, 187, 188]. Багато досліджень підтверджує, що показники варіабельності АТ мають велике клінічне значення, саме вони пов'язані з такими феноменами, як АГ «білого халата», «маскована» АГ фізичного навантаження, а також визначає такі характеристики добового моніторингу АТ, як ранкове підвищення АТ і зміна АТ

у нічний час. Значення варіабельності офісного АТ, варіабельності 24-годинного АТ, оціненого при добовому моніторингу АТ, і варіабельності АТ при самоконтролі АТ для прогнозування серцево-судинного ризику також обговорюється, але результати залишаються суперечливими [185, 186].

Таким чином, навіть при відсутності симптомів серцево-судинного захворювання і даних про підйоми АТ в анамнезі, а також при нормальних значеннях середньодобового АТ та його нічного зниження, гемодинамічний фактор порівняно різкого ранішнього зростання АТ та коливань варіабельності АТ, з великою долею ймовірності, приймає участь у формуванні змін геометрії серця у практично здорових молодих осіб.

Доведеним та безперечним є факт існування вегетативного дисбалансу як ланки будь-якого серцево-судинного захворювання, особливо гіпертонічної хвороби. Проте дослідження автономної нервової системи (АНС) у молодих здорових пацієнтів з ознаками ремоделювання ЛШ практично не проводились. Аналіз отриманих даних виявив, що на тлі майже однакових середньодобових цифр тиску та ЧСС у молодих людей з КРЛШ показники симпатичної ланки спектру ВРС були практично однаковими та в межах норми, проте спостерігалися знижені показники, що відображають парасимпатичну активність АНС. Співвідношення показників низьких до високих частот LF/HF було також достовірно більшим у пацієнтів з КРЛШ на 12% (1,9 проти 1,66 $p < 0,0001$). Тобто парасимпатична ланка АНС у молодих людей з КРЛШ особливо в умовах навантаження, має більш низький рівень функціонування, ніж у здорових осіб без особливостей серцевої геометрії. Таким чином, у молодих практично здорових людей з КРЛШ діагностуються ознаки гіпопарасимпатикотонії, що в свою чергу може бути предиктором виникнення в подальшому симптомної серцево-судинної патології. Зважаючи на те, що в даній групі пацієнтів вже діагностувалося ремоделювання ЛШ та були відмічені, певні порівняно патологічні, зміни циркадного профілю АТ, можна дійти висновку, що між концентричним ремоделюванням ЛШ, коливаннями профілю АТ та гіпопарасимпатикотонією, ймовірно, є патогенетичний зв'язок. Ймовірно, дисфункція АНС зі зменшенням

захисних властивостей парасимпатичної ланки асоціюється зі збільшенням швидкості ранішнього підйому та варіабельність ритму переважно систолічного АТ, що спричинює певну гемодинамічну неадекватність в функціонуванні ЛШ та є предиктором або навіть причинним фактором розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка на доклінічній стадії АГ.

Подальший пошук відмінностей у інструментальних показниках порівняних груп виявив і інші ознаки функціональної «гіпопарасимпатикотонії» - меншого нічного зниження ЧСС та циркадного індексу (1,19 проти 1,25, $p=0,005$) в групі з концентричним ремоделюванням ЛШ.

Структурне ремоделювання серця у осіб з КРЛШ асоціювалося з ремоделюванням електрофізіологічним, про що свідчать результати ХМ ЕКГ. У осіб з КРЛШ аритмогенна активність була значно вищою в порівнянні з особами, які мають нормальну геометрію серця. За даними ХМЕКГ у пацієнтів з КРЛШ було достовірно більше надшлуночкових екстрасистол. Наприклад, кількість НШЕС від 30 до 300 за добу було зареєстровано у 50% пацієнтів з КРЛШ проти 18,5% осіб без КРЛШ. Загальна кількість НШЕ була в півтора рази більшою у пацієнтів з КРЛШ (80 проти 54, $p<0,0001$), що не перевищило показник норми – до 100 НШЕС за добу. Аналіз добового розподілення ЕС чітко продемонстрував нічну перевагу появи ЕС, причому як НШЕС, так і ШЕС в групі з КРЛШ: надшлуночкових ЕС вдвічі більше реєструвалося вночі, шлуночкових – на 20% більше. Вірогідною причиною подібного розподілення також є вегетативна дисфункція - функціональна неспроможність парасимпатичної ланки АНС у молодих людей з КРЛШ. Не велика кількість шлуночкових ЕС в обох групах, ймовірно, ще раз підкреслила відсутність чіткої патології, «субклінічність» проявів як ремоделювання ЛШ, так і дизрегуляції АНС.

Багатьма авторами було визначено, що між ремоделюванням судин та ремоделюванням серця є певний зв'язок в патологічних гемодинамічних умовах, особливо на тлі АГ [114, 175, 176, 189]. Ремоделювання судин обумовлює зміну еластичних властивостей судинної стінки, зростання її жорсткості, зростання опору та швидкості кровотоку в судині, що в свою чергу, призводить до збіднення

кровопостачання самої судинної стінки. Тобто структурні зміни обумовлюють функціональні та навпаки – формується «хибне» коло ремоделювання судин [174].

Однак практично всі дослідження з оцінки структури і функції артеріальних судин у осіб з нормальним артеріальним тиском і при АГ були проведені на пацієнтах старших вікових груп. Є лише поодинокі дослідження, присвячені оцінці артеріальної ригідності у осіб молодого віку [173, 175, 176, 190].

За даними більшості авторів якщо на ремоделювання серця можуть впливати безліч факторів, то ремоделювання судин – більш за все залежить від АГ [176, 183, 191]. В даному дослідженні аналіз стану загальної сонної (ЗСА) потовщення ТІМ не виявив. Діаметри загальної сонної артерії справа та зліва не перевищували норми. Проте у пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ величина діаметру ЗСА зліва (5,7 проти 5,2 мм, $p=0,002$) та кількість пацієнтів зі звивистою (10,5 проти 0% $p=0,04$) ходою були достовірно більшими. Дані ознаки можуть свідчити про більшу гемодинамічну завантаженість сонних артерій зліва у молодих осіб з КРЛШ. Таким чином, структурно загальні сонні артерії в порівняних групах практично не відрізнялись. Достовірні порівняні зміни були відмічені у порівняному збільшенні функціонального показнику стану ЗСА - часу децелерації (Тдец) ЗСА як справа (на 12,5%), так і зліва (на 25%) у осіб з КРЛШ. Як відомо, час децелерації – доплерівський показник, який характеризує ранню фазу розслаблення ЗСА, під час якого спостерігається основне наповнення судини. Подібний показник доплерівського спектру трансмітрального кровотоку - час децелерації використовується у характеристиці діастолічної функції лівого шлуночка. Його подовження є ознакою діастолічної дисфункції ЛШ 1 типу (гіпертрофічний тип). Він свідчить про те, що в гемодинамічно не сприятливих умовах, міокард певним чином не встигає розслабитися, діастола подовжується і компенсація досягається за рахунок часу (подовження часу децелерації). Такий саме процес відбувається і в судинній стінці. Коли змінюється структура м'язового шару судинної стінки артерій крупного та середнього діаметру, наприклад, сонної артерії, навіть ще до очевидного потовщення комплексу інтима-медія виникає компенсація – подовжується фаза розслаблення для більш якісного заповнення судини в діастолу,

що свідчить про початкову стадію порушення внутрішньо- судинної гемодинаміки, і компенсація порушень досягається часом (подовженням часу децелерації).

Цікавим фактом виявилось асоційоване з подовженим часом децелерації порівняне зростання площини поперечного діаметру яремних вен з обох боків у осіб з КРЛШ. Даний факт також можна пояснити компенсаторною фактично фізіологічною (не виходили за межу загальноприйнятої норми), проте досить суттєво порівняно вираженою реакцією вен (1,02 та 1,18 проти 0,68 та 0,71 см², $p < 0,0001$ та $p = 0,0004$) на зміни судинної регуляції та зміни еластичності ЗСА.

Ймовірно, існування КРЛШ та певні зміни еластичності судинної стінки без її очевидного потовщення є ознаками, асоційованими з певним патологічним процесом – змінами профілю АТ та автономної вегетативної регуляції, що супроводжують початкові стадії АГ.

Більш суттєві зміни релаксації були відмічені зліва, як і збільшення діаметру, що відображає більше функціональне навантаження на ліву ЗСА, що було отримано і іншими дослідниками у пацієнтів з АГ 2-3 ст. [192]. Проте даний феномен продовжує вивчатися і потребує більш детального та поетапного уточнення механізму та прогностичної значущості.

Таким чином, зміни швидко-часових показників кровоплину в загальних сонних артеріях при відсутності потовщення стінки (комплексу інтима-медіа) свідчать про структурно-гемодинамічне ремоделювання судин, яке асоційоване з концентричним ремоделюванням ЛШ у молодих здорових осіб. Подовження часу децелерації в обох загальних сонних артеріях є компенсаторною реакцією на зміни в структурі стінки, які виникли ще до її очевидного потовщення, та мають компенсаторний характер в умовах певної дезадаптивної внутрішньо-судинної гемодинаміки.

Багатофакторний аналіз дозволив виділити предиктори виникнення концентричного ремоделювання лівого шлуночка у здорових нормотензивних молодих осіб. В якості незалежних предикторів (НП) розглядали ті чинники, які мали значущий ($p < 0,05$) лінійний регресійний зв'язок із КРЛШ. У якості вихідного параметру аналізу був взятий номінальний показник, який відображав наявність

(1 бал у разі $VTC > 0,42$) чи відсутність (0 балів у разі $VTC \leq 0,42$) концентричного ремоделювання ЛШ. Для проведення аналізу була задіяна статистична матриця, яка включила 76 відносно здорових осіб і 113 різних клініко-інструментальних показника.

Аналіз незалежних предикторів проводили за їх силою впливу на вихідний параметр за критерієм χ^2 була розрахована достовірність різниці між силою впливу різних предикторів. Критичні величини для незалежних предикторів були взяті як медіани показників для випадків із значенням вихідного параметру = 1 бал. Для оцінки ймовірності події були розраховані відношення шансів подій (ВШП) для кожного конкретного незалежного предиктору.

За результатами множинної покрокової лінійної регресії незалежними предикторами (НП КРЛШ) стали індекс маси тіла - ІМТ, величина лівого передсердя - ЛП, індекс часу систолічного АТ - ІЧ САТ, швидкість ранішнього підйому САТ - ШРП САТ, варіабельність САТ – Вар САТ, товщина комплексу інтима-медіа - ТІМ, наявність аномальної хорди лівого шлуночка – АХЛШ.

Критичними величинами даних незалежних предикторів стали наступні величини, розташовані в міру зростання відношення шансу подій, тобто в міру зростання вірогідності виявлення у цих осіб КРЛШ: ЛП > 34 мм (ВШП 1,3), ІМТ $\text{кг}/\text{м}^2 > 22$ (ВШП 1,6), ТІМ $> 0,55$ мм (ВШП 1,6), ІЧ САТ $> 11\%$ (ВШП 2,5), Вар САТ > 8 мм рт. ст. (ВШП 4,2), АХЛШ, наявність (ВШП 5,1), ШРП САТ > 14 мм рт. ст. (ВШП 7,5).

Таким чином, найбільш впливовим на виявлення КРЛШ вивився показник ДМАТ, що відображає неадекватність ранішнього підйому АТ - ШРП АТ. В сучасних рекомендаціях верхня межа даного показнику чітко не визначається, зважаючи на залежність від багатьох факторів. Нормативами, які обговорюються є 13-14 мм рт. ст. [193,194]. Проте аналіз ШРП АТ на тлі нормальних цифр середньодобових значень АТ та добового індексу АТ практично не проводився. Подальший аналіз та структура моделі визначили, що у 17 осіб із концентричним ремоделюванням лівого шлуночка ШРП САТ > 14 мм рт. ст. і у 21 - ШРП САТ ≤ 14 мм рт. ст., відповідно. У свою чергу в 3 осіб з нормальною геометрією ЛШ був

визначений ШРП САТ > 14 мм рт. ст. і в 35 пацієнтів ШРП САТ ≤ 14 мм рт. ст., відповідно. Отже, шанси діагностики КРЛШ складають $17/3=5,7$, в той час як для тих, у кого цей показник ≤ 14 мм рт. ст. - $21/35=0,6$. Відношення шансів подій $5,7/0,6=9,5$ продемонстрували, що шанси виявлення КРЛШ при наявності ШРП САТ > 14 мм рт. ст. в 9,4 рази вище, ніж у осіб із величиною показника ШРП САТ ≤ 14 мм рт.ст. Даний показник виявився найбільш інформативним функціоньним параметром ДМАТ, збільшення якого визначило початкові дезадаптивні умови для розвитку передгіпертрофії - концентричного ремоделювання ЛШ у молодих нормотензивних осіб.

З метою більш суттєвого удосконалення ранньої діагностики серцево-судинних хвороб на підставі вивчення характеру раннього структурного ремоделювання серцево-судинної системи було розраховано відношення шансів подій не тільки для ШРП САТ, а для комбінації найбільш значущих незалежних предикторів. Для цього було скомбіновано по 2,3 та 4 найбільш інформативних предиктори.

ШРП САТ > 14 мм рт ст + Вар САТ > 8 мм рт. ст., ВШП - 9,8;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ, ВШП - 10,3;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 10,8;

ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 11,7;

ШРП САТ > 14 мм рт ст + АХЛШ + Вар САТ > 8 мм рт. ст., ВШП - 13,2;

ШРП САТ > 14 мм рт. ст. + Вар САТ > 8 мм рт. ст. + АХЛШ + ІЧ САТ > 11%, ВШП - 15,1.

На сьогоднішній день приблизними нормативами варіабельності АТ вважають ВАР (САТ) – 15/15 мм рт. ст. (день/ніч), ВАР (ДАТ) – 14/12 мм рт. ст. (день/ніч) [138]. Пацієнта відносять до групи з високою варіабельністю у разі перевищення хоча б одного із чотирьох критичних значень [158, 193, 194]. В комплексі предикторів виникнення ремоделювання ЛШ нами було визначено показник майже вдвічі менший, ніж норма: ВАР САТ > 8 мм рт. ст. Проте у дослідження були включені нормотензивні молоді особи з нормальною

геометрією або з передгіпертрофією – мінімальними змінами структури серця, а показник ВАР САТ як предиктор виникнення КРЛШ самостійно не розглядався, лише у комплексі з іншими незалежними предикторами.

Таким чином, найбільш інформативним предикторами раннього концентричного ремоделювання лівого шлуночка у нормотензивних молодих осіб виявилось зростання швидкості ранішнього підйому артеріального тиску більше 14 мм рт.ст. В результаті покрокового аналізу створені комбінації незалежних предикторів, які надали можливість суттєво підвищити шанси апріорного прогнозування концентричного ремоделювання у здорових осіб по відношенню до найбільш інформативного чинника ШРП САТ > 14 мм рт. ст. При поєднанні даного показника з іншими незалежними предикторами, вказаними в роботі, шанс діагностики концентричного ремоделювання може зрости в 10-15 разів. Використання даних параметрів при обстеженні молодих осіб покращує ранню діагностику ураження серця при відсутності скарг та класичних критеріїв діагностики серцево-судинних захворювань, в першу чергу – маскованої артеріальної гіпертензії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше на підставі клінічного дослідження наведено теоретичне пояснення та нове вирішення науково-практичної проблеми, а саме проведено аналіз структурно-функціонального стану серцево-судинної системи, обґрунтовано та вдосконалено ранню діагностику артеріальної гіпертензії, визначено чинники формування концентричного ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку.

1. Встановлено, що у 9,0 % молодих практично здорових нормотензивних осіб за даними ехокардіографічного дослідження визначається концентричне ремоделювання лівого шлуночка за умови відносної товщини стінок лівого шлуночка понад 0,42 ум.од. ($B/C > 42$) при нормальному індексі маси міокарда лівого шлуночка.
2. Продемонстровано, що концентричне ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб асоційоване з меншими кінцево-діастолічним розміром і кінцево-діастолічним індексом лівого шлуночка (45 проти 50 мм, $p=0,0001$ і 59 проти 65 мл/м², $p=0,02$ відповідно), змінами діастолічної функції лівого шлуночка – збільшенням часу децелерації (185 проти 158 мс, $p=0,004$) і розміру лівого передсердя (34 проти 31 мм, $p=0,03$).
3. Показано, що концентричне ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних молодих осіб асоційоване зі зростанням у 10,9 разів, порівняно з особами з нормальною геометрією лівого шлуночка, частоти виявлення ознак малих структурних аномалій серця (57,9 % проти 5,3 %, $p < 0,0001$ відповідно): у 15,8 % визначалися аномальні хорди лівого шлуночка, у 18,4 % – пролапс мітрального клапана і 23,7 % – поєднання аномальних хорд лівого шлуночка та пролапсу мітрального клапана.
4. З'ясовано, що концентричне ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку асоційоване з суттєвими змінами добового профілю артеріального тиску - підвищенням швидкості ранкового підйому систолічного артеріального тиску на 60 % (16 проти 10 мм рт. ст./год, $p=0,001$) та варіабельності систолічного артеріального тиску на 18 % (11 проти

9 мм рт. ст., $p=0,002$) у порівнянні з особами з нормальною геометрією лівого шлуночка.

5. Визначено, що концентричне ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб асоційоване зі змінами варіабельності серцевого ритму - «гіпопарасимпатикотонією» - зменшенням величини показника HF (600 проти 700 мс, $p < 0,0001$) та збільшенням співвідношення LF/HF (1,90 проти 1,66, $p < 0,0001$; порушенням циркадної регуляції ЧСС – зменшенням циркадного індексу (1,19 проти 1,25, $p=0,005$) та зростанням передсердного ектопізму - частоти реєстрації надшлуночкових екстрасистол від 30 до 300 за добу (50 % проти 18,5 %, $p=0,003$) та їх загальної добової кількості (80 проти 54, $p < 0,0001$), переважанням нічного профілю надшлуночкових екстрасистол над денним (0,76 проти 1,55, $p < 0,0001$).
6. Продемонстровано, що концентричне ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб молодого віку асоційоване з раннім ремоделюванням сонних артерій та порушеннями венозного кровотоку – достовірним збільшенням часу децелерації потоку загальної сонної артерії справа (0,08 проти 0,07 мс, $p=0,009$) і зліва (0,08 проти 0,06 мс, $p < 0,0001$) та збільшенням площі поперечного зрізу внутрішніх яремних вен справа (1,02 проти 0,68 см², $p < 0,0001$) і зліва (1,18 проти 0,71 см², $p=0,0004$).
7. З'ясовано, що в якості предикторів концентричного ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб слід розглядати: індекс маси тіла ($\beta=0,15$, $p=0,01$), середню товщину комплексу інтима-мідія ($\beta=0,14$, $p=0,01$), розмір лівого передсердя ($\beta=0,10$, $p=0,02$), індекс часу систолічного артеріального тиску ($\beta=0,19$, $p=0,005$), швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску ($\beta=0,42$, $p=0,0001$), варіабельність систолічного артеріального тиску ($\beta=0,34$, $p=0,00004$), наявність аномальної хорди лівого шлуночка ($\beta=0,4$, $p=0,00003$). Визначені наступні критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів концентричного ремоделювання лівого шлуночка у здорових осіб: індекс маси тіла > 22 кг/м² (1,6), товщина комплексу інтима-медіа $> 0,55$ мм (1,6), розмір

лівого передсердя > 34 мм (1,3), індекс часу систолічного артеріального тиску > 11 % (2,5), швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. (7,5), варіабельність систолічного артеріального тиску > 8 мм рт. ст. (4,3), наявність аномальних хорд лівого шлуночка (5,1).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування раннього ремоделювання лівого шлуночка у вигляді концентричного ремоделювання лівого шлуночка у практично здорових нормотензивних осіб, окрім ехокардіографії, необхідне проведення добового моніторингу артеріального тиску.
2. При наявності суми таких чинників як швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + варіабельність систолічного артеріального тиску > 8 мм рт. ст. імовірність виявлення концентричної гіпертрофії лівого шлуночка зростає у 9,8 разів; швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + аномальні хорди лівого шлуночка – в 10,3 рази; швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + аномальні хорди лівого шлуночка + індекс часу систолічного артеріального тиску > 11 % - у 10,8 рази; швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + варіабельність систолічного артеріального тиску > 8 мм рт. ст. + індекс часу систолічного артеріального тиску > 11 % - у 11,7 рази; швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + аномальні хорди лівого шлуночка + варіабельність систолічного артеріального тиску > 8 мм рт. ст. - в 13,2 рази; швидкість ранкового підйому систолічного артеріального тиску > 14 мм рт. ст. + варіабельність систолічного артеріального тиску > 8 мм рт. ст. + аномальні хорди лівого шлуночка + індекс часу систолічного артеріального тиску > 11 % - в 15,1 рази.

3. Пацієнтів з високою ймовірністю концентричного ремоделювання лівого шлуночка слід відносити до групи високого ризику артеріальної гіпертензії і проводити відповідні профілактичні заходи.
4. Враховуючи виявлення у молодих осіб асоціації між концентричним ремоделюванням лівого шлуночка, малими структурними аномаліями серця та ознаками діастолічної дисфункції лівого шлуночка, знахідка будь-якої з наведених вище ознак вимагає цілеспрямованого пошуку інших.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Burchfield, J.S., Xie, M., Hill, J.A. (2013). Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 128 (4), 388-400.
2. Cuspidi, C., Quarti, F., Dell’Oro, R., Facchetti, R., Bombelli, M., Sala, C...Mancia, G. (2017). Long-term changes in left ventricular mass echocardiographic findings from a general population. *Journal of Hypertension*. 35(11), 2303-2309.
3. Gerds, E., Cramariuc, D., De Simone, G., Wachtell, K., Dahlof, B., Devereux, R.B. (2008). Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *European Journal of Echocardiography*. 9, 809-815.
4. Spaich, S., Katus, H.A., Baks, J. (2015). Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white - or rather fifty shades of gray? *Frontiers in Physiology*. 6, 202.
5. Gaasch, W.H., Zile, M.R. (2011). Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of American College of Cardiology*. 58 (17), 1733-1740.
6. Сыркин, А.Л., Вейн, А.М., Ибатов, А.Д. Сыркина, Е.А., Баевский, Р.М., Ибатова, О.В. (2003). Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка. *Артериальная гипертензия*. 9(3), 92-94.
7. De Simone, G., Daniels, S.R., Kimball, T.R., Roman, M.J., Romano, C., Chinali, M., Galderisi, M., Devereux, R.B. (2005). Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension*. 45(1), 64-68.
8. Rodriguez C.J., Diez-Roux A.V., Moran A. Jin, Z., Kronmal, R.A., Lima, J... Barr, R.G. (2010). Left ventricular mass and ventricular remodeling among Hispanic subgroups compared with non-Hispanic blacks and whites: MESA (Multi-

ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of American College of Cardiology*, 55, 234-242.

9. Wang, S.X., Xue, H., Zou, Y.B., Sun, K., Fu, C.Y., Wang, H., Hui, R.T. (2012). Prevalence and risk factors for left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in the patients with hypertension among Han Chinese. *Chinese Medical Journal (English edition)*. 125(1), 21-26.

10. Gradman, A.H., Alfayoumi, F. (2006). From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Progress in Cardiovascular Disease*. 48, 326-341.

11. Бобылев, Ю.М. (2014). Типы ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией: связь с возрастом, метаболическим синдромом и психологическим статусом. *Журнал современной. медицины: актуальные вопросы*. 37, 33-40.

12. Доценко, С.Я., Дейнега, В.Г., Доценко, М.Я. (2013). Взаємозв'язок ремоделювання лівого шлуночка й артерій еластичного і м'язового типів у хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією. *Патологія*. 1 (27), 24-26.

13. Gerds, E., Cramariuc, D., De Simone, G., Wachtell, K., Dahlof, B., Devereux, R.B. (2008). Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *European Journal of Echocardiography*. 9, 809-815.

14. Матросова, И.Б., Елисеева, И.В., Борисова, Н.А., Гусаковская, Л.И., Олейников, В.Э. (2008). Механизмы сосудистого ремоделирования при гипертонии и метаболическом синдроме. *Медицинские науки. Клиническая медицина*. 1, 45-47.

15. Katholi, R.E., Couri, D.M. (2011). Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications. *International Journal of Hypertension*. 1, 1-10.

16. Лягаева А. Г. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и состояние церебральной гемодинамики у мужчин с артериальной гипертензией и дефицитом массы тела : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня

канд. мед. наук: спец. 14.01.05 "Кардиология" / Лягаева А. Г. – Екатеринбург, 2013. – 25 с.

17. Марханова, Е.С. (2013). Этнические особенности ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 8, 5-10.

18. Baltabaeva, A., Marciniak, M., Bijns, B., Moggridge, J., He, F.J., Antonios, T. F...Sutherland, G.R. (2008). Regional left ventricular deformation and geometry provides insights in myocardial remodeling in mild to moderate hypertension. *European Journal of Echocardiography*. 9, 501-508.

19. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of American College of Cardiology*. 55 (13), 1318-1327.

20. Cokkinos, D.V., Belogiannas, C. (2016). Left Ventricular Remodelling: A Problem In Search Of Solutions. *European Cardiology Review*. 11(1), 29–35.

21. Нечесова, Т.А., Коробко, И.Ю., Кузнецова, Н.И. (2008). Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 11, 7-13.

22. Hill, J.A., Olson, E.N. (2008). Cardiac plasticity. *New English Journal of Medicine*. 358, 1370–1380.

23. Hill, J.A., Olson, E.N. (2012). *Muscle: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease*. New York, NY: Academic Press.

24. Azevedo, P.S., Polegato, B.F., Minicucci, M.F., Paiva, S.A.R., Zornoff, L.A.M. (2016). Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arquata Brazilian Cardiology*. 106(1), 62–69.

25. Diez, R., González, A., Querejeta, R. (2011). Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Current Opinions in Cardiology*. 16, 328–335.

26. Diez, J., Frohlich, E.D. (2013). A Translational Approach to Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 55, 1-8.

27. Nicola, M.D., Pierdomenico, A.M., Cuccurullo, F. (2011). Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: A meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*. 25(10), 585-91.
28. Ken, S., Yuri, O., Haruki, S., Yufuko, T., T. Fujio, Masatoshi, K. (2017). Predictors Affecting Left Ventricular Geometry in Non-Hypertensive, Healthy Subjects: Association of Concentric Remodelling With Early Diastolic Dysfunction *Prim Health Care*. 7 (3), 2-6.
29. Gheorghe, G.S., Nanea, I.T., Paun, N., Nicolae, C. (2018). Hypertension-induced left ventricular concentric remodeling. Early diagnosis "Hypertension-induced left ventricular concentric remodeling. Early diagnosis" *Journal of Hypertension Research*, 4 (1), 7-17.
30. Сафарова, А.Ф., Кобалава, Ж.Д., Котовская, Ю.В. (2008). Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования. *Кардиология*. 11, 19 – 28.
31. Lopez, B., González, A., Querejeta, R. (2015). The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *Hypertension*. 23, 1445 – 1451.
32. Sabbah, H.N., Sharov, V.G., Lesch, M. (2015). Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis. *Molecular Cellular Biochemistry*. 147, 29 – 34.
33. Bauml, M.A., Underwood, D.A. (2010). Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 77(6), 381-387.
34. Белая Н.В. (2006). Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал*. 12, 15-18.
35. Бойчак, М.П. (2003). *Механизмы формирования сердечной недостаточности. Анализ моделей внутрисердечной гемодинамики*. Киев: Футари-Принт.
36. Иванов, А.П., Выжимов, И.А. (2006). Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией. *Клиническая медицина*. 5, 38-41.

37. Cunba, D.M., Cunba, A.B., Martins, W.A., Pinheiro, L.A.F., Romêo, L.J.M., De Moraes, Á.V., Morcerf, F.P. (2001). Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 76 (1), 15-28.
38. Ken, S., Yuri, O., Haruki, S., Yufuko, T., Fujio, T., Masatoshi, K. (2017). Predictors Affecting Left Ventricular Geometry in Non-Hypertensive, Healthy Subjects: Association of Concentric Remodelling With Early Diastolic Dysfunction. *Primary Health Care*. 7(3), 280.
39. Tadic, M., Cuspidi, C., Vukomanovic, V., Kocijancic, V., Celic, V. (2016). The impact of different left ventricular geometric patterns on right ventricular deformation and function in hypertensive patients. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 109(5), 31120.
40. Nadruz, W. (2015). Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 29(1), 1-6.
41. Wang, S., Song, K., Guo, X., Xue, H., Wang, N., Chen, J., Zou, Y.,... Hui, R. (2015). The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese. *Journal of Research in Medical Sciences*. 20 (10), 963-968.
42. Krumholz, H.M., Larson, M., Lewy, D. (1995). Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *Journal of American of. College of Cardiology*. 25, 879-884.
43. Koren, M., Devereux, R., Casale, P., Savage, D.D., Laragh, J.H. (1991). Relation of left ventricular mass geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Annals of. Internal Medicine*. 114, 345-352.
44. Szibor. M., Ptsling, J., Warnecke, H., Kubin, T., Braun, T. (2014). Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 71 (10), 1907-1916.
45. Plavnik, F.L., Aizen, S.A., Christofalo, D.M., Barbosa, C.S.P., Kohlman, O. (2007). Endothelial dysfunction in normotensive and high-normal hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension*. 21, 467-472.

46. Wang, A.W., Song, L., Miao, J., Wang, H.X., Tian, C., Jiang, X.,...Li, H.H. (2015). Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice. *American Journal of Hypertension*. 28 (4), 518-526.
47. Santos, M., Shah, A.M. (2014). Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Current Hypertensive Reports*. 16(5), 428.
48. Кривошеков, С.Г., Суворова, И.Ю., Шевченко, И.В., Баранов, В.И. (2015). Клинико-физиологические аспекты ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни. *Вестник Тюменского государственного университета*. 3, 176-193.
49. Luscher, T.F., Barton, M. (2000). Endothelins and endothelin receptor antagonists; therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 102. 2434-2440.
50. Markel, A.L., Redina, O. E. (2017). Epigenetic Mechanisms of Blood Pressure Regulation. *Molecular Biology*. 51 (5), 1-33.
51. Albert, M.A., Ridker, P.M. (2006). C-reactive protein as risk predictor: do race ethnicity and gender make a difference? *Circulation*. 114, 67-74.
52. Cai, H., Harrison, D.O. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation. Research*. 87, 840-844.
53. Lopez-Jaramillo, P., Casas, J.P. (2002). Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Journal of Human Hypertension*. 16 (1), 34-37.
54. Сиренко, Ю.Н. (2006). Артериальная гипертензия: какова наша главная цель? *Therapia*. 3, 12-16.
55. Lieb, W., Gona, P., Larson, M.G., Aragam, J., Zile, M.R., Cheng, S., Vasan, R.S. (2014). The natural history of left ventricular geometry in the community: Clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. 7, 870-878.

56. Nighoghossian, N., Derex, L., Douen, P. (2005). The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 36 (12), 2764-2772.
57. Ahmad, S., Varagic, J., Moniwa, N. (2013). Chymase-mediated angiotensin II generation from angiotensin-(1–12) in left ventricular tissue of normal human subjects. *Journal of American Society of Hypertensions*. 7, 128–136.
58. Schunkert, H., Hense, H.W., Danser, J. (1997). Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass. *British Heart Journal*. 77, 24-31.
59. Bautista, L. E. (2003). Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *Journal of Human Hypertension*. 17, 223-230.
60. Fagard, R.H., Celis, H. (2004). Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *Journal of Hypertensions*. 22, 1663–1666.
61. Nikic, P., Savic, M., Jakovljevic, V., Djuric, D. (2004). Intima-media thickness of common carotid artery, carotid atherosclerosis and subtypes of ischemic cerebral disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 42(1), 149-160.
62. Коваленко, В.М., Корнацький, В.М. (2008). *Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (Аналітично-статистичний посібник)*. Київ : МПП «Ліно».
63. Palatini, P., Rosei, E.A., Avolio, A., Bilo, G., Casiglia, E., Ghiadoni, L.Zanchetti, A. (2018). Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 36(6), 1222-1236.
64. Горбась І. М. (2007). Контроль артеріальної гіпертензії серед населення; стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень. *Український кардіологічний журнал*. 2, 21-26.

65. Свищенко, Е.П., Безродная, Л.В., Борткевич, О.П. (2008) Эссенциальная артериальная гипертензия. *Український медичний часопис*. 2(64), 5-34.
66. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm...Task Force Members. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 31(7), 1281-1357.
67. Vandenabeele, P., Galluzzi, L., Vanden Berghe, T., Kroemer, G. (2010). Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Natural Reviews Molecular Cell Biology*. 11, 700–714.
68. Sheehy, S.P., Huang, S., Parker, K.K. (2009). Time-warped comparison of gene expression in adaptive and maladaptive cardiac hypertrophy. *Circulation[^] Cardiovascular Genetics*. 2, 116–124.
69. Shiojima, I., Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R...Walsh, K. (2005). Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *The Journal of Clinical Investigations*. 115, 2108–2118.
70. Sano, M., Minamino, T., Toko, H., Miyauchi, H., Orimo, M., Qin, Y...Komuro, I. (2007). P53-Induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 446, 444–448.
71. Wang, Y., Tandan, S., Hill, J.A. (2013). Calcineurin-dependent ion channel regulation in heart. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 24(1), 14-22.
72. Wang, Y., Hill, J.A. (2010). Electrophysiological remodeling in heart failure. *Journal of Molecular Cell Cardiology*. 48, 619–632.
73. Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Borden, W.B...Turner, M.B. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2013). Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 127, 6–245.
74. Grundy, S.M. (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of American College of Cardiology*. 59, 635–643.

75. Battiprolu, P.K., Lopez-Crisosto, C., Wang, Z.V., Nemchenko, A., Lavandero, S., Hill, J.A. (2013). Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart. *Life Sciences*. 92, 609–615.
76. Garcia-Ortiz L., Gomez-Marcos M. A., Martin-Moreiras J., González-Elena, L.J., Recio-Rodriguez, J.I., Castaño-Sánchez, Y.,...Martínez-Salgado, C. (2009). Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Pressure Monitoring*. 14(4), 145-151.
77. Gebker, R., Mirelis, J. G., Jahnke, C., Hucko, T., Manka, R., Hamdan, A., Paetsch, I. (2010). Influence of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry on Diagnostic Accuracy of Wall Motion and Perfusion Magnetic Resonance During Dobutamine Stress. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 3, 507-514.
78. Бобылев, Ю.М. (2014). Типы ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией: связь с возрастом, метаболическим синдромом и психологическим статусом. *Журнал современной медицины: актуальные вопросы*. 37, 33-40.
79. Ризванова, Р.Т., Максимов, Н.И., Сафронова, В.В. (2015). Ранняя диагностика ремоделирования сосудов у молодых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Практическая медицина*. 3-1 (88), 12-14.
80. Cepeda-Valery, B., Pressman, G.S., Figueredo. V.M., Romero-Corral, A. (2011). Impact of obesity on total and cardiovascular mortality: fat or fiction? *Natural Reviews Cardiolology*. 8, 233–237
81. Lavie, C.J., Osman, A.F., Milani, R.V., Mehra, M.R. (2003). Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *American Journal of Cardiology*. 91, 891–894.
82. Curtis, J.P., Selter, J.G., Wang, Y., Rathore, S.S., Jovin, I.S., Jadbabaie, F... Krumholz, H.M. (2005). The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *The Archievs of Internal Medicine*. 165, 55–61.

83. Pandey, K.N. (2011). Guanylyl cyclase/atrial natriuretic peptide receptor-A: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 89, 557–573.
84. Матюха, Л.Ф., Орловська, Н.В., Маяцька, О.В. (2015). Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основи профілактики. *Семейная медицина*. 6(62), 131-135.
85. Шляхто, Е.В., Конради, А.О. (2002). Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. *Сердце*. 5, 232–234.
86. Цоколов А. В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: клинико-функциональные характеристики, патогенетические особенности и прогностические значения : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.06 "Кардиология" / Цоколов А. В. – Москва, 2004. – 49 с.
87. Bella J.N., Devreux R.B., Roman A., Welty, T.K., Lee, E.T., Fabsitz, R.R., Howard, B.V. (1998). Relations of left of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the ventricular mass to fat-free body mass: the strong heart study. *Circulation*. 98 (1), 2538–2544.
88. Schunkert, H., Sadoshima, J., Cornelius, T., Kagaya, Y., Weinberg, E.O., Izumo, S.,... Lorell, B.H. (1995). Angiotensin II induced growth responses in isolated adult rat hearts: evidence for load independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circulation Reseche*. 76(4), 489–497.
89. Susic D., Nunez E., Frohlich E.D., Prakash, O. (1996). Angiotensin II increases left ventricular mass without affecting myosin isoform mRNAs. *Hypertension*. 28(2), 265–268.
90. Шарандак, А.П., Кириченко, Л.Л., Дворянчикова, Ж.Ю. (2003). Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Роль наследственности среды (близнецовое исследование). *Кардиология*. 43(5), 29–32.
91. Минкин, С.Р., Титков, Ю.С. (1991). Эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у лиц с пограничной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью и их родственников. *Терапевтический архив*. 63 (4), 27–29.

92. Бубнов, Ю.И., Арабидзе, Г.Г., Максимова, Н.В. (1993). Семейные и несемейные формы артериальной гипертонии. *Терапевтический архив*. 65(12), 16–19.
93. Бойцов, С.А. (2002). Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 8(5), 6–14.
94. Кобалава, Ж.Д., Котовская, Ю.В., Чистяков, Д.А. (2001). Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией. *Кардиология*. 41(7), 39–42.
95. Григоричева, Е.А., Сорокин, А.В., Коровина, О.В., Пестова, Д.Л. (2008). Гипертрофия левого желудочка и утолщение стенки общей сонной артерии у мужчин в возрасте 40–54 года с артериальной гипертензией 1 степени. *Кардиология*. 48(3), 39–44.
96. Post, W.S., Larsen, M.G., Levy, D. (1994). Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Study. *Circulation*. 90(1), 179–185.
97. De Simone, G., Palmieri, V., Bella, J.N. (2002). Association of the left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *Journal of Hypertension*. 20(2), 323–231.
98. Poulter, N., Harjai, K.J. (1999). Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Annals of Internal Medicine*. 131(9), 376–386.
99. Maron, B., Pelliccia, A. (2016). The Heart of Trained Athletes. Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation*. 114, 1633 – 1644.
100. Borlaug, B.A., Paulus, W.J. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 32, 670–679.
101. Lee, D.S., Gona, P., Albano, I., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Levy, D...Vasan, R.S. (2011). A systematic assessment of causes of death after heart failure

onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation Heart Failure*. 4, 36–43.

102. Piro, M., Della Bona, R., Abbate, A., Biasucci, L.M., Crea, F. (2010). Sex-related differences in myocardial remodeling. *Journal of American College of Cardiology*. 55, 1057–1065.

103. Huynh, H., Servant, N., Chalifour, L.E. (2007). Ubiquinol-cytochrome-c reductase 7.2 kDa protein of mitochondrial complex III is steroid-responsive and increases in cardiac hypertrophy and hypertension. *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 85, 986–996.

104. Линде, Е.В., Ахметов, И.И., Орджоникидзе, З.Г. (2014). Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. *Наука и спорт: Современные тенденции*. 2 (3), С.43-49.

105. Смоленский, А.В. (2018). Ремоделирование спортивного сердца у спортсменов с артериальной гипертонией. *Физиология человека*. 44(1), 30-38.

106. Бастриков, О.Ю., Григоричева, Е.А., Белов, В.В., Никушкина, К.В., Мезенцева, Е.А. (2016). Психосоматические аспекты изучения гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальным уровнем артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 22(1), 86-93.

107. Torella, D., Ellison, G.M., Méndez-Ferrer, S., Ibanez, B., Nadal-Ginard, B. (2006). Resident human cardiac stem cells: role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Natural Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 3(1), 8–13.

108. Laurent, S., Alivon, M., Beaussier, H., Boutouyrie, P. (2012). Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Annals of Medicine*. 44 (1), 93-97.

109. Гречишкина, О.А., Мельникова, Л.В., Бартош, Л.Ф. (2013) Ремоделирование общих сонных артерий при артериальной гипертензии 1-2-й степени в зависимости от типа центральной гемодинамики. *Практическая медицина*. 3 (71), 97-100.

110. Spartano, N.L., Augustine, J., Lefferts, W.K., Hughes, W.E., Redmond, J.G., Martin, E.D.,...Heffernan, K.S. (2014). Arterial stiffness as a noninvasive tissue biomarker of cardiac target organ damage. *Current Biomarker Findings*. 4, 23-34.
111. Renna, N.F., Heras, N., Miatello, R.M. (2013). Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *International Journal of Hypertension*. 7, 53-83.
112. Бастриков, О.Ю., Белов, В.В. (2017). Гипертрофия левого желудочка у лиц без артериальной гипертензии: психосоматический подход к изучению данного феномена. *Acta Biomedica Scientifica*. 5(2), 107-113.
113. Colombo, E.S., Davis, J., Makvandi, M., Aragon, M., Lucas, S.N., Paffett, M.L, Campen, M.J. (2013). Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. *Cardiovascular Toxicology*. 13(4), 364-369.
114. Baldo, M.P., Cunha, R.S., Molina, C.B., Chór, D., Griep, R.H., Duncan, B.B.,...Mill, J.G. (2018). Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adultsample: The ELSA-Brasil study. *International Journal of Cardiology*. 15(251), 90-95.
115. Agabiti-Rosei, E., Muiesan, M.L. (2007). Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Advances in Cardiology and Cardiovascular Disorders* . 44, 173-186.
116. Гераскина, Л.А., Фонякин, А.В. (2009). *Артериальная эластичность и цереброваскулярные нарушения при артериальной гипертензии*. Матеріали ХІ Міжнародної конференції «Нові стратегії в неврології», 26-29 квітня 2009 р. Судак.
117. Орлова, Я.А., Агеев, Ф.Т. (2006). Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Серце*. 2, 65-69.
118. Чернова, И.М., Заирова, А.Р., Лукьянов, М.М. (2014). Особенности системной и локальной жесткости артерий у больных с артериальной гипертензией молодого возраста. *Клиническая медицина*. 6, 56-61.
119. Уразалина, С.Ж. (2012). Сравнительный анализ показателей жесткости артериальной стенки у пациентов низкого и умеренного риска по шкале SCORE. *Вестник новых медицинских технологий*. 3 (19), 83-87.

120. Свищенко Е.П. (2014). Раннее старение сосудов как мишень для терапевтического воздействия: новый взгляд на проблемы артериальной гипертензии. *Здоров'я України. Кардіологія*. 6(37), 14-15.

121. Остроумова, О.Д., Кочетков, А.И., Копченков, И.И. (2015). Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2, 43-48.

122. Подпалов, В.П., Балашенко, Н.С. (2015). Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и биохимические параметры у пациентов с артериальной гипертензией I и II степени в сочетании с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 5 (14), 65-72.

123. Palatini, P., Casiglia, E., Gsowski, G. (2011). Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vascular Health Risk Management*. 7. 725-739.

124. Radulescu, D., Stoicescu, L., Buzdugan, E., Donca, V. (2013). Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. *Reviste Medica de Chile*. 141, 1520-1527.

125. Mesult, D., Esmeray, A., Tamer, I. (2013). Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 16, 69 – 74.

126. Zile, M.R., Nappi, J. (2014). Diastolic heart failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 5, 439 – 450.

127. Нернер, А.Д., Ahmadi-Kashani, M., Movahed, M.R. (2007). The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. *Internatinal Journal of Cardiology*. 123(1), 55–575.

128. Ягода, А.В., Гладких, Н.Н. (2004). Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца. *Клиническая медицина*. 7, 30–33.

129. Hayek, E., Gring, C.N., Griffin, B.P. (2005). Mitral valve prolapsed. *Lancet*. 365, 507–518.

130. Cetinkaya, M., Semizel, E., Bostan, O., Cil, E. (2008). Risk of vasovagal syncope and cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapsed. *Acta Cardiologica*. 63, 395–398.
131. Filho, A.S., Maciel, B.C., Mart-Santos, R., Romano, M., Crippa, J.A. (2008). Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Primary care companion journal of clinical psychiatry*. 10(1), 38–47.
132. Дядык, А.И., Багрий, А.Э., Гришин Д.В., Самойлова, К.Р. Тюркян В.О., Тюркян, В.О.,...Зборовский, С.Р. (2004). Пропалс митрального клапана: современные представления о номенклатуре, эпидемиологии, диагностике, прогнозе и тактике ведения. Ч. 2. *Украинский ревматологический журнал*. 3, 8–14.
133. Karakurum, B., Topçu, S., Yildirim, T., Karataş, M., Turan, I., M. Tan, Benli, S. (2005). Silent cerebral infarct in patients with mitral valve prolapsed. *International Journal of Neuroscience*. 115(11), 1527–1537.
134. Cheng, T.O. (2004). Prevention of sudden death in mitral valve prolapsed. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 45(5), 519.
135. Knackstedt, C., Mischke, K., Schimpf, T. (2007). Ventricular fibrillation due to severe mitral valve prolapsed. *Internatinal Journal of Cardiology*. 116(3), 101–102.
136. Чепурненко, С.А. (2007). Дисбаланс в системе антиоксидантной защиты как возможная причина снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с пролапсом митрального клапана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 143(5), 519–529.
137. Мутафьян, О.А., Цыганова, О.Н. (2004). Малые аномалии сердца у детей и подростков. *Российский семейный врач*. 2, 4–11.
138. Омельченко, Л.І., Ошлянська, О. А., Скибан, Г.В., Ніколаєнко, В.Б. (2007). До питання про поширеність дисплазій сполучної тканини у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 3, 80–83.
139. Чуриліна, А.В., Дорофєєва, Г.Д., Манжелєєв, Г.М. (2003). Сучасні уявлення про етіопатогенез пролапса мітрального клапана. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2, 50–55.

140. Avierinos, J.F., Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Mohty, D., Enriquez-Sarano, M. (2008). Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community. *American Journal of Cardiology*. 101(5), 662–667.
141. Duren D. R., Becker, A.E., Dunning, A.J. (1998). Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *Journal American College of Cardiology*. 111, 42–47.
142. Singh, J., Evans, J., Levy, D., Larson, M.G., Freed, L.A., Fuller, D.L...Benjamin, E.J. (1999). Prevalance and clinical Determinants of mitral, tricuspidal, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 83, 897–902.
143. Mohty, D., Enricuez-Sarano, M. (2002). The long-term outcome of mitral valve prolapsed. *Current Cardiology Reports*. 4, 104–110.
144. Adawil, S., Aronson, D., Halon, D.A., Aviram, S., Lewis, B.S., Shiran, A. (2007). Non-myxomatous flail mitral valve: clinical and echocardiographic characteristics and long-term clinical outcome. *Journal Heart Valve Diseases*. 16(4), 336–343.
145. Singh, R. J., Capucci, R., Kramer-Fax, R., Roman, M.J. (2000). Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression and need for mitral valve surgery. *American Journal of Medicine*. 85, 193–198.
146. Loukas, M., Louis, R.G., Black, B. (2007). False tendons: an endoscopic cadaveric approach. *Clinical Anatomy*. 20(2), 163–169.
147. Gwinnutt M.T. (2008). Left ventricular muscular false tendon. *Resuscitation*. 78(1), 3–4.
148. Тер-Галстян, А.А., Галстян, А.А., Потапенко, Т.Ф. (2001) Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков. *Украинский ревматологический журнал*. 2, 58–62.
149. Weir R.A., Dargi, H.J., Findlay, I.N. (2007). Arrhythmogenic left ventricular false tendon. *The Medical Journal of Australia*. 187(10), 591.

150. Бондаренко, И.П., Ермакович, И.И., Чернышов, В.А. (2004). Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани. *Український кардіологічний журнал*. 3, 66–69.
151. Ranjan, K., Thakur, M.D., George, J. (1996). Klein Anatomic Substrate for Idiopathic Left Ventricular Tachycardia . *Circulation*. 93, 497-501.
152. Suwa, M., Yoneda, Y., Nagao, H. (1989). Surgical correction of idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia possibly related the left ventricular false tendon. *American Journal of Cardiology*. 64, 1217–1220.
153. Glesby M.J. (1989). Assotiation of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *Journal of American Medicine Assosiation*. 262, 523–528.
154. Lang, R.M. (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. *Journal of The American Society of Echocardiography*. 28, 1–39.
155. Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf , F.A., Foster, E., Pellikka, P.A.,...Stewart, W. (2006). Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 7, 79-108.
156. Kindermann M. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 28(21), 2686-2687.
157. Taylor, J.A., Lipsitz, L.A. (1996). Heart rate variability. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 93, 1043–1065.
158. Hermida, R.C., Smolensky, M.H., Ayala, D.E., Portaluppi, F. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal

Medicine (2013) 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International*, 30(3), 355-410.

159. Hermida, R.C., Smolensky, M.H., Ayala, F. Portaluppi (2015). Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiology International*. 32(10), 1329–1342.

160. Лелюк, В.Г., Лелюк, С.Э. (1997). *Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. Москва: Видарь.

161. Реброва О.Ю. (2006). *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. Москва: Медиа Сфера.

162. Семенкин, А.А., Дрокина, О.В., Нечаева, Г.И. (2013). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 12(3), 29–34.

163. Нечаева, Г.И., Калинина, И.Ю., Киселева, Н.В. (2011). Выраженность атеросклероза у лиц с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани в возрасте 45–60 лет. *Омский научный вестник*. 1 (104), 132–134.

164. Осовська, Н.Ю. (2008). Порівняльний аналіз порушень ритму, провідності та процесів реполяризації у пацієнтів з аномальними хордами лівого шлуночка різної локалізації. *Український кардіологічний журнал*. 1, 90-96.

165. Осовська, Н.Ю. (2008). Предиктори аритмій у пацієнтів з малими структурними аномаліями серця. *Вісник морфології*. 14 (2), 300–304.

166. Осовська, Н.Ю., Серкова, В.К. (2007). Зв'язок аритмій з особливостями аномальних хорд лівого шлуночка у пацієнтів з синдромом сполучнотканинної дисплазії. *Серце і Судини*. 4 (20), 81–87.

167. Осовська, Н.Ю., Серкова, В.К. (2008). Клініко-ехокардіографічні особливості при аномальних хордах лівого шлуночка. *Український медичний часопис*. 2(64), III-IV, 90–94.
168. Tamborini, G., Pepi, M., Celeste, F. (2004). Incidence and characteristics of left ventricular false tendons and trabeculations in the normal and pathologic heart by second harmonic echocardiography. *Journal of American Society of Echocardiography*. 17(4), 367–374.
169. Park, H., Youn, T., Kim, H., Kim, Y., Sohn, D., Oh, B., Cho GY. (2013). Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 27(1), 7–12.
170. Адзерихо И.Э. (2010). Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии. *Медицинские новости*. 10, 24-28.
171. Payne, R.A., Wilkinson, I. B., Webb, D.J. (2010). Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. *Hypertension*. 55, 9-14.
172. Benetos, A., Adamopoulos, C., Bureau, J-M., Temmar, M., Labat, C., Bean, K... Guize, L. (2002). Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 105, 1202-1207.
173. Hata K., Nakagawa T., Mizuno M., Yanagi, N., Kitamura, H., Hayashi, T., Ogami, A. (2012). Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a crosssectional study. *Tobacco Induced Diseases*. 10, 11-16.
174. Kubozono T., Miyata M., Ueyama K., Hamasaki, S., Kusano, K., Kubozono, O., Tei, C. (2011). Acute and Chronic Effects of Smoking on Arterial Stiffness. *Circulation Journal*. 75, 698-70.
175. Давидович, И.М., Афонасков, О.В., Поротикова, Е.В. (2011). Ауторегуляция сосудистого тонуса у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью: влияние антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2, 35-41.

176. Лямина, С.В., Лямина, Н.П., Сенчихин, В.Н. (2009). Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии. *Фундаментальные исследования*. 10, 16-20.

177. Люлька, Ю.П., Дукельський, О.О., Максименко, О.П., Кузнецова, М.А. (2015) Поширеність та структура малих аномалій розвитку серця у молодих осіб, які потребують індивідуального підходу до фізичного навантаження. *Український кардіологічний журнал*. Дод. 1, 197.

178. Cuspidi, C., Sala, C., Negri, F., Grassi, G, Mancia, G. Italian Society of Hypertension. (2012). Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *Journal of Human Hypertension*. 26, 343-349.

179. Мохаммедали, П.К., Юртаева, В.Р., Сафарова, А.Ф., Котовская, Ю.В., Кобалава, Ж.Д. (2010). Ремоделирование миокарда и диастолическая функция у молодых мужчин с артериальной гипертонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 9(4),36-40.

180. Лашкул, З.В. (2014). Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки issn 2072-9367. *Сучасні медичні технології*. 2, 130-141.

181. Сіренко, Ю. (2018). Рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гипертензия*. 5(61), 58-156.

182. Suzuki, Y., Inoue, R., Ohkubo, T. (2009). Stroke Risk of Blood Pressure Indices Determined by Home Blood Pressure Measurement: The Ohasama Study. *Stroke*. 40(8), 2859-2861.

183. Трещинская, М.А. Бельская, И.В. Цимбалюк, И.Л. (2016). Прогностичне значення добового моніторингу артеріального тиску в осіб із початковими стадіями цереброваскулярної патології. *Український медичний часопис*. 3 (113) – V/VI 63, 115-117.

184. Rothwell, P.M. (2010). Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet*. 375(9718), 938–948.
185. Rothwell, P.M., Howard, S.C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J.E., Dahlöf, B...Poulter, N.R. (2010). Prognostic significance visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 375(9718), 895–905.
186. Остроумова, О.Д., Гусева, Т.Ф., Хворостяная, И.В. (2012). Вариабельность артериального давления – новая мишень для профилактики инсульта. *Фарматека*. 14(247), 39–44.
187. Salles, G.F., Reboldi, G., Fagard, R.H., Cardoso, C.R., Pierdomenico, S.D., Verdecchia, P...ABC-H Investigators. (2016). Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 67, 693–700.
188. Wittke, E., Fuchs, S.C., Fuchs, F.D., Moreira, L.B, Ferlin, E., Cichelero, F.T...Gus, M. (2010). Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovascular Disorders*.10(55), 1-6.
189. Quinaglia, T., Bensalah, M.Z., Bollache, E., Kachenoura, N., Soulat, G., Boutouyrie, P...Mousseaux, E. (2018). Differential impact of local and regional aortic stiffness on left ventricular remodeling: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Hypertension*. 36(3), 552-559.
190. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (2003). Quidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 21, 1011-10 53.
191. Schiffrin E.L. (2012). Vascular Remodeling in Hypertension. Mechanisms and Treatment Hypertension. 59, 367–374.
192. Kuzminova, N.V., Gribenyuk, O.V., Osovskaya, N.Y., Knyazkova, I.I. (2016). Arterial hypertension, obesity and non-alcoholic fatty liver disease: is there any connection? *Arterial Hypertension*. 20(4), 216-227.

193. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G. et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring (2013) European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*. 31(9), 1731–1768.

194. Parati, G., Stergiou, G., O'Brien E., Asmar, R., Beilin, R., Bilo, L. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*. 32(7), 1359–1366.

195. Осовська, Н.Ю., Шеремета, Б.В., Шершун, С.В., Берко, Г.К., Грібенюк, О.В., Мостович, Я.В. Внесок малих структурних аномалій серця у формування серцево-судинних захворювань (2017). *Вісник ВНМУ*. 21 (2), 557–63.

196. Осовська, Н.Ю., Шеремета, Б.В., Дацюк, О.І., Хмелевська, Т.А. Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка (2017). *Biomedical and Biosocial Antropology*. 28 (3), 150–7.

197. Осовська, Н.Ю., Шеремета, Б.В. Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка (2019). *Вісник ВНМУ*. 23 (3), 354–359.

198. Osovska, N.Y., Datsyuk, O.I., Shaprynskyi, Y.V., Shamrai, V.A., Hruhorenko, A.M., Chechuha, S.B., Bevz, H.V., Karyi, Y.V., Tserkovniuk, R.G., Sheremeta, B.V., Mazu, Y. V. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle (2017). *Wiadomości Lekarskie*. 70 (6), 1051–1057.

199. Осовська, Н.Ю., Шеремета, Б.В., Кузьміна, Н.В., Гаврилюк, А.О., Князькова, І.І. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з

передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб (2019). *Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology)*. 4 (70), 133–137.

200. Осовська, Н.Ю., Шеремета, Б.В. Ефективність різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих здорових осіб (2019). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 15-16 жовтня 2019 р. м. Харків: ТОВ «Дім реклами» С.155–157.

201. Шеремета, Б.В., Осовська, Н.Ю. Взаємозв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового профілю тиску та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з різною геометрією серця (2017). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" м. Вінниця 16-17 листопада 2017 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» С. 279–281.

202. Шеремета, Б.В., Осовська, Н.Ю. Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка (2019). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" 7-8 листопада 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С.156–158.

203. Шеремета, Б.В., Осовська, Н.Ю. Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка (2019). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». 25 квітня 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С 40–41.

Додаток А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. (2017) Внесок малих структурних аномалій серця у формування серцево-судинних захворювань. Вісник ВНМУ, 21 (2), 557-63. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
2. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. (2017) Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Biomedical and Biosocial Antropology, 28 (3), 150-7. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
3. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Вісник ВНМУ, 23 (3), 354-359. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
4. Osovska N.Y., Datsyuk O.I., Shaprynskyi Y.V., Shamrai V.A., Hruhorenko A.M., Chechuha S.B., Bevz H.V., Karyi Y.V., Tserkovniuk R.G., Sheremeta B.V., Mazu Y. V. (2017) Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. Wiadomości Lekarskie, 70 (6), 1051-1057. *(Журнал входить до наукометричної бази Scopus) (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*
5. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Кузьміна Н.В., Гаврилюк А.О., Князькова І.І. (2019) Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ

медицини та біології (World of Medicine and Biology), 4 (70), 133-137. (журнал входить до наукометричної бази Web of Science) *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*.
Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

6. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. Ефективність різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 15-16 жовтня 2019 р. м. Харків: ТОВ «Дім реклами» С.155-157. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*.
7. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2017) Взаємозв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового профілю тиску та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з різною геометрією серця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" м. Вінниця 16-17 листопада 2017 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» С. 279-281. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*.
8. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" 7-8 листопада 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С.156-158. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних)*.
9. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка.

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». 25 квітня 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С 40-41. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*

Наукові праці, які засвідчують опробацію матеріалів дисертації

1. Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В. Ефективність різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 15-16 жовтня 2019 р. м. Харків: ТОВ «Дім реклами» С.155-157. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
2. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2017) Взаємозв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового профілю тиску та вегетативної регуляції у молодих здорових осіб з різною геометрією серця. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" м. Вінниця 16-17 листопада 2017 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» С. 279-281. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
3. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини" 7-8 листопада 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С.156-158. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*
4. Шеремета Б.В., Осовська Н.Ю. (2019) Структурно-гемодинамічні зміни сонних артерій у молодих практично здорових осіб з нормальною геометрією

серця та з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». 25 квітня 2019 р. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». С 40-41. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел та аналіз отриманих даних).*

Апробація результатів дисертації:

Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (м. Вінниця 16 листопада 2017) – усна доповідь.

Науково-практична конференція «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (м. Вінниця 8 листопада 2019) – усна доповідь.

Всеукраїнська науково-практична конференція «НОВЕ ПРО ГОЛОВНЕ: кардіологічні алгоритми» (м. Вінниця 23 травня 2019 р.) - стендова доповідь.

Всеукраїнська науково-практична конференція «НОВЕ ПРО ГОЛОВНЕ: кардіологічні алгоритми» (м. Вінниця, 25 лютого 2020 р.) - стендова доповідь.

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» стендова доповідь (м. Вінниця 25 квітня 2019 р.) – стендова доповідь.

Конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (м. Харків, 15-16 жовтня 2019) – усна доповідь.

Додаток Б Акти впровадження

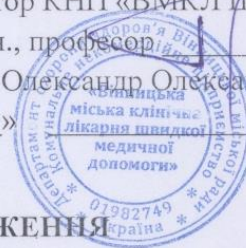
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВМКЛ ШМД»

д.мед.н., професор

Фомін Олександр Олександрович

« _____ » _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У МОЛОДИХ ЗДОРОВИХ ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ ТА З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА "BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY" 2017, №28, ст. 157-161

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги комунальне некомерційне підприємство.

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Дацюк О.І., Хмелевської Т.А. в лікувально – діагностичному процесі дозволять покращити діагностику нічних порушень ритму у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач діагностично-терапевтичним відділенням КНП «ВМКЛ ШМД»

Кандибальський В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВМКЛ ШМД»
д.мед.н., професор
Фемін Олександр Олександрович
«_____» _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

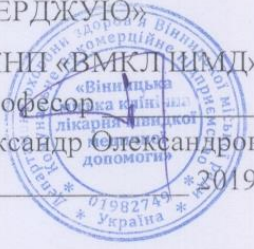
1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності діагностики ранньої маскованої артеріальної гіпертензії у молодих осіб.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.
3. **Джерело інформації:** ОСОВСКАЯ Н.Ю., ШЕРЕМЕТА Б.В., КУЗЬМИНОВА Н.В., ГАВРИЛЮК А.А., КНЯЗЬКОВА И.И. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги комунальне некомерційне підприємство.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Кузьминої Н.В., Гаврилук А.А., Князькової І.І. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику артеріальної гіпертензії у молодих осіб.
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач діагностично-терапевтичним
відділенням КНП «ВМКЛ ШМД»

Кандибальський В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВМКЛ ШМД»
 д.мед.н., професор
 Фомін Олександр Олександрович
 «___» _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики екстрасистолій високих градацій у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. ВНЕСОК МАЛИХ СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЦЯ У ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ “Вісник Вінницького національного медичного університету” 2017, №2 ст.557-562

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги комунальне некомерційне підприємство.

5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Шершуна С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику екстрасистолій у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач діагностично-терапевтичним
 відділенням КНП «ВМКЛ ШМД»

Кандибальський В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор
Власенко Олег Володимирович
« _____ » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У МОЛОДИХ ЗДОРОВИХ ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ ТА З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА "BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY" 2017, №28, ст. 157-161

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології.

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Дацюк О.І., Хмелевської Т.А. в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо патогенезу та діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Аритмії».

Протокол засідання кафедри № 14 від 30.06.2020

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної
фармації та клінічної фармакології
ДВНЗ «Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова»
доктор медичних наук, професор



О.О. Яковлева

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор
Власенко Олег Володимирович
« ____ » 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності діагностики ранньої маскованої артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

ОСОВСКАЯ Н.Ю., ШЕРЕМЕТА Б.В., КУЗЬМИНОВА Н.В., ГАВРИЛЮК А.А., КНЯЗЬКОВА И.И. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології.

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Кузьминої Н.В., Гаврилюк А.А., Князькової І.І. в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо патогенезу та діагностики артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Артеріальна гіпертензія».

Протокол засідання кафедри № 13 від 09 квітня 2020 р

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної
фармації та клінічної фармакології
ДВНЗ "Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова"
доктор медичних наук, професор

О.О. Яковлева

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова
д.мед.н. професор
Власенко Олег Володимирович
«_____» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики екстрасистолій високих градацій у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. ВНЕСОК МАЛИХ СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЦЯ У ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ "Вісник Вінницького національного медичного університету" 2017, №2 ст.557-562

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології.

5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Шершуна С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо патогенезу та діагностики екстрасистолій у молодих осіб.

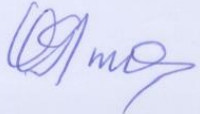
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Екстрасистолії».

Протокол засідання кафедри № 12 від 18 травня 2020

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної
фармації та клінічної фармакології
ДВНЗ "Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова"
доктор медичних наук, професор

 О.О. Яковлева

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Вінницький національний медичний
 університет ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор
 Власенко Олег Володимирович
 « ____ » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності діагностики ранньої маскованої артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова»; вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

ОСОВСКА Н.Ю., ШЕРЕМЕТА Б.В., КУЗЬМІНОВА Н.В., ГАВРИЛЮК А.А., КНЯЗЬКОВА І.І. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапії ФПО

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Кузьмінової Н.В., Гаврилюк А.А., Князькової І.І. в навчальному процесі дозволять поглибити знання курсантів щодо патогенезу та діагностики артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Артеріальна гіпертензія».

Протокол засідання кафедри № 13 від 30 червня

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова»
 доктор медичних наук, професор

Н.Ю. Осовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор
Власенко Олег Володимирович
« ____ » _____ 20р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А. ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У МОЛОДИХ ЗДОРОВИХ ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ ТА З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА “BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY” 2017, №28, ст. 157-161

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапії ФПО

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Дацюк О.І., Хмелевської Т.А. в навчальному процесі дозволять поглибити знання курсантів щодо патогенезу та діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Аритмії».

Протокол засідання кафедри № 13 від 30 червня

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова»
доктор медичних наук, професор

 Н.Ю. Осовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор
Власенко Олег Володимирович
« _____ » _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики екстрасистолій високих градацій у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. ВНЕСОК МАЛИХ СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЦЯ У ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ “Вісник Вінницького національного медичного університету” 2017, №2 ст.557-562

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапії ФПО

5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Шершуна С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. в навчальному процесі дозволять поглибити знання курсантів щодо патогенезу та діагностики екстрасистолій у молодих осіб.

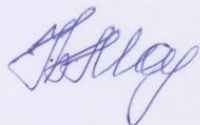
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Екстрасистолії».

Протокол засідання кафедри № 13 від 30 червня

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін
та сімейної медицини факультету післядипломної
освіти ДВНЗ «Вінницький національний
медичний університет ім. М.І. Пирогова»
доктор медичних наук, професор

 Н.Ю. Осовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заступник директора по медичній
діяльності Вінницької обласної клінічної
лікарні ім. М.І. Пирогова

Стойка Василь Васильович

» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У МОЛОДИХ ЗДОРОВИХ ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ ТА З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА "BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY" 2017, №28, ст. 157-161

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Дацюк О.І., Хмелевської Т.А. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику нічних порушень ритму у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих.

Шершун С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП
«ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
Хмельницької міської ради

Гарбузов Валерій Валерійович
« _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики нічних порушень ритму у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Дацюк О.І., Хмелевська Т.А ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У МОЛОДИХ ЗДОРОВИХ ОСІБ З НОРМАЛЬНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ СЕРЦЯ ТА З КОНЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА "BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY" 2017, №28, ст. 157-161

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» Хмельницької міської ради

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Дацюк О.І., Хмелевської Т.А. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику нічних порушень ритму у молодих осіб.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичним
Відділенням № 2 КП
«Хмельницька міська лікарня»
Хмельницької міської ради

Дубовик О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА
МІСЬКА ЛІКАРНЯ»

Хмельницької міської ради

Гарбузюк Валерій Валерійович

«_____» _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності діагностики ранньої маскованої артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

ОСОВСКАЯ Н.Ю., ШЕРЕМЕТА Б.В., КУЗЬМИНОВА Н.В., ГАВРИЛЮК А.А., КНЯЗЬКОВА И.И. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137.

1. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» Хмельницької міської ради

2. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Кузьминої Н.В., Гаврилук А.А., Князькової І.І. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

3. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

4. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичним

Відділенням № 2 КП

«Хмельницька міська лікарня»

Хмельницької міської ради

Дубовик О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора по медичній частині Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова



Стопка Василь Васильович

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності діагностики ранньої маскованої артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова»; вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

ОСОВСКАЯ Н.Ю., ШЕРЕМЕТА Б.В., КУЗЬМИНОВА Н.В., ГАВРИЛЮК А.А., КНЯЗЬКОВА И.И. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з передгіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології (World of Medicine and Biology). – 2019. – 4 (70). – С. 133-137.

1. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова

2. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Кузьмінової Н.В., Гаврилюк А.А., Князькової І.І. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику артеріальної гіпертензії у молодих осіб.

3. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

4. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих.

Шершун С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП
«ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
Хмельницької міської ради

Гарбузюк Валерій Валерійович
«_____» _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики екстрасистолій високих градацій у молодих осіб.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапії ФПО, д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Шеремета Б. В.

3. **Джерело інформації:**

Осовська Н.Ю., Шеремета Б.В., Шершун С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. ВНЕСОК МАЛИХ СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ СЕРЦЯ У ФОРМУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ «Вісник Вінницького національного медичного університету» 2017, №2 ст.557-562

1. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» Хмельницької міської ради

2. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Осовської Н.Ю., Шеремети Б.В., Шершуна С.В., Берко Г.К., Грібенюк О.В., Мостович Я.В. в лікувально-діагностичному процесі дозволять покращити діагностику екстрасистолій у молодих осіб.

3. **Термін впровадження:** 2019-2020 рік.

4. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичним
Відділенням № 2 КП
«Хмельницька міська лікарня»
Хмельницької міської ради

Дубовик О.М.