

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
З КУРСОМ ПРОПЕДЕВТИКИ

Олійник Лідія Євгенівна

УДК[616.12-008.331.1+616.122-008.46]-06: 613.25(043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА
ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У
ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНОЮ МАСОЮ
ТІЛА**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник
Псарьова Валентина Григорівна,
к. мед.н., доцент

СУМИ 2011

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Сучасний погляд на проблему діастолічної серцевої недостатності.....	9
1.2. Ожиріння і артеріальна гіпертензія.....	16
1.3. Діагностика діастолічної хронічної серцевої недостатності.....	20
1.4. Стратегія лікування діастолічної серцевої недостатності.....	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали та методи дослідження	29
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	32
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	
3.1. Особливості клінічних показників та результатів лабораторно- інструментальних обстежень у пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла.....	38
3.2. Корекція порушень морфо функціонального стану лівого шлуночку та показників ліпідного обміну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, діастолічною серцевою недостатністю та різною масою тіла.....	49
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	61
ВИСНОВКИ.....	69
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	71

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АРА II – антагоністи ангіотензинових рецепторів II типу

АТ_{ср} – середній артеріальний тиск

ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕХО КС – ехокардіоскопія

ЗХС – загальний холестерин

ІАПФ – інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту

ІМТ – індекс маси тіла

КА – коефіцієнт атерогенності

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцевий систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

РААС – ренін ангіотензин альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми

Діастолічна серцева недостатність (СН) є одним з найважливіших напрямів наукових досліджень в сучасній кардіології.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) і ожиріння в структурі загальної захворюваності в Україні займають лідуєче положення. Артеріальна гіпертензія є захворюванням-синонімом діастолічної серцевої недостатності [3, 39, 47]. Розповсюдженість АГ в Україні за даними епідеміологічних досліджень складає 29,3% серед міського населення та 36,8% серед сільського населення [11]. В 2005 році чисельність хворих на АГ в Україні склала 11,2 млн. чоловік. Аналогічна ситуація відмічена і по відношенню до ожиріння. В 2005 році 11,1% чоловіків та 20,4% жінок мали ІМТ вищий за 29,9 кг/м². [7, 20, 114]. Ожиріння є частим супутником та лікуючим фактором ризику АГ. [106, 127]. ВООЗ розглядає ожиріння як нову неінфекційну епідемію ХХІ століття. Як ожиріння, так і АГ сприяють формуванню гіпертрофії з наступною дисфункцією міокарду (ЛШ). Гіпертрофія ЛШ є основною структурною зміною серцевого м'язу при АГ і розглядається як одна з найважливіших причин порушення розслаблення міокарду [26, 30]. Однак, особливості структурно-функціональної перебудови міокарда ЛШ у пацієнтів з АГ та надлишковою масою тіла і ожирінням ще не до кінця вивчені [22, 48]. Категорія хворих на АГ у поєднанні з ожирінням відноситься до групи надвисокого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

У огрядних осіб АГ зустрічається у 2,9 рази частіше, ніж у людей з нормальною масою тіла. У 80% чоловіків і 61% жінок, включених у Фрамінгемське дослідження, причиною розвитку АГ стало збільшення маси тіла [87]. Збільшення маси тіла на 5% протягом 4 років підвищує ймовірність розвитку АГ на 30%. Експерти ВООЗ дійшли висновку, що в західних країнах в середньому в 1/3 пацієнтів з АГ вона обумовлена надмірною масою тіла, а у чоловіків до 45 років цей показник досягає 60%. Ожиріння і АГ

потенціюють одне одне по відношенню до розвитку несприятливого впливу на структуру і функцію серця, збільшується рівень перед- і постнавантаження на серце, особливо у осіб з вираженим і тривалим (>15 років) ожирінням; зростає ризик формування ГМЛШ з 5,5% у осіб з нормальною масою тіла до 29,9% у осіб з ожирінням. При приєднанні до ожиріння АГ ризик ГМЛШ зростає більш ніж в 4 рази.

АГ і ожиріння мають спільні фактори ризику: гіподинамія, перевантаження рідиною і сіллю, генетичний фон, обмінні і гормональні порушення та патогенетичні механізми: гіперактивація симпатoadреналової системи (САС) і ренін ангіотензин альдостеронової системи (РААС) [18], що призводить до втягнення в процес життєво важливих органів (серця, судин, опорно-рухового апарату, залоз внутрішньої секреції) і замикання «хибного кола» системного захворювання [16, 17, 37]. Крім того, збільшення маси тіла викликає цукровий діабет 2-го типу, синдром нічного апное, подагру, репродуктивну дисфункцію, деформуючий остеопороз, порушення психосоціального статусу, що в кінцевому результаті погіршує якість життя пацієнта. Ожиріння є асоційованим з високим ризиком серцево-судинної смерті.

Є вказівки на те, що ожиріння виступає в якості одного з етіологічних факторів діастолічної дисфункції, а діастолічна дисфункція має місце вже при початкових ступенях ожиріння у дорослих пацієнтів. Ожиріння супроводжується багаточисельними патофізіологічними ефектами на міокард. Аналіз публікацій присвячених впливу ожиріння на морфофункціональні показники стану міокарду дозволяє виділити наступні механізми: підвищення маси міокарду лівого шлуночка, дилатацію порожнин серця, формування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Діастолічна серцева недостатність визначається як стан, викликаний підвищенням резистентності до наповнення одного чи обох шлуночків; це призводить до симптомів застою внаслідок патологічного зсуву вгору кривої діастолічний тиск – об'єм [1].

Відомості по лікуванню хворих з діастолічною СН досить обмежені через відсутність достатньої кількості рандомізованих проспективних досліджень у даної категорії хворих [126]. Оскільки РААС є зацікавленою не лише в патогенезі АГ, а й в патогенезі ожиріння, перспективним для корекції діастолічної дисфункції (ДД) у пацієнтів з надлишковою вагою тіла уявляється використання антагоністів рецепторів ангіотензину II, які відносяться до препаратів першого ряду для лікування АГ [13, 14, 70, 83, 107]. Результати невеликих клінічних досліджень свідчать на користь застосування препаратів з групи іАПФ та АРАІІ. Для розробки схем раціональної фармакотерапії хворих з АГ, ожирінням та діастолічним варіантом СН необхідно подальше вивчення механізмів її розвитку та впливу на них різноманітних схем медикаментозної терапії.

Мета: розробка диференційованих підходів до лікування хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла на основі вивчення структурно-функціонального стану серця та їх взаємозв'язку в динаміці антигіпертензивної терапії.

Задачі дослідження:

1. Провести порівняльне вивчення порушень структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ з нормальною і підвищеною масою тіла.
2. Оцінити ступінь порушень ліпідного обміну та провести аналіз кореляційних взаємозв'язків ІМТ, ехокардіографічних показників та показників ліпідного спектру у хворих на АГ з нормальною і підвищеною масою тіла.
3. Оцінити вплив різноманітних схем антигіпертензивної терапії на структурно-функціональний стан серця та розробити диференційовані підходи до корекції структурно-функціональних порушень міокарда у хворих з нормальною і підвищеною масою тіла.

Об'єкт дослідження – особливості діастолічної дисфункції у хворих на АГ з різною масою тіла

Предмет дослідження – морфо функціональний стан міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною та підвищеною масою тіла

Методи дослідження:

1. Клінічний аналіз крові
2. Визначення глікемії натще
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП), загальних тригліцеридів (ЗТГ), коефіцієнту атерогенності (КА), сечової кислоти, креатиніну, амінотрансфераз
4. Підрахунок індекса маси тіла (ІМТ)
5. Вимірювання АТ в динаміці
6. ЕКГ
7. Кількісна двомірна ЕхоКГ, доплер ЕхоКГ, тканьова доплерівська ЕхоКГ
8. Тест 6-хвилинної ходьби

Наукова новизна. Вивчено особливості діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від маси тіла. Розроблено диференційований підхід до лікування хворих на артеріальну гіпертензію з діастолічною дисфункцією у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла.

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих в динаміці лікування різними схемами антигіпертензивної терапії. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз

отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасний погляд на проблему діастолічної серцевої недостатності

Серцеву недостатність (СН) продовжують розглядати в якості фатальної стадії любого кардіоваскулярного захворювання [2]. ХСН це складний симптомокомплекс з характерними симптомами та ознаками, обумовлений в 80-90% випадків дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), котра може бути діастолічною і систолічною. В наш час проведена значна кількість епідеміологічних досліджень, які вказують на те, що погіршення систолічної функції та зниження фракції викиду (ФВ) не є обов'язковою умовою СН, причому при артеріальній гіпертензії (АГ) систолічна функція ЛШ часто збережена [2].

З методологічної точки зору діагноз «діастолічна СН» звичайно встановлюють на основі наявності ознак чи симптомів ХСН за умови порушень діастолічного наповнення і верифікації нормальної ФВ (European Study Group on Diastolic Heart Failure, 1998). При цьому результати доплерехокардіографії розглядають в якості достатньої основи для підтвердження діагноза. [32].

Необхідність оптимізації ведення хворих з ХСН на амбулаторному етапі, складність цієї роботи стала очевидною після завершення дослідження ЕПОХА-О-ХСН [6]. Це дослідження базувалося на аналізі звернень 4586 хворих з симптомами ХСН в стаціонари та поліклініки. Дослідження проводилося в 22 регіонах Російської Федерації протягом 3 місяців. Біля 2/3 (63%) усіх хворих з симптомами ХСН зверталися за допомогою в стаціонар і лише 1/3 (37%) – в поліклініку. Це можна пояснити тим, що хворі з ХСН звертаються за допомогою лише тоді, коли декомпенсація стає клінічно значимою і потребує госпіталізації і стаціонарного лікування. Результати дослідження показали, що в Росії основні зусилля направлені на стаціонарне

лікування некомпенсованої ХСН. Аналогічна ситуація склалася і в Україні[12].

Традиційно в країнах з високою тривалістю життя СН представляється однією з основних причин госпіталізації і кардіоваскулярної смертності, особливо серед осіб похилого та старечого віку[97], поглинаючи і без того дуже обмежені ресурси системи охорони здоров'я [126]. Більш того, загальна кількість пацієнтів із СН неухильно збільшується в усіх країнах світу, а смертність від цього захворювання зберігається на досить високому рівні [103]. Так, незважаючи на широке впровадження програм первинної профілактики, в США щорічно реєструють понад 500 тис. нових випадків СН. З іншого боку, у 30-40% пацієнтів з будь-яким кардіоваскулярним захворюванням відзначають ознаки маніфестної систолічної дисфункції лівого шлуночка, причому смертність у цій когорті осіб становить не менше 5-10% на рік [95]. Численні реєстри та популяційні дослідження вже привернули серйозну увагу до цієї проблеми [139]. У зв'язку з цим пильна увага дослідників привертає діастолічна дисфункція міокарда та аспекти її маніфестації в діастолічну СН з прогресуванням в систолічну СН [118]. Згідно сучасним уявленням діастолічна СН характеризується менш істотним підвищенням кардіоваскулярного ризику, ніж систолічний варіант дисфункції міокарда [108]. Разом з тим поява ознак СН незалежно від її патофізіологічної природи обумовлює чотириразове підвищення ризику настання смертельного результату в порівнянні з популяційним рівнем [110]. Як відомо, патофізіологічна сутність СН тісно пов'язана з формуванням дисфункції міокарда (найчастіше ЛШ), результатом чого є редукція серцевого викиду. У той же час результати обсерваційних досліджень свідчать про те, що у 30-50% всіх пацієнтів з клінічними ознаками СН або нормальна, або близька до неї фракція викиду (ФВ) ЛШ, хоча при цьому у них виявляють ознаки порушень релаксації міокарда різного ступеня вираженості [75].

Класичне пояснення феномену полягає у визнанні того факту, що збереження у стані спокою та/або збільшення серцевого викиду, особливо при фізичному навантаженні, лімітується ступенем порушення активної і пасивної релаксації ЛШ [74]. Активний компонент, як відомо, формується за рахунок контракції середнього (циркулярного) шару волокон міокарда при одночасній релаксації зовнішнього і внутрішнього шарів, що призводить до відповідної зміни конфігурації порожнини ЛШ («еліпсоподібна» трансформація). Остання має забезпечувати досить тривале зниження кінцеводіастолічного тиску в ЛШ (КДТ ЛШ) і раннє наповнення порожнини ЛШ з лівого передсердя (ЛП) за градієнтом тиску [92]. Крім того, збереження ефективної «еліпсовою» трансформації створює умови для формування нормального профілю трансмітрального кровотоку (ТМК) з превалюванням обсягу наповнення в ранню діастолу [74]. Порушення активної релаксації ЛШ будь-якої етіології обумовлюють підвищення КДТ ЛШ, обмеження наповнення ЛШ як у ранню, так і в пізню діастолу і відповідно призводять до легеневої гіпертензії та клінічних ознак СН (задишка, набряки і т.п.) при відносно нормальних розмірах порожнини ЛШ та збереженій ФВ [56, 61, 130, 136]. Таким чином постулюється, що ініціальним і провідним механізмом виникнення діастолічної СН є порушення релаксаційних якостей міокарда [79, 108]. У свою чергу, незважаючи на уявну простоту наведеного пояснення, повного розуміння природи цього феномена немає, особливо тих його аспектів, які покликані пояснити механізм виникнення власне клінічних ознак СН при формуванні діастолічної дисфункції різного ступеня тяжкості [90, 92]. У зв'язку з цим багато дослідників схильні вважати, що більш коректним терміном, що відбиває всі відомі сторони процесу, є не «діастолічна СН», а «СН зі збереженою ФВ», підкреслюючи, таким чином, що обидва терміни не є еквівалентними [90, 118]. Проте такий підхід знаходить широке застосування, а зазначені терміни найчастіше використовують як синоніми, особливо при плануванні та обговоренні результатів рандомізованих клінічних випробувань (PCI) [108, 90]. З іншого

боку, відповідно до клінічних рекомендацій American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / АНА) 1995 р. термін «діастолічна СН» є менш загальним поняттям, ніж «СН зі збереженою ФВ», оскільки останнім включаються всі клінічні ситуації, не пов'язані безпосередньо з первинним порушенням релаксаційних якостей міокарда, але формально відповідають критеріям манифестної СН з нормальною або близькою до неї ФВ. До останніх, наприклад, відносять важку мітральну регургітацию внаслідок розриву папілярних м'язів або відриву хорд мітрального клапана, перфорацію стулок мітрального клапана або гостре формування високо розташованого дефекту міжшлуночкової перегородки. При цьому принциповою умовою верифікації діастолічної дисфункції є документальне підтвердження відсутності клапанних вад серця [65]. Таким чином, терміни «діастолічна СН» і «СН зі збереженою ФВ» не розглядаються як синонімічні.

За даними Рочестерського епідеміологічного дослідження, більше 43% хворих на ХСН мали ФВ ЛШ більше 50%. Аналогічна картина була отримана у Фремінгемському дослідженні: 51% хворих на ХСН демонстрували ФВ ЛШ більше 50% [93]. Дані дослідження ЕПОХА-О-ХСН показали, що частка хворих ХСН із збереженою ФВ ЛШ перевищила 80% і більшість пацієнтів (в першу чергу амбулаторні хворі) мають нормальні розміри ЛШ [4].

За даними EuroHeart Failure survey programme (2003), заснованим на аналізі 46 788 випадків смерті в 24 країнах Європи (115 госпіталів), 11 327 (24%) з них були обумовлені ХСН [98]. Примітно, що практично половину (47%) становили жінки; 51% з них, а також 30% померлих від ХСН чоловіків, були у віці старше 75 років. При аналізі історій хвороб встановлено, що ФВ нижче 40% зустрічалася у 51% чоловіків і лише у 28% жінок. Нормальна систолічна функція ЛШ (СФ ЛШ) відзначалася у більшості (55%) жінок і у 22% чоловіків. Відсоток вимушених регоспіталізації з приводу погіршення перебігу ХСН протягом 12 тижнів після виписки склав 24%, смертність від ХСН за цей період - 13,5% . Тобто ХСН, будучи однією з основних причин смертності - лідер вимушених регоспіталізації, особливо у осіб старше 60

років, важкий тягар для бюджетів охорони здоров'я розвинених країн . У осіб похилого віку з ХСН СФ ЛШ нормальна у двох з трьох хворих [4], тобто ХСН у них протікає на тлі діастолічної дисфункції ЛШ (ДД ЛШ). Близькі дані отримані M.Metra: Відсоток хворих ХСН із збереженою систолічною функцією ЛШ у різних європейських країнах коливається від 13 до 74%. С, приблизно однакова зустрічальність СД ЛШ та ДД ЛШ серед госпіталізованих з приводу ХСН хворих наводиться в дослідженнях, проведених в США. За даними Рочестерського епідеміологічного дослідження, більше 43% хворих на ХСН мали ФВ ЛШ більше 50% [4, 64]. Аналогічна картина була отримана під Фрамінгемском дослідженні: 51% хворих на ХСН демонстрували ФВ ЛШ більше 50% [64].

У цілому, щорічна частота смертельного результату у хворих з діастолічною СН становить 5-8%, тоді як серед хворих із систолічною СН вона достовірно ші і коливається від 10 до 15% на рік [55, 78]. Постулюється, що пацієнтами з діастолічною СН найчастіше є жінки похилого та старечого віку з ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ) або цукровим діабетом [10, 21, 51, 91, 98]. АГ залишається провідною причиною формування клінічно значимої діастолічної дисфункції. [19] Незважаючи на явно більш низьку смертність хворих від діастолічної СН у порівнянні з систолічною формою протягом перших 5 років спостереження, віддалений прогноз у обох когортах осіб є порівняним [92].

З методологічної точки зору діагноз «діастолічна СН» зазвичай встановлюють на підставі наявності ознак або симптомів СН за умови порушень діастолічного наповнення та верифікації нормальної ФВ ЛШ (European Study Group on Diastolic Heart Failure, 1998)[77]. При цьому результати доплерехокардіографії розглядають в якості достатньої підстави для підтвердження діагнозу. Відповідно до вимог European Society of Cardiology використання доплерографічних методів оцінки ТМК і кровотоку в легеневих венах дозволяє досить точно оцінити характер і тяжкість релаксаційних порушень міокарда [24, 25, 124]. Важливо, що у

більшості пацієнтів з порушеним діастолічним паттерном відзначали нормальні або близькі до них розміри ЛШ і ФВ. Відповідно до рекомендацій ACC / АНА (1995) достовірними діагностичними ознаками діастолічної СН є верифікація нормальної ФВ ЛШ (> 50%) протягом перших 3 днів появи клінічних ознак СН і об'єктивізація ознак діастолічної дисфункції (порушення релаксації ЛШ, патологічний патерн наповнення, градієнт тиску через мітральний клапан) будь-яким методом. Складність полягає в тому, що у хворих з діастолічною або систолічною СН об'єктивізація клінічних ознак або результатів рутинних вимірювань лабораторних показників або даних рентгенограми не виявляє будь-яких істотних відмінностей [64, 95]. Фактично, згідно ACC / АНА 2001 р., діагноз «діастолічна СН» верифіцирується у пацієнта з клінічними ознаками СН при наявності нормальних розмірів ЛП і ФВ ЛШ, а також відсутності клапанних порушень, що в свою чергу вимагає або доплерехокардіографічного підтвердження, або проведення внутрішньосерцевої катетеризації [88]. З іншого боку, згідно з думкою експертів European Study Group on Diastolic Heart ailure (1998) і рекомендаціями European Society of Cardiology [124] верифікація діастолічної СН ґрунтується на документальному підтвердженні дефекту релаксації міокарда ЛШ, порушення наповнення ЛШ, погіршення діастолічної податливості і жорсткості ЛШ (evidence of abnorevidence mal left ventricular relaxation, filling, diastolic distensibility or diastolic stiffness).

Оскільки результати ехокардіографії схильні значною суб'єктивною інтерпретації, а внутрішньосерцева катетеризація досить трудомістка процедура, були зроблені спроби полегшити об'єктивізацію СН за допомогою біологічних маркерів, таких як N і С-термінальні фрагменти МНУП, цистатін С, N-термінальний карбоксителопептид колагену 1-го типу та С-реактивний протеїн (СРП). Перші обнадійливі результати змінило деяке розчарування при оцінці перспектив використання фрагментів молекули МНУП в діагностиці діастолічної дисфункції [69]. Виявилось, що плазмовий пул N і С-термінальних фрагментів МНУП не асоціюється з наявністю

гіпертрофічного і псевдонормального профілю наповнення ЛШ, а добре детектує тільки рестриктивний патерн ТМК. Разом з тим необхідно відзначити, що моніторинг МНУП все-таки дозволяє скрінувати осіб високого ризику в популяції навіть за відсутності у них клінічних ознак СН. Відомі результати спостережень, що демонструють успішність такого моніторингу та розглядають плазмовий пул фрагментів молекули МНУП як маркер діастолічної дисфункції[69]. На жаль, рівень МНУП в плазмі крові володіє найбільш високою передбачуваною цінністю тільки при грубих порушеннях релаксаційної здатності, а також при зниженні ФВ ЛШ нижче 45% [72, 116]. Крім того, виявилось, що елевація МНУП не є специфічною тільки для СН [57, 115]. Більше того, більшість позитивних даних про застосування МНУП при моніторингу тяжкості дисфункції ЛШ отримані при спостереженні пацієнтів з ІХС [85]. Все це створює серйозні обмеження для застосування цього біологічного маркера для стратифікації пацієнтів з передбачуваною діастолічною дисфункцією. Навпаки, вивчення динаміки в плазмі крові концентрації цистатину С-маркера ниркової дисфункції продемонструвало більш обнадійливі результати [105]. Так, результати дослідження Cardiovascular Health Study (n=4453) свідчать, що елевація концентрації цистатина С володіє більшою прогностичною цінністю щодо виникнення саме діастолічної СН, ніж систолічної СН ($p < 0,001$). Відомі дані про те, що плазмовий пул УРП тісно корелює з важкістю діастолічної дисфункції [119], проте подібна закономірність описана тільки для пацієнтів з ІХС [133]. Діагностичне значення елевації в плазмі крові концентрації N-термінального карбоксителопептида колагену 1-го типу та мієлопероксидази знаходяться в стадії вивчення [105].

Необхідно відзначити, що існує точка зору, згідно з якою так звані біологічні маркери дисфункції ЛШ дійсно дозволяють скрінувати пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, не будучи при цьому облігатними маркерами діастолічної дисфункції [101, 102, 132]. Кількість таких сурогатних маркерів досить велика (інтерлейкін-6, інтерлейкін-4,

фактор некрозу пухлини альфа, sCD14), проте їх клінічне значення істотно менше, ніж традиційно верифіковані доплерехокардіографічні ознаки діастолічної дисфункції [54], не кажучи вже про кінетичні прогностичні маркери, що визначаються при проведенні тканинної доплерографії [134]. Таким чином, широке використання біологічних маркерів для верифікації діастолічної дисфункції поки обмежений у зв'язку з недостатньою кількістю доказових даних з цього питання.

1.2. Ожиріння і артеріальна гіпертензія

АГ призводить до ураження різних органів, які є мішенями хронічного гемодинамічного стресу. Ожиріння - частий супутник і лідуєчий фактор ризику розвитку АГ, провокує прискорення розвитку чинників, які підвищують серцево-судинний ризик у цілому [37]. Зміни в серці при ожирінні різноманітні і проявляються структурними порушеннями у вигляді гіпертрофії різних відділів шлуночків, передсердь, дилатації порожнин, а також функціональними порушеннями - систолічна та діастолічна дисфункції, які трансформуються в серцеву недостатність [60]. В епідеміологічних дослідженнях отримані свідчення взаємозв'язку між збільшенням маси ЛШ і ІМТ, незалежно від рівня артеріального тиску та інших гемодинамічних факторів. Вірогідність розвитку ГМЛЖ збільшується з 5,5% у худих людей до 29,9% у осіб з ожирінням [28]. Чітка позитивна кореляційний взаємозв'язок між ІММ ЛШ та ІМТ в осіб з надлишковою масою тіла і нормальним рівнем АТ виявлена в дослідженні MD Gottdiener (1997). При цьому кореляційний зв'язок між ІММ ЛШ та рівнем САТ була слабшою, ніж між ІММ ЛШ та ІМТ. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень. А. Wirth і співавтори (2000) вважають, що ожиріння представляє більш істотний ризик для ГМЛЖ, ніж АГ [37]. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що збільшення маси лівого шлуночка при ожирінні спостерігається незалежно від рівня артеріального тиску та інших гемодинамічних факторів. [93]. В даний час існує єдина точка зору про пряму залежність між ІМТ та індексом маси міокарда лівого

шлуночка (ІММЛШ) [38, 87, 121]. Аналіз інших фактів ремоделювання лівого шлуночка проведено в роботі E.Vetta і співавторів [115], в якій вказується, що, за результатами проведених досліджень, у осіб з ожирінням у порівнянні з особами з нормальною масою тіла спостерігається збільшення не тільки маси міокарда, але і відносної товщини стінки лівого шлуночка.

У гладких осіб АГ зустрічається у 2,9 рази частіше, ніж у людей з нормальною масою тіла. У 80% чоловіків і 61% жінок, включених у Фрамінгемське дослідження, причиною розвитку АГ стало збільшення маси тіла [6]. Збільшення маси тіла на 5% протягом 4 років підвищує ймовірність розвитку АГ на 30%. Експерти ВООЗ дійшли висновку, що в західних країнах в середньому в 1/3 пацієнтів з АГ вона обумовлена надмірною масою тіла, а у чоловіків до 45 років цей показник досягає 60%. Розвиток АГ при ожирінні обумовлено активацією низки механізмів, що регулюють рівень артеріального тиску (АТ)

- гіперволемією;
- підвищеної затримкою натрію (натрійзалежний характер АГ);
- підвищенням периферичного судинного опору;
- підвищенням серцевого викиду та частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- високою активністю симпатичної нервової системи (СНС);
- наявністю гіперінсулінемії та ІР;
- високою активністю РААС - підвищенням вивільненням реніну, ангіотензиногену, АТІІ, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ);
- гіперпродукцією лептину;
- збільшенням концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

Так, при активації СНС змінюється обмін норадреналіну в її периферичних закінченнях, що веде до вираженої тканинної гіперсимпатикотонії, збільшення серцевого викиду, вазоконстрикції резистивних артеріальних судин, затримки натрію нирками [38]. З активацією СНС при ожирінні пов'язують і порушення добового ритму АТ з недостатнім його зниженням у нічні години. Інша причина формування АГ

при ожирінні це гіперінсулінемія, яка діє через активацію САС і РААС. Гіперінсулінемія стимулює ріст гладком'язових клітин і фібробластів периферичних судин, що призводить до ущільнення судинних стінок, зменшення їх податливості та розвитку постійної гіпертонії внаслідок підвищення периферичного судинного опору. В останні роки встановлено, що інтраабдомінальні адипоцити активно продукують компоненти РААС, що грають важливу роль в патофізіології ожиріння і представляють собою шлях, через який ожиріння веде до АГ і ЦД типу 2 [60, 114]. АТІІ бере участь у формуванні АГ і атерогенезі при ожирінні та надає потужну вазоконстрикторну і проліферативну дію, посилює ниркову реабсорбцію іонів натрію, потенціює ефекти САС, викликає дисфункцію ендотелію активує оксидативний стрес. Гіперактивація РААС при ожирінні через збільшення концентрації АТІІ веде і до негативних метаболічних наслідків: підвищується активність і транскрипція ліпогенних ензимів (гліцерол-3-фосфатдегідрогенази і синтезу жирних кислот), що сприяє збільшенню запасів жиру в адипоцитах у вигляді ТГ. Відбувається зниження поглинання глюкози периферичними тканинами і збільшується гліюконеогенез, що сприяє зниженню інсуліночутливості периферичних тканин. Продукція АТІІ також впливає на ріст і диференціювання адипоцитів. При гіперпродукції АТІІ йде підвищене утворення великих інтраабдомінальних адипоцитів (в нормі продукуються малі адипоцити), що сприяє збільшенню маси жирової тканини [80, 131]. Ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард. Аналіз представлених публікацій про вплив ожиріння на структурно-функціональні зміни міокарда дає можливість виділити наступні механізми: підвищення маси міокарда лівого шлуночка [38, 87, 120], дилатацію порожнин серця, формування систолічної і діастолічної дисфункції лівого шлуночка [28]. У ряді робіт вказується на взаємообтяжуючий вплив цих механізмів, зокрема в роботі G. Simone і співавт. [60, 120, 121] підкреслюється, що виявляється при ожирінні підвищення переднавантаження призводить до формування

дилатаційною ураження міокарда і/або ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, відмітною особливістю якої є зменшення коронарного резерву та підвищення потреби міокарда в кисні, зниження фракції викиду. У цілому зміни міокарда при ожирінні дозволяють пояснити поищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності незалежно від наявності артеріальної гіпертонії [99, 100]. Ожиріння і АГ потенціюють один одного у відношенні розвитку несприятливого впливу на структуру і функцію серця: збільшується рівень перед-і постнавантаження на серце, особливо у осіб з вираженим і тривалим (>15 років) ожирінням; зростає ризик формування змішаної форми гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Порушення реологічних властивостей крові (підвищення в'язкості крові - гематокриту і фібриногену) додатково збільшують навантаження на серце при наявності ожиріння. Вірогідність розвитку ГЛШ підвищується з 5,5% у осіб з нормальною масою тіла до 29,9% у осіб з ожирінням. При приєднанні до ожиріння АГ ризик ГЛШ зростає більш ніж в 4 рази. ГЛШ - це один з прогностично несприятливих факторів розвитку грізних ускладнень з боку серця, в тому числі хронічної серцевої недостатності (СН), порушень ритму і раптової смерті. Нормалізація маси тіла знижує ризик розвитку АГ і ГЛШ у хворих на ожиріння, покращує серцеву гемодинаміку і морфологію структур серця, підвищує ефективність антигіпертензивної терапії і дозволяє навіть її обмежити, що в значній мірі може зменшити ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень. Є вказівки на те, що діастолічна дисфункція має місце вже при початкових ступенях ожиріння у дорослих пацієнтів. У монографії Н.А. Мазура [28] в якості однієї з етіологічних причин діастолічної форми серцевої недостатності названо ожиріння. Однак аналіз діастолічних показників залежно від ступеня ожиріння і типу ремоделювання лівого шлуночка авторами цих досліджень не проводився. Найбільший обсяг досліджень стосується вивчення систолічної функції лівого шлуночка. При аналізі її стану в осіб з ожирінням більшість авторів вказують на наявність прихованої систолічної дисфункції, яка проявляється неадекватним

збільшенням індексів скоротливості у відповідь на навантаження об'ємом, збільшенням серцевого викиду та обсягу циркулюючої крові, ударного та хвилинного об'ємів [37]. При цьому підкреслюється, що у частини пацієнтів перераховані вище показники збільшуються тільки при фізичному навантаженні. Дослідження гемодинаміки в залежності від ступеня ожиріння представлені тільки роботами по вивченню систолічної функції, а опубліковані дані представляються не цілком однозначними [37]. Підводячи підсумки, необхідно відзначити, що, незважаючи на згадану обширність дослідженого матеріалу, аналіз представленої літератури дозволяє висловити думку про недостатню вивченість низки питань, що стосуються прямого впливу на міокард при ожирінні, і великій частоті отримання суперечливих даних. В цілому зміни міокарду при ожирінні дозволяють пояснити підвищений ризик розвитку застійної СН незалежно від наявності артеріальної гіпертензії.

1.3. Діагностика діастолічної хронічної серцевої недостатності

Відповідно до рекомендацій з діагностики ХСН з нормальною ФВ ЛШ, запропонованих Асоціацією серцевої недостатності та ехокардіографії Європейського товариства кардіологів у 2007 році, діастолічну серцеву недостатність також відносять до серцевої недостатності з нормальною ФВ ЛШ. У пацієнтів з ХСН із збереженою ФВ ЛШ задишка - часто найбільш ранній ознака внаслідок застою в малому колі, у той час як стомлюваність скелетної мускулатури характерна для ХСН зі зниженою ФВ ЛШ через зниження серцевого викиду, погіршення здатності вазодилатації і зниження перфузії скелетної мускулатури. Задишку особливо важко інтерпретувати в літньому віці і у хворих з ожирінням, при цьому дані хворі являють собою великий відсоток пацієнтів з ХСН, що мають збережену ФВ ЛШ [31]. Функціональна класифікація ХСН (NYHA), заснована на суб'єктивній оцінці симптомів пацієнтом і лікарем, дозволяє лише приблизно судити про стан фізичної працездатності, а об'єктивні і широко використовувані показники насосної функції серця у спокої, зокрема, ФВ ЛШ, корелюють з нею досить

слабко. Найбільш точний і відтворений кількісний параметр - це споживання кисню при навантаженні, безпосередньо вимірюється за допомогою газового аналізу.

Об'єктивне підтвердження зниження переносимості навантаження може дати застосування у таких хворих навантажувального тесту - спіроергометрії - з визначенням максимального споживання кисню (VO_{2max}) (знижений $VO_{2max} < 25$ мл / кг / хв; низький $VO_{2max} < 14$ мл / кг / хв) і тесту з 6 - хвилинною ходьбою (дистанція < 300 м має несприятливий прогноз) [53]. Проведення навантажувальних тестів у пацієнтів з ХСН виправдане не для діагностики, а з метою оцінки функціонального статусу пацієнта і ефективності лікування, а також для визначення ступеня ризику [4, 6]. Тим не менш нормальний результат навантажувального тесту у пацієнта, яке не отримує специфічного лікування, практично повністю виключає діагноз ХСН. (табл. 1)

Таблиця 1.

Параметри фізичної активності а споживання кисню у хворих з різними ФК ХСН (за NYHA)

ФК ХСН за NYHA	Дистанція 6-хвилинної ходьби, м	Споживання кисню, (VO_{2max}) МЛ Х $кг^{-1} хв^{-1}$
0	>551	>22,1
1	426–550	18,1–22,0
2	301–425	14,1–18,0
3	151–300	10,1–14,0
4	<150	<10

У рутинній практиці і за відсутності спеціального обладнання для оцінки фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу хворих ХСН можна використовувати тест ходьби протягом 6 хвилин, відповідний субмаксимальної навантаженні. Умови проведення цієї проби вкрай прості: розмічений через 1 метр коридор, годинник з секундною стрілкою і чітке пояснення завдання хворому: він повинен пройти по цьому

коридору в прийнятно швидкому для нього темпі максимальну дистанцію за 6 хвилин (якщо хворий зупиниться для відпочинку, витрачений на це час включається в загальний залік). Дані досліджень свідчать про високу кореляційного зв'язку тесту з ФК ХСН і прогностичної значимості: пройдена дистанція <300м відповідає несприятливого прогнозу. Проведення навантажувальних тестів у пацієнтів з ХСН досить безпечно і не пов'язане з ризиком розвитку серйозних ускладнень.

Опорними точками в постановці діагнозу ХСН є: (1) характерні симптоми СН або скарги хворого, (2) дані фізикального обстеження (огляд, пальпація, аускультация) або клінічні ознаки, (3) і дані об'єктивних (інструментальних) методів обстеження [4, 6, 22, 32].

Для діагностичного підтвердження діастолічної дисфункції ЛШ можуть бути використані як інвазивні (кінцевий діастолічний тиск ЛШ > 16 мм рт. Ст. Або тиск заклинювання легеневих капілярів > 12 мм рт. Ст.), Так і неінвазивні методи- ЕхоКГ (табл. 2). Описані 3 типи змін характеру трансмітрального кровотоку відображають динаміку наростання діастолічної дисфункції ЛШ серця по мірі прогресування процесів розслаблення міокарда і підвищення його діастолічної жорсткості [4, 15, 124, 137].

Таблиця 2

**Характеристика основних типів наповнення лівого шлуночка
серця**

Показник	IVRT(мс)	E/A	DT(мс)
Нормальний тип ТМК	70-100	>1,0	199±32
Гіпертрофічний тип ТМК	>100	<1,0	>240
Рестриктивний тип ТМК	<70	>2,0	<150

Величини вказаних параметрів ДД ЛШ при псевдонормальному типі ДД та в умовах нормального діастолічного наповнення ЛШ співпадають. Для верифікації псевдонормального типу діастолічного наповнення ЛШ необхідно проведення дослідження спектра потоку в

легеневих венах і тканьової доплер-ехокардіографії. [34, 35, 40, 46].
Співвідношення піка E трансмітральної кривої до піка e тканьового доплера (E/e) менше 10 свідчить про порушення релаксації, більше 10- про псевдо нормальний характер наповнення ЛШ [1, 134].

Робочою групою Європейського товариства кардіологів пропонуються наступні ультразвукові діагностичні нормативи визначення діастолічної дисфункції [124]:

1. Збільшення часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ: $IVRT < 30 \text{ л} > 92 \text{ ms}$, $IVRT 30-50 \text{ л} > 100 \text{ ms}$, $IVRT > 50 \text{ л} > 105 \text{ ms}$

2. Уповільнення заповнення ЛШ в ранню діастолу: $E / A < 50 \text{ л} < 1,0$ і $DT < 50 \text{ л} > 220 \text{ ms}$; $E / A > 50 \text{ л} < 0,5$ і $DT > 50 \text{ л} > 280 \text{ ms}$ і / або $S / D < 50 \text{ л} > 1,5$; $S / D > 50 \text{ л} > 2,5$

3. Зменшення діастолічної розтяжності (піддатливості) камери ЛШ $PV - A > 35 \text{ cm.s}^{-1}$ і / або $PV - At > MK - At + 30 \text{ ms}$, де $MK - At$ - тривалість передсердної А-хвилі трансмітрального кровотоку (ТМК).

Для діагностики первинної діастолічної СН потрібні три умови:

1. Наявність симптомів і ознак СН.
2. Нормальна або незначно порушена систолічна функція ЛШ (ФВ ЛШ $\geq 50\%$).
3. Виявлення порушення релаксації ЛШ і / або його розтяжності [104].

Індекси заповнення ЛШ і легеневого венозного потік надто варіабельні, оскільки знаходяться під впливом цілого ряду фізіологічних параметрів, таких як швидкість релаксації, податливість стінки, ЧСС, вік пацієнта і величина тиску заповнення ЛШ. Крім цього, інтерпретація результатів може бути утруднена через недостатньо якісного зображення потоків і просто неможлива через наявність аритмії, особливо миготливої. З метою більш чіткої інтерпретації доплерівських спектрів пропонуються нові методичні підходи, наприклад, використання холодової або ізометричної навантажувальних проб, або визначення діастолічного заповнення ЛШ у кольоровому М-модальному режимі і швидкостей руху стінки міокарда за

допомогою кольорового тканинного доплерівського режиму [71]. Однак говорити про створення достовірних універсальних ультразвукових критеріїв діагностики діастолічної дисфункції представляється передчасним. Виявлення порушень діастолічного наповнення серця важливо не тільки для визначення патогенезу СН: доведено, що розлади діастоліки більш тісно, ніж розлади систоли, асоціюються з тяжкістю клінічного стану пацієнтів, ступенем зниження толерантності до навантажень, якістю життя [55, 66]. Динаміка діастолічних параметрів може служити критерієм ефективності лікування і маркером прогнозу хворих ХСН.

1.4. Стратегія лікування діастолічної серцевої недостатності

Проблема патогенетичного лікування пацієнтів з діастолічною СН є «білою плямою» сучасної кардіології [2-4, 6-9, 23, 32]. Постулюється, що підвищення виживання, поліпшення якості життя і клінічного статусу, зниження частоти повторних госпіталізацій і серйозних кардіоваскулярних подій у хворого з діастолічною СН може бути досягнуто шляхом використання тих же принципів, що і для лікування систолічної СН. Питання полягає в іншому, чи повинна тактика лікування хворих з діастолічною СН бути аналогічною такої для пацієнтів із систолічною СН? Якщо існують будь-які відмінності, то в чому вони полягають і чи мають принциповий характер? Принаймні, з патофізіологічної точки зору оптимізація релаксаційних якостей міокарда, зниження КДД ЛШ та легеневої гіпертензії, контроль за персистенцією рідини, об'ємом циркулюючої крові, частотою серцевих скорочень (ЧСС) та рівнем артеріального тиску, оптимізація мікроциркуляції, особливо у скелетних м'язах, досягнення адекватної нейрогуморальної блокади і т.п. важливі для обох типів СН. Таким чином, в основі принципів медикаментозного лікування пацієнтів з діастолічною СН зберігається емпіричний підхід [88, 89, 128]. Останній експлуатує уявлення про те, що редукція ЧСС, оптимізація пасивно еластичних властивостей міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки повинні істотно поліпшити клінічні результати у цієї категорії хворих. Фактично для досягнення цих

цілей застосовують лікарські засоби тих же класів, що і для лікування хворих із СН, а дискусія про те, які з них необхідно призначати в першу чергу, переведена в площину особистого досвіду лікаря [5]. Так, на підставі результатів великих рандомізованих досліджень вітається застосування блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів до ангіотензину II, діуретиків, антагоністів альдостерону і вазопресину [62, 63, 67, 135]. З іншого боку, застосування блокаторів повільних кальцієвих каналів здається вельми оптимістичним, проте відомостей про їх сприятливий вплив на прогноз у хворих з діастолічною СН недостатньо [27, 41]. Дигоксин визнаний неприйнятним навіть для контролю за ЧСС [51]. Необхідно відзначити, що існує не так багато рандомізованих досліджень, присвячених саме лікуванню діастолічної СН. Серед найбільш цікавих проектів слід виділити два великих рандомізованих дослідження і кілька когортних випробувань [122, 129]. Результати цих досліджень фактично однозначні в оцінці ролі блокаторів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з діастолічною СН. Встановлено їх сприятливий вплив на ремоделювання серця, оптимізацію внутрішньосерцевої гемодинаміки, підвищення ймовірності виживання та поліпшення клінічного статусу. Тим не менш у великі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, такі як CHARM Preserved або I PRESERVE, фактично включали пацієнтів саме зі збереженою, а не нормальної ФВ на тлі нормальних розмірів ЛП і ЛШ. У зв'язку з цим великі надії поклалися на рандомізоване дослідження Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure (PERCH). В останньому брали участь літні пацієнти з діастолічною СН, які отримували інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприл. Однак протягом 18 міс терапії редукція первинної твердої клінічної кінцевої точки виявилася статистично недостовірною.

При виборі антигіпертензивної терапії огрядним пацієнтам з АГ слід враховувати деякі аспекти: метаболічні ефекти препаратів - вплив на ліпіди, рівень глюкози і сечової кислоти (наявність у препаратів "метаболічної

нейтральності"), органопроторні властивості препаратів і необхідність більш частого використання комбінації препаратів.

В даний час за наявності АГ у пацієнтів з ожирінням слід ґрунтуватися на рекомендаціях, розроблених для корекції МС, в якому АГ - головна складова (рекомендації експертів Європейського товариства кардіологів 2007р.) [70]. У даній ситуації перевагу слід віддавати препаратам, блокуючим основний механізм розвитку АГ при ожирінні - гіперактивність РААС. Перш за все йдеться про інгібітори АПФ та блокатори АРА II [33, 42, 44]. При недостатньому контролі АГ рекомендується додавати тіазидний діуретик в низькій дозі або антагоніст кальцію (наприклад, амлодипін). В даний час з'являються нові дані про корисні ефекти блокади РААС при ожирінні. В експерименті показано, що придушення адипогенної активності АТІІ зменшує розміри жирової клітини і збільшує кількість малих, інсуліночутливості адипоцитів. Це відбувається насамперед за рахунок підвищення експресії в адипоцитах аденонектину, гальмуючого диференціювання преадипоцитів. Під вплив інгібіторів АПФ знижується секреція лептину, а також рівень резистіна, безпосередньо пов'язаного з підвищенням чутливості адипоцитів до інсуліну. Незважаючи на очікувану ефективність Інгібіторів АПФ при лікуванні хворих на АГ з ДД ЛШ, дані літератури суперечливі [39]. Повідомлення про Вплив АРА II на діастолічну функцію ЛШ при АГ також неоднозначні. Описаний зокрема, позитивний вплив лозартану на діастолічну функцію ЛШ при АГ [70] В цілому, від АРА II слід очікувати певних переваг порівняно з ІАПФ у впливі на процеси інтерстичного ремоделювання [32].

Дані літератури щодо вплива діуретиків на діастолічну функцію ЛШ серця малочисельні і неоднозначні. Діуретики широко застосовуються при систолічній СН I також можуть бути корисними у лікуванні діастолічної, проте потребують особливої обережності в застосуванні. Серед тіазидних та тіазидоподібних діуретиків особливе місце займає індапамід, який, на відміну від інших діуретиків цієї групи, не викликає суттєвих порушень

ліпідного та вуглеводного обміну. Індапамід гальмує реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях і, головне в кортикальному сегменті дистального канальця нефрону. У терапевтичних дозах препарат має помірну діуретичну дію, що значно поступається його судинорозширювальному ефекту. Передбачаються такі механізми вазодилатуючої дії індапаміду: 1. блокада кальцієвих каналів; 2. стимуляція синтезу простагландину I₂ (простацикліну), простагландину E₂, що володіють вазодилатуючими властивостями; 3. агонізм щодо калієвих каналів [43, 52].

У розвитку АГ у огрядних пацієнтів певне значення має збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. В експериментах також показано, що від внутрішньоклітинної концентрації кальцію залежить липолічна вність адипоцитів [131]. Виявлено, що низькі концентрації внутрішньоклітинного кальцію стимулюють ліполіз в адипоцитах. Крім того, висловлюється думка, що одним з механізмів антїліполітичної дії АТІІ в адипоцитах є збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Такі дані свідчать про перспективність комбінації інгібіторів АПФ (наприклад, квінаприлу) з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду (перш за все з високоліпофільним амлодіпіном) у лікуванні АГ і інших ССЗ, асоційованих з ожирінням. Проте, дані літератури щодо вплива антагоністів кальцію на стан діастолічної функції ЛШ при АГ не є однозначними. Ряд авторів відмічають покращення діастолічної функції ЛШ серця при призначенні хворим на АГ нікардіпіна, німодіпіна, ісрадїпіна, амлодіпіна, фелодїпіна, манадїпіна [94, 140] При цьому є повідомлення, в яких заперечується позитивний вплив амлодіпіну на характер трансмітрального кровотоку у хворих на АГ [58]. Є повідомлення, про позитивний вплив трїметазїдїну на ДД ЛШ при АГ. Пацієнтам з ожирінням патогенетично виправдане призначення статинів у зв'язку з порушеннями жирового обміну. Очевидно, що за наявності ожиріння, ускладненого розвитком АГ, повинна працювати комбінація препаратів, спрямована як на корекцію як АГ, так і

дисліпідемії, що дозволить максимально знизити серцево-судинний ризик у огрядного пацієнта.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та методи дослідження

Робота виконана у Сумському державному університеті на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини з курсом пропедевтики (завідуюча кафедрою професор, доктор медичних наук Приступа Л.Н.) в відділенні денного стаціонару комунальної установи “Сумська міська клінічна лікарня №5” (КУ СМКЛ №5) під керівництвом доцента кафедри кандидата медичних наук Псарьової В.Г. Контингент первинно обстежених хворих нараховував 96 осіб і був розподілений на наступні групи: 1-ша група-хворі з АГ та нормальною масою тіла (ІМТ 18,5-24,99), з них-18 жінок та 14 чоловіків, середній вік 52,5 років; 2-га група-хворі з АГ та підвищеною масою тіла (ІМТ 24,99-34,99), з них-24 жінок та 17 чоловіків, середній вік 53,8 років; 3-контрольна група, 10 осіб-здорові люди з ІМТ 18,5-24,99. Групи були зіставні за віком і статтю. Верифікація діагнозу в групах проводилася за допомогою даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. 21 хворий вибув з дослідження через втрату зв'язку з лікувальним закладом.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеню АГ проводили згідно критеріям, рекомендованим в 2007 році Європейським товариством гіпертензії і Європейським товариством кардіологів [63].

Критерії виключення

Інфаркт міокарду в анамнезі

Інфаркт головного мозку в анамнезі

Перенесені транзиторні ішемічні атаки

Цукровий діабет

ХОЗЛ

Новоутворення

Ожиріння 2-3 ступеня

Клапанні вади серця

Критерії включення

АГ с СН 1-2 ФК, чоловічої та жіночої статі у віці до 60 років з задовільною візуалізацією серця та судин і синусовим ритмом

Методи дослідження

1. Клінічний аналіз крові
2. Визначення глікемії натще
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП), загальних тригліцеридів (ЗТГ), коефіцієнту атерогенності (КА), сечової кислоти, креатиніну, амінотрансфераз
4. Підрахунок індекса маси тіла (ІМТ)
5. Вимірювання АТ в динаміці
6. ЕКГ
7. Кількісна двомірна ЕхоКГ, доплер ЕхоКГ, тканьова доплерівська ЕхоКГ
8. Тест 6-хвилинної ходьби

Дослідження ліпідного спектру крові, рівню АСТ, АЛТ, сечовини та сечової кислоти, креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 24iLQ PZ Cormay S.A., Польща. Холестерин ЛПВП та ЛПНЩ визначався прямим методом, рівень загального холестерину визначався за допомогою ферментного колориметричного методу з холестерол естеразом та холестерол оксидазою (CHOD/PAP), рівень тригліцеридів-колориметричним ферментним методом з гліцерофосфат оксидазою, рівень креатиніну визначався модифікованим методом Яффе без осадження білку, рівень сечовини-кінетичним ферментним методом з уреазою та глутамат дегідрогеназою, рівень сечової кислоти за допомогою ферментного колориметричного методу з уріказою та пероксидазою, рівні АЛАТ та АСАТ визначали оптимізованим і модифікованим методом, розробленим з

урахуванням рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії, без піридоксальфосфату.

Параметри центральної гемодинаміки та маси міокарда ЛШ (ММЛЖ) оцінювалися з використанням М-режиму ехокардіографії на ехокардіографі "Contron-sigma 5000 imagic" (Японія) за методикою Американської асоціації ехокардіографії (ASE). Виміри проводилися в шести послідовних серцевих циклах з наступним усередненням отриманих даних. Величина кінцевого діастолічного, кінцевого систолічного об'ємів серця визначалася за формулою L. Teichholtz і співавт. [5] ФВ ЛШ розраховувалася за загальноприйнятою методикою. ГЛШ визначалася на підставі розрахунку ММЛЖ за методикою Penn і її індексованої до площі поверхні тіла величини - індексу ММЛЖ (ИММЛШ). За рівень ГЛШ у нашому дослідженні був прийнятий критерій ИММЛШ, що перевищує 134 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок[63]. Допплер-ехокардіографія проводилася в імпульсному тканинному режимі. Активне розслаблення оцінювалося за тривалістю фази ізвольомічного релаксації (IVRT). Діастолічне наповнення шлуночків оцінювалося за величинами пікових швидкостей раннього і передсердного наповнення (Е і А) та його відношення (Е / А), а також за параметрами інтегральних швидкостей раннього (е) і передсердного наповнення (а), їх відношенню (е / а).

Для визначення ФК ХСН усім обстеженим проводили тест 6-хвилинної ходи в розміченому через кожні 2 метри прямому коридорі. Вимірювалася дистанція, котру міг пройти кожен пацієнт протягом 6 хвилин. Досліджуваному пропонувалося самостійно обрати комфортний темп ходи і дійти до кінця коридору і назад до місця старту, таким чином продовжуючи ходу протягом 6 хвилин. Пацієнтам дозволялося сповільнювати темп та перепочивати, поновлюючи ходу одразу ж після покращення самопочуття. Пацієнти, здатні за 6 хвилин подолати дистанцію: від 426 до 550 м відповідали I ФК ХСН, від 300 до 425 – II ФК ХСН, від 150 до 300 м- III ФК ХСН, 150 м і менше –IV ФК ХСН.

$$t = \frac{M_2 - M_1}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}}$$

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» та програми «Microsoft Excel». Результати представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартне відхилення. Для дослідження взаємозв'язків між показниками було проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона (r). Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці -0,05 і менше). Достовірність різниці результатів (p) оцінювалася по критерію Стьюдента (t).

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Під динамічним спостереженням знаходилося 30 хворих з нормальним ІМТ та 30 хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням. Діагноз встановлювався на основі скарг хворого, анамнеза захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. При визначенні ФК ХСН використовували класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця, прийнятої в 1964 році. Первинно обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи-хворих з нормальним ІМТ та хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням 1 ступеню, по 30 чоловік кожна. Усі хворі проходили курс стаціонарного лікування у відділенні денного стаціонару КУ СМКЛ №5. після виписки з лікувальної установи контроль за станом пацієнтів і лікуванням проводилися амбулаторно. Повторне обстеження проводилося через 6 місяців від первинного огляду хворих.

Сформовані групи були зіставні за віком та статтю. Середній вік хворих на момент первинного обстеження складав $51,5 \pm 6,54$ роки в групі хворих з нормальним ІМТ та $50,5 \pm 6,27$ роки в групі хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням першого ступеня. В групі хворих з нормальним ІМТ було 15 чоловіків, 15 жінок, в групі хворих з підвищеним ІМТ-14 чоловіків і 16 жінок. При включенні в дослідження, групи хворих з нормальною та підвищеною масою тіла були сформовані таким чином, що достовірної

різниці між рівнями АТ та ЧСС в обох групах не було. Показники АТ в групі хворих з нормальним ІМТ склали: АТс $165 \pm 3,64$ мм.рт.ст.; АТд $100 \pm 3,17$ мм.рт.ст.; АТср $128,3 \pm 2,86$ мм.рт.ст., у групі хворих з підвищеним ІМТ відповідно $163 \pm 3,64$; $103 \pm 3,07$; $128,56 \pm 1,95$ мм.рт.ст. (табл. 3.).

Таблиця 3

Клінічна характеристика хворих

Показник	Хворі з нормальним ІМТ		Хворі з підвищеним ІМТ	
	N	%/ m	N	%/ m
1	2	3	4	5
Усього хворих	30	100	30	100
Чоловіків	15	50	16	53,3
Жінок	15	50	14	46,7
Середній вік	51,5	6,54	50,5	6,27
1 ФК ХСН	9	30	5	16,67
2 ФК ХСН	21	70	25	73,33
Середній зріст	176	5,31	168	8,78
Середня вага	72	4,54	84	10,72
ІМТ	23,48	0,94	29,64	2,83
ПІТ	1,87	0,09	1,91	0,16
ЧСС	70	4,33	71,5	4,05
АТс	165	3,64	163	3,64
АТд	100	3,17	103	3,07
АТср	128,3	2,86	128,56	1,95
Фактори ризику				
Тютюнопаління	17	56,67	15	50
Періодичне вживання алкоголю	14	46,67	15	50
Обтяжена спадковість	24	80	28	93,33

Таблиця 3 (продовження)

1	2	3	4	5
Підвищений рівень сечової кислоти	8	26,67	13	43,33
Товщина інтима-медіа сонної артерії більше 0,9	13	43,33	24	80
Особливості клінічних даних				
Загальна слабкість	21	70	23	76,67
Розлади сну	19	63,33	22	73,33
Головний біль	29	96,67	30	100
Периферичні набряки	0	0	0	0
Головокружіння	24	80	26	86,67
Особливості стилю життя Регулярні заняття фізкультурою та спортом	6	20	4	13,33

Контрольну групу склали 15 практично здорових чоловік (з них 7 чоловіків та 8 жінок), середній вік $49,2 \pm 7,01$ роки, середній зріст $1,7 \pm 0,06$ м., середня вага $67 \pm 6,14$ кг, площа поверхні тіла (ППТ) $1,77 \pm 0,12$, індекс маси тіла (ІМТ) $22,99 \pm 0,55$.

При проведенні комплексного обстеження хворих була виявлена значна поширеність факторів ризику, зокрема тютюнопаління, обтяженої по АГ спадковості, підвищеного рівня сечової кислоти, субклінічного ураження органів-мішеней (гіпертрофія міокарду ЛШ, товщина інтима-медіа сонних артерій більше 0,9). Таким чином, хворі обох груп відносилися до групи високого ризику, що було обумовлено комбінацією трьох та більше факторів ризику та артеріального тиску в межах 160-179/100-109.

У наш час загальноновизнано, що епідемія серцево-судинних захворювань значною мірою пов'язана зі способом життя і виникненням чинників ризику. При аналізі поширеності факторів ризику по групам хворих, було виявлено більшу їх поширеність у групі хворих з надлишковою вагою та ожирінням 1 ступеню. При вивченні формуючого стилю життя було виявлено, що лише невелика кількість пацієнтів регулярно займалася фізичною культурою та спортом, більшість пацієнтів страждала від гіподинамії.

Після аналізу клінічних показників та результатів лабораторно-інструментальних досліджень у групах хворих з нормальним ІМТ та хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням першого ступеня, хворі були перерасподілені на групи за призначеними лікувальними схемами. В кожену групу було віднесено по 15 чоловік з нормальною масою тіла та по 15 чоловік з підвищеною масою тіла та ожирінням. Хворим обох груп було призначено блокатор АРА II лозартан у дозі 50-100мг (середня доза 75 мг). Також хворим обох груп було призначено аторвастатин у дозі 20 мг щоденно о 18-00 та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг один раз на добу. Хворим першої групи було призначено індапамід-ретард у дозі 1,5 мг 1 раз на добу зранку. Хворі другої групи отримували амлодипін у дозі 2,5-5 мг (середня доза 4,75мг).

Одним із факторів, що сприяє розвитку ожиріння, яке виникає в умовах дисбалансу між надходженням до організму калорій та їх витратами, є гіподинамія. Тому ожиріння може розвинути навіть за незначних порушень харчового режиму в осіб з недостатньою фізичною активністю. Численні дослідження показали, що у людей з високим рівнем фізичної активності протягом тривалого періоду маса тіла зберігається постійною відповідно до віку і статі, а в осіб, які ведуть малорухомий спосіб життя, вона з віком поступово збільшується. Регулярні фізичні навантаження сприяють зміцненню не тільки м'язів скелетної мускулатури, а й серцевого м'яза, підвищуючи його працездатність. Під час фізичного навантаження

закономірно поглиблюється дихання, що збільшує дихальний об'єм легень, забезпечує підвищення рівня поглинання кисню та насичення ним крові на 15-30%. Якщо у стані спокою тканини використовують 30% кисню крові, то під час фізичного навантаження у нетренованих осіб – 47%, у тренуваних – 73%. У разі недостатньої рухової активності зменшується ефективність окисного фосфорилування, що спричиняє накопичення продуктів неповного окислення вуглеводів, які пошкоджують ендотелій судин і сприяють розвитку атеросклерозу. І навпаки, під впливом регулярних дозованих фізичних навантажень підвищується еластичність судин і зменшується периферичний судинний опір.

Позитивний вплив фізичних вправ реалізується також через центральну нервову систему. Фізична активність сприяє створенню домінанти рухового аналізатора та функціонуючих нервових центрів. При цьому відбувається врівноваження процесів збудження і гальмування, з'являються нові кортиковісцеральні та кортикосудинні зв'язки, що врівноважує нервову діяльність.

Рухова активність сприяє покращанню реологічних властивостей крові та стану мікроциркуляторного русла. У процесі м'язового скорочення із стінки судин вивільняються простацикліни – гуморальні фактори з вазодилатуючим ефектом, підвищується концентрація антикоагулянтів крові та збільшується її фібринолітична активність. Завдяки активізації обмінних процесів під час фізичної активності забезпечується нормалізація ліпідного обміну і зниження маси тіла.

Зважаючи на вищевикладене усім хворим були дані рекомендації щодо режиму фізичного навантаження та дієти, роздані відповідні методичні рекомендації. Хворим було рекомендовано припинити палити, зменшити до нормального рівня масу тіла, зменшити вживання алкогольних напоїв, підвищити фізичну активність, скоротити вживання солі, збільшити вживання фруктів і овочів, знизити вживання жирів, зокрема насичених[79].

Усі лікарські засоби призначалися хворим після забору крові для проведення досліджень та проведення ЕхоКГ. Контроль ефективності лікування проводили аналізуючи динаміку клінічних проявів, біохімічних та інструментальних показників.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Особливості клінічних показників та результатів лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла

Показники АТ в групі хворих з нормальним ІМТ достовірно не відрізнялися та складала: АТс $165 \pm 3,64$ мм.рт.ст.; АТд $100 \pm 3,17$ мм.рт.ст.; АТср $128,3 \pm 2,86$ мм.рт.ст., у групі хворих з підвищеним ІМТ відповідно $163 \pm 3,64$; $103 \pm 3,07$; $128,56 \pm 1,95$ мм.рт.ст (табл. 4).

Таблиця 4

Показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

Показник	Пацієнти з нормальним ІМТ, n=30		Пацієнти з підвищеним ІМТ, n=30		p	Контрольна група		P*
	M	m	M	m		M	m	
ЧСС	70	4,33	71,5	4,05	> 0,05	71	3,69	> 0,05
САД	165	3,64	163	3,64	> 0,05	116	4,17	≤ 0,001
ДАД	100	3,17	103	3,02	> 0,05	71	2,29	≤ 0,001
Адср	128,3	2,86	128,56	1,95	> 0,05	90	1,62	≤ 0,001

*-достовірність різниці між показниками пацієнтів обстежуваних груп та контрольної групи

Пацієнти другої групи мали достовірно вищий рівень ЗХС, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, КА та тенденцію до підвищення рівня ТГ, порівняно з хворими з нормальною масою тіла, що свідчить про більш виражені порушення жирового обміну у пацієнтів з підвищеною масою тіла та ожирінням (табл. 5).

Таблиця 5

Особливості ліпідного спектру крові у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

Показник	Пацієнти з нормальним ІМТ, n=30		Пацієнти з підвищеним ІМТ, n=30		p	Контрольна група		P*
	М	m	М	m		М	m	
ОХС	5,35	0,56	6,4	1,34	≤ 0,001	3,9	0,77	≤ 0,001
ОТГ	1,6	0,48	1,9	0,41	> 0,05	1,5	0,79	≤ 0,05
ЛПВП	1,28	0,12	1,32	0,16	> 0,05	1,36	0,1	≤ 0,05
ЛПОНП	0,32	0,1	0,4	0,20	≤ 0,001	0,3	0,16	≤ 0,001
ЛПНП	3,61	0,54	4,64	1,31	≤ 0,001	2,04	0,73	≤ 0,001
КА	3,16	0,51	3,92	1,26	≤ 0,001	1,86	0,54	≤ 0,001

*-достовірність різниці між показниками пацієнтів обстежуваних груп та контрольної групи

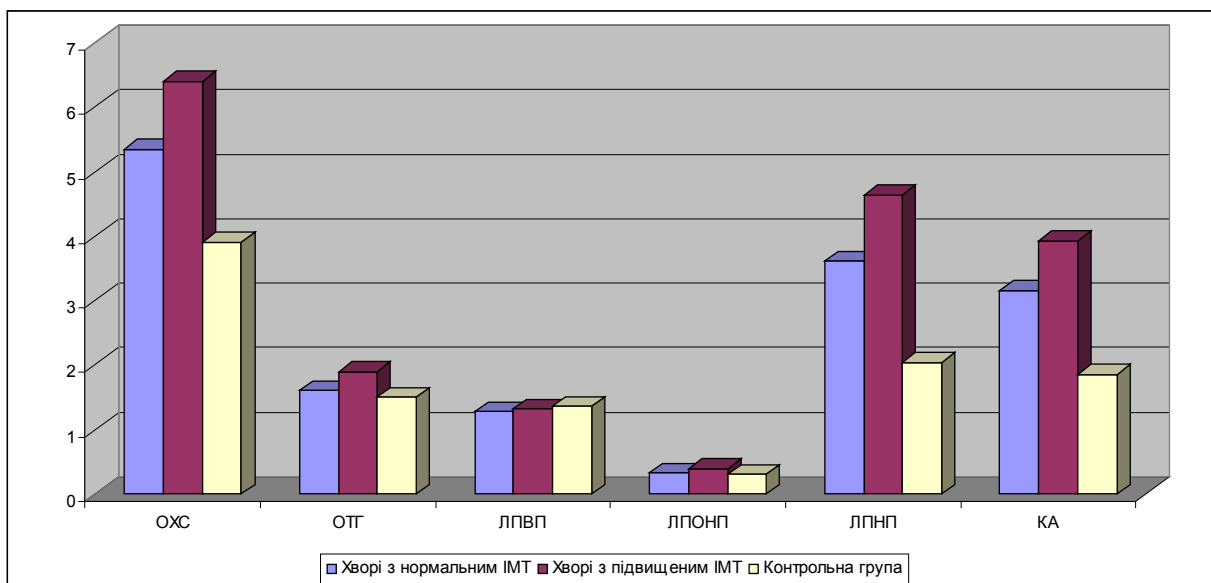


Рис. 1. Особливості ліпідного спектру крові у пацієнтів, хворих на АГ з різною масою тіла

При проведенні тесту 6-хвилинної ходи, розподіл пацієнтів за ФК ХСН відбився наступним чином: У групі з нормальним ІМТ 9 хворих було віднесено до 1ФК, 21 до 2ФК (30% та 70% хворих відповідно). В групі пацієнтів з підвищеним ІМТ відповідну 1ФК дистанцію пройшли 5 хворих, 2ФК-25 хворих (16,67% та 83,33% хворих відповідно) (табл. 6). Було виявлено, що пацієнти з підвищеним ІМТ мають достовірно гірші показники тесту 6-хвилинної ходи, ніж пацієнти з нормальним ІМТ (табл. 5).

Таблиця 6

Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

Показник	Пацієнти з нормальним ІМТ, n=30		Пацієнти з підвищеним ІМТ, n=30		p
	М	m	М	m	
Дистанція, м	400,5	43,25	366,5	48,71	<0,05

Розподіл пацієнтів по функціональним класам хронічної серцевої недостатності за результатами тесту тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

	Пацієнти з нормальним ІМТ, n=30		Пацієнти з підвищеним ІМТ, n=30	
	N	%	N	%
1 ФК	9	30	5	16,67
2 ФК	21	70	25	83,33

При порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ та величини медіан ІМТ в групах було виявлено, що в групі хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими у порівнянні з групою хворих з нормальним ІМТ та з контрольною групою, зокрема достовірно більша товщина МШПд, ЗСд, достовірно більші КДР, КСР, КДО, ММ та ІММ, достовірне зниження максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та збільшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піка А), зменшення співвідношення Е/А, подовження часу ізвольомічної релаксації (IVRT) (період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), зниження піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) та співвідношення піку е до піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру. Також спостерігалася тенденція до збільшення розмірів ЛП, КСО підвищення систолічної швидкості S кільця мітрального клапану тканьового доплеру, підвищення піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру та співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) порівнянно з групою пацієнтів з нормальним ІМТ.

**Особливості морфофункціонального стану міокарду у пацієнтів, хворих
на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла**

Показник	Пацієнти з нормальним ІМТ, n=30		Пацієнти з підвищеним ІМТ, n=30		Контрольна група	
	М	m	М	m	М	m
1	2	3	4	5	6	7
ЛП	3,7	0,13	3,8	0,16	3,5	0,26 ^{###}
МЖПд	1,13	0,04	1,21	0,04*	0,87	0,04 [#]
КДР	4,85	0,17	5,2	0,21*	4,8	0,15 ^{###}
ЗСд	1,13	0,03	1,22	0,04*	0,88	0,05 [#]
КСР	2,9	0,23	3,1	0,21*	2,8	0,12 ^{###}
КДО	110,17	8,92	129,51	12,09*	106	8,05 ^{##}
КСО	32,21	6,24	37,92	6,43*	31,78	3,33 ^{##}
ЕФ,%	71,13	4,43	71,01	4,78	69	2,77 ^{##}
ИОТС	0,47	0,03	0,47	0,01	0,36	0,01 [#]
ММ	162,87	6,47	187,62	13,79*	115	7,31 [#]
ІММ	87,84	5,36	97,27	9,00*	65	4,16 [#]

Примітки:

* - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,001$

** - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,01$

*** - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,05$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,001$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,01$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,05$

**Особливості морфофункціонального стану міокарду у пацієнтів, хворих
на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла**

1	2	3	4	5	6	7
E	44	3,16	42	3,03*	82	7,69 [#]
A	68	6,67	73	6,47**	59	4,55 [#]
E/A	0,67	0,15	0,57	0,06*	1,39	0,08 [#]
DT	240	22,71	269	14,19*	179	11,08 [#]
IVRT	121	12,43	133	10,1*	83	10,31 [#]
S	9,45	0,79	9,55	1,11	10,22	1,77 [#]
e	9,35	1,29	9	1,09**	12,11	1,95 [#]
a	11,7	0,78	11,8	0,77	8,56	1,38 [#]
e/a	0,82	0,11	0,74	0,12***	1,42	0,1 [#]
E/e	4,64	0,78	4,84	0,56	7,01	1,51 [#]

Примітки:

* - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,001$

** - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,01$

*** - достовірність різниці між досліджуваними групами $p < 0,05$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,001$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,01$

- достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою $p < 0,05$

Отримані результати свідчать про достовірне погіршення структурно-геометричних та функціональних показників лівого шлуночка у пацієнтів з надлишковою масою тіла. (рис. 1-4)

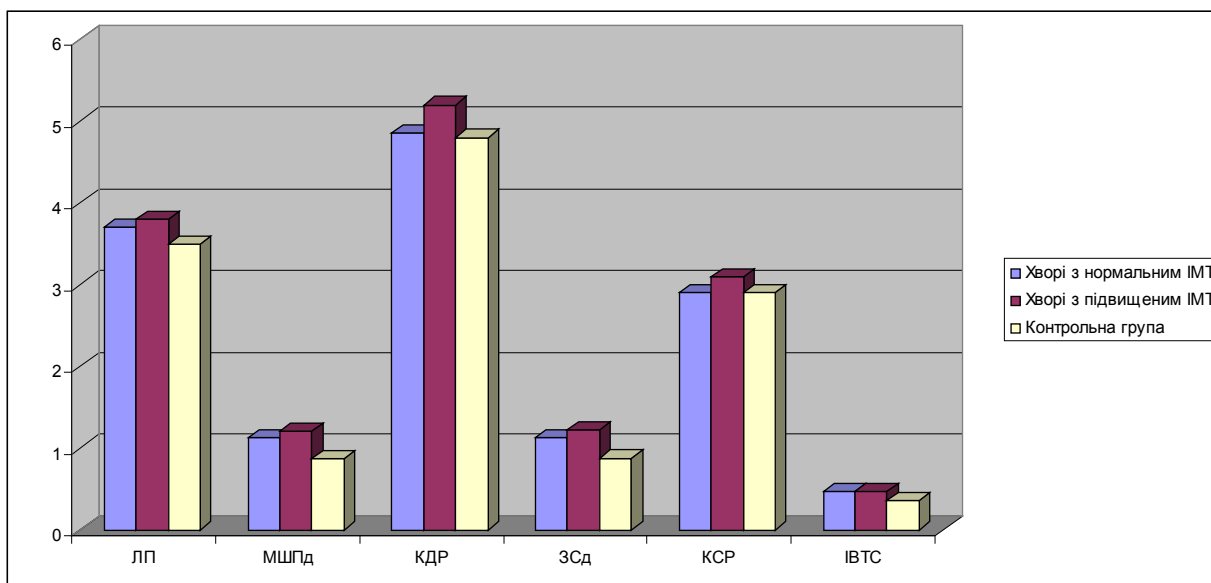


Рис. 2. Особливості морфоструктурного стану міокарду у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

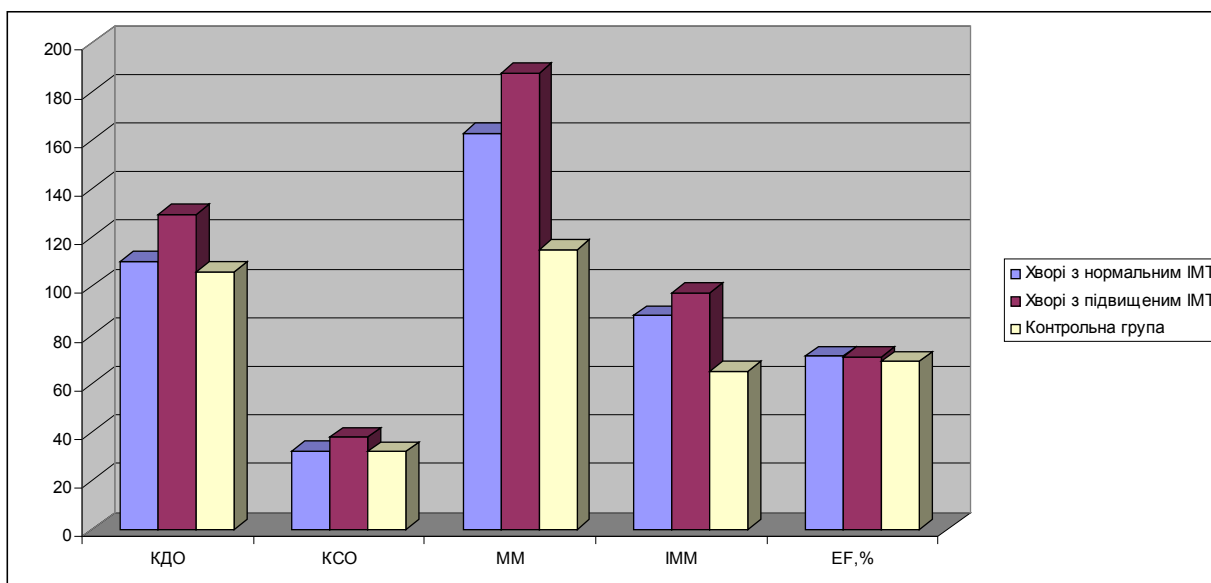


Рис. 3. Особливості морфоструктурного стану міокарду у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

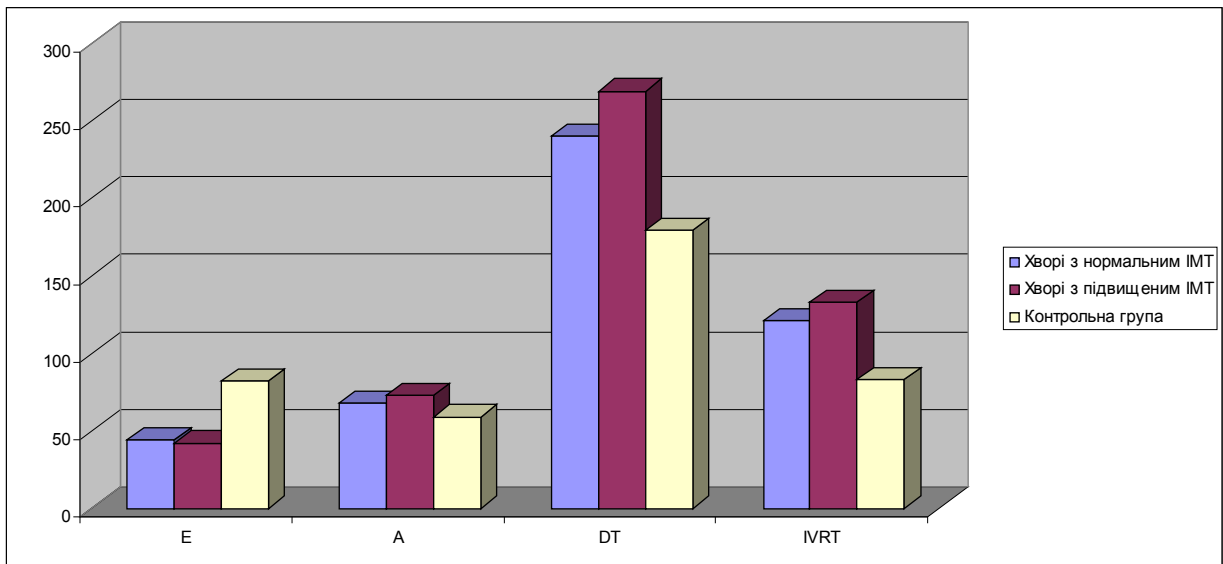


Рис. 4. Особливості морфоструктурного стану міокарду у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

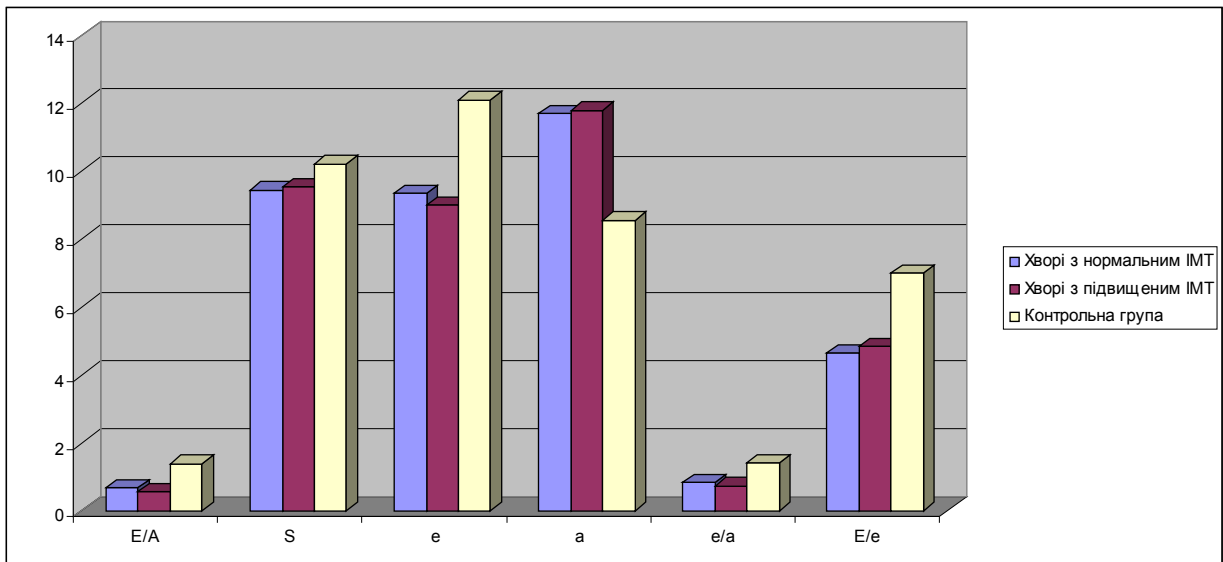


Рис. 5. Особливості морфоструктурного стану міокарду у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла

З метою уточнення зв'язків між підвищенням ІМТ та станом діастолічної функції лівого шлуночка був проведений аналіз кореляційних взаємозв'язків між ІМТ та ехокардіографічними показниками.

Отримані нами дані підтверджують результати клінічних та епідеміологічних досліджень, в яких отримані докази взаємозв'язку між збільшенням маси ЛШ та ІМТ, незалежно від рівня АТ.

У осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням паралельно зі збільшенням маси тіла та підвищенням ММ ЛШ спостерігається також і збільшення товщини стінки лівого шлуночка, що співвідноситься з літературними даними. Результати Фремінгемського дослідження свідчать про високу значущість кореляції між ІМТ та товщиною стінки ЛШ, навіть після виключення таких факторів, як вік, стать та рівень АТ. [93]. Чіткий позитивний кореляційний взаємозв'язок між ІММЛШ і ІМТ в осіб з надлишковою масою тіла і нормальним рівнем АТ виявлена також в дослідженні J. Gottdinier і співавторів хб1ї. Важливим є той факт, що кореляційний зв'язок між ІММЛШ та рівнем систолічного артеріального тиску в цьому дослідженні була слабшою, ніж між ІММЛШ і ІМТ. У дослідженні A. Avignon і співавторів.[37] також не вдалося виявити залежності ІММЛШ від рівня гемодинамічної навантаження, зокрема від рівня систолічного артеріального тиску, але при цьому була встановлена позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ і ІМТ ($r = 0,61$; $p = 0,001$) у жінок з ожирінням.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків параметрів, які вивчалися, продемонстрував зв'язок показників діастолічного наповнення ЛШ серця та посилення тяжкості діастолічних розладів з підвищенням ІМТ, про що свідчать статистично значущі кореляції ІМТ з показниками діастолічної функції ЛШ, зокрема, достовірними були кореляції максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка E) та ІМТ ($r=-0,59$, $p<0,00$), Співвідношення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ та максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (E/A) та ІМТ ($r=-0,45$, $p<0,01$), часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT) та ІМТ ($r=0,46$, $p<0,01$), часу ізоволюмічної релаксації (IVRT) та ІМТ ($r=0,39$, $p<0,01$), співвідношення E/e максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка E) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік e) та ІМТ ($r=0,47$, $p<0,01$). Збільшення ІМТ достовірно корелювало з

показниками структурно-геометричного ре моделювання міокарду, зокрема мали місце статистично значущі кореляції між збільшенням товщини МШПд та ІМТ ($r=0,43$, $p<0,01$), КДР та ІМТ ($r=0,40$, $p<0,01$), товщиною ЗСд та ІМТ ($r=0,38$, $p<0,02$), КСР та ІМТ ($r=0,53$, $p<0,00$), КДО та ІМТ ($r=0,39$, $p<0,01$), КСО та ІМТ ($r=0,48$, $p<0,02$), ММ та ІМТ ($r=0,36$, $p<0,01$), ІММ та ІМТ ($r=0,34$, $p<0,01$) (табл. 9).

Таблиця 9

Кореляційні взаємозв'язки індекса маси тіла з показниками морфо-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію з підвищеною масою тіла

Показники, які корелюють	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
ІМТ та МШПд	0,43	0,01
ІМТ та КДР	0,40	0,01
ІМТ та ЗСд	0,38	0,02
ІМТ та КСР	0,53	0,00
ІМТ та КДО	0,39	0,01
ІМТ та КСО	0,48	0,02
ІМТ та ММ	0,36	0,01
ІМТ та ІММ	0,34	0,01
ІМТ та Е	-0,59	0,00
ІМТ та Е/А	-0,45	0,01
ІМТ та DT	0,46	0,01
ІМТ та IVRT	0,39	0,01
ІМТ та Е/е	0,47	0,01

Кореляційні зв'язки між рівнем АТ та ехокардіографічними показниками не були значущими ($p > 0,05$), оскільки групи були сформовані таким чином, що не мали достовірної різниці за рівнем АТ. Кореляційний зв'язок між ІММ ЛШ та рівнем САД був слабшим, ніж між ІММ ЛШ та ІМТ, що співвідноситься з іншими дослідженнями. А. Wirth зі співавторами [37] вважають, що ожиріння становить більш суттєвий ризик для ГМЛШ, ніж АГ.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків параметрів, які вивчалися, продемонстрував зв'язок показників діастолічного наповнення ЛШ серця та збільшення тяжкості діастолічних розладів з підвищенням ІМТ.

Також було встановлено, що ІМТ достовірно корелює із погіршенням показників ліпідного спектру крові пацієнтів, що свідчить про прямий зв'язок між підвищенням маси тіла та порушеннями жирового обміну у пацієнтів на АГ та діастолічну СН. Мали місце статистично значущі кореляції ІМТ та рівнем ЗХС ($r=0,51$, $p<0,00$), ІМТ та ЗТГ ($r=0,47$, $p<0,01$), ІМТ та ЛПДНЩ ($r=0,49$, $p<0,01$), ІМТ та ЛПНЩ ($r=0,54$, $p<0,00$), ІМТ та КА ($r=0,50$, $p<0,00$) (табл.. 10)..

Таблиця 10

Кореляційні взаємозв'язки індекса маси тіла з показниками ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію з підвищеною масою тіла

Показники, які корелюють	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
ІМТ та ЗХС	0,51	0,00
ІМТ та ЗТГ	0,45	0,01
ІМТ та ЛПДНЩ	0,49	0,01
ІМТ та ЛПНЩ	0,54	0,00
ІМТ та КА	0,50	0,00

При проведенні кореляційного аналізу, було показано, що збільшення ІМТ тісно корелює зі зниженням показників тесту 6-хвилинної ходи ($r=-0,53$, $p<0,00$) (табл.. 11).

Кореляційний взаємозв'язки результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками індекса маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію з підвищеною масою тіла

Показники, які корелюють	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
ІМТ та тест 6-хвилинної ходи	-0,53	0,00

3.2. Корекція порушень морфо функціонального стану лівого шлуночку та показників ліпідного обміну у пацієнтів з АГ, ДД та різною масою тіла

Оптимальні напрямки лікування діастолічної серцевої недостатності не розроблені. За рекомендаціями експертів Європейського товариства кардіології (2006) у хворих із застійною серцевою недостатністю, зумовленою порушенням діастолічної функції, слід застосовувати інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, а також високі дози блокаторів рецепторів ангіотензину II. Ці препарати впливають на діастолічну дисфункцію у хворих з АГ шляхом зниження АТ та зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Антагоністи кальцію викликають коронарну вазодилатацію, що позитивно впливає на процес релаксації. Суперечливою є позиція діуретиків в лікуванні ДД ЛШ. Діуретики знижують переднавантаження, а отже здатні погіршувати наповнення ЛШ (що й без того є недостатнім) і призводити до подальшого зменшення серцевого викиду. Діуретики знижують високий кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку шляхом зменшення притоку крові до серця, завдяки чому зменшуються явища застою і клінічна симптоматика, однак їх призначення вимагає обережності у хворих з ДД ЛШ.

У хворих високого і дуже високого ризику за четвертим виданням Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування

артеріальної гіпертензії за цільовий рівень АТ прийнято рівень тиску нижчий за 130/80 мм рт.ст. Цей принцип базується на тому, що серцево-судинна смертність у гіпертензивних хворих, за даними багаточентрових досліджень, прогресивно зменшується зі зниженням артеріального тиску.

Середня доза призначеного в обох групах лозартану не мала достовірної різниці між групами і не впливала на різницю в ефективності терапії у порівнюваних групах (табл. 12).

Таблиця 12

Дозування призначених антигіпертензивних препаратів

Показник	Лікування 1, n=30		Лікування 2, n=30		p
	М	m	М	m	
Лозартан	75	25,43	75	25,43	> 0,05
Індапамід	1,5	0	–	–	–
Амлодипін	–	–	5	0,76	–

В обох досліджуваних групах спостерігалось достовірне зниження рівнів ЗХС, ЛПНЩ та КА та тенденція до зниженні рівнів ЗТГ та ЛПДНЩ та підвищення рівня ЛПВЩ (табл.13). При аналізі динаміки показників ліпідного спектру, було встановлено, що зниження рівнів ЗХС, ЗТГ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ та КА та підвищення рівня ЛПВЩ було достовірно більш виражене у хворих другої групи (табл. 14). Кращі результати ліпідознижуючої терапії були отримані при застосуванні метаболічно нейтральних амлодипіну і лозартану. В групі, де хворі приймали індопамід і лозартан позитивний ефект ліпідознижуючої терапії був менш виражений (рис. 6). Оскільки пацієнти обох груп приймали однаково дозу аторвастатину, отримані результати можна пояснити наявністю певного впливу призначеної антигіпертензивної терапії на ліпідний обмін.

Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

По-к	Лікування 1, n=30				p	Лікування 2, n=30				p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
ЗХС	5,8	0,79	4,7	0,51	≤ 0,001	5,88	1,66	4,2	1,28	≤ 0,001
ЗТГ	1,6	0,45	1,43	0,39	> 0,05	1,78	0,46	1,53	0,42	> 0,05
ЛПВЩ	1,3	0,13	1,31	0,13	> 0,05	1,28	0,16	1,3	0,16	> 0,05
ЛПДНЩ	0,32	0,09	0,29	0,08	> 0,05	0,36	0,09	0,31	0,08	> 0,05
ЛПНЩ	4,09	0,76	2,94	0,50	≤ 0,001	4,29	1,58	2,78	1,21	≤ 0,001
КА	3,34	0,77	2,60	0,52	≤ 0,001	3,69	1,29	2,58	0,98	≤ 0,001

Таблиця 14

Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Показник	Лікування 1, n=30		Лікування 2, n=30		p
	М	m	М	m	
%dЗХС	-19,4657	5,258911	-22,97846	5,830141	≤ 0,001
%dЗТГ	-9,6	3,992121	-11,95238	1,899032	≤ 0,01
%dЛПВЩ	0,77524	0,360071	1,5625	0,446748	≤ 0,001
%dЛПДНЩ	-9,6	3,992121	-11,95238	1,899032	≤ 0,01
%dЛПНЩ	-25,93322	6,685816	-31,36156	7,921044	≤ 0,01
%dКА	-25,7309	6,089427	-31,20269	7,063254	≤ 0,001

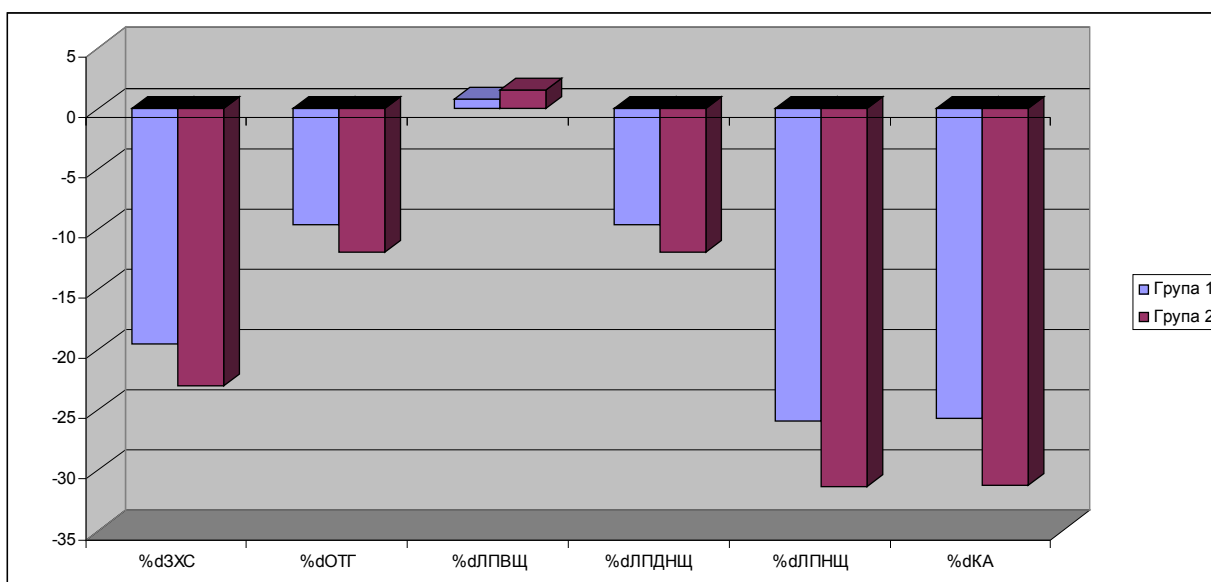


Рис. 6. Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

В обох групах спостерігалось статистично значуще зниження рівнів артеріального тиску (рис. 7), в першій групі рівень АТс знизився на $19,82 \pm 3,94\%$, АТд знизився на $24 \pm 6,99\%$, АТср знизився на $21,77 \pm 4,11\%$, в другій групі зниження АТ становило відповідно $21,82 \pm 2,22$, $26,96 \pm 4,60$ та $24,01 \pm 2,62\%$ (табл. 16). Отже в першій групі зниження рівнів АТс, АТд та середнього АТ було достовірно меншим, ніж в другій групі (табл. 15).

Таблиця 15

Динаміка показників артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Показник, %	Лікування 1		Лікування 2		p
	М	m	М	m	
АТс	19,82	3,94	21,82	2,22	$\leq 0,01$
АТд	24	6,99	26,96	4,60	$\leq 0,05$
АТср	21,77	4,11	24,01	2,62	$\leq 0,01$

Таблиця 16

Показники артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

По-к	Лікування 1, n=30				p	Лікування 2, n=30				p
	М	m	М	m		М	m	М	m	
АДс	163	3,49	132	5,74 9	≤ 0,00 1	165	3,69	130	2,31	≤ 0,001
АДд	100	2,81 9	76	6,99	≤ 0,00 1	103,5	3,1	77	3,94	≤ 0,001
АДср	127,7 2	2,07 9	99,7 1	5,14 9	≤ 0,00 1	129,5 4	2,50	98,6 8	2,38	≤ 0,001

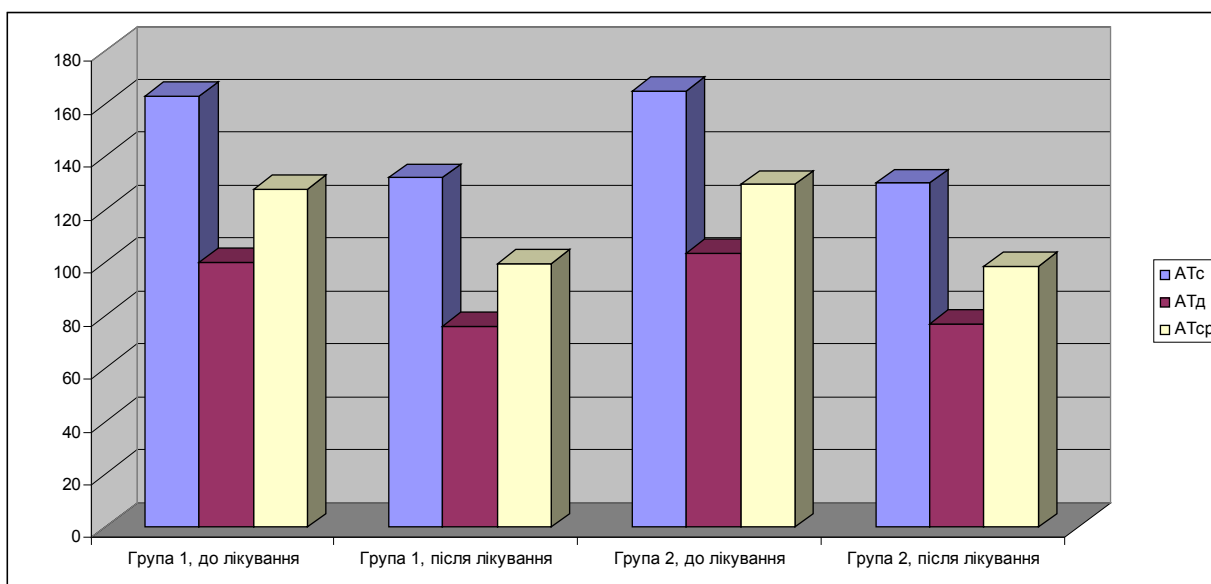


Рис.7. Динаміка показників артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Також було виявлено, що в групі хворих, що отримували амлодипін усі 30 хворих (100%), в групі хворих, що отримували індапамід, цільового рівня АТ досягли лише 19 пацієнтів (63,3%). Таким чином, хворі другої групи мали достовірно кращу динаміку зниження АТ, ніж хворі першої групи (таб. 17).

Таблиця 17

Досягнення цільового рівня артеріального тиску в підгрупах

Показник	Лікування 1		Лікування 2	
	N	%	N	%
АТ	19	63,3	30	100

При аналізі динаміки ехокардіографічних показників, виявлено, що в першій групі позитивна динаміка морфо функціонального стану міокарду була більш вираженою, ніж в другій групі (табл. 18).

При порівнянні динаміки показників геометрії та діастолічної функції ЛШ групах було виявлено, що в групі 1 збільшення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та зменшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піка А), збільшення співвідношення Е/А, та скорочення часу ізоволюмічної релаксації (IVRT) (період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), збільшення піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) та співвідношення піку е до піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру були достовірно більш вираженими (табл. 19, рис. 9).. Також в обох групах спостерігалася тенденція до підвищення систолічної швидкості S кільця мітрального клапана тканьового доплеру, підвищення піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру та співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) Покращення структурно-геометричних ЕхоКГ показників також було більш вираженим в першій групі (рис. 8)..

Показники морфофункціонального стану серця пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

По-к	Лікування 1, n=30				Лікування 2, n=30			
	М*	m	М	m	М*	m	М	m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛП	3,8	0,09	3,5	0,13** *	3,7	0,18	3,6	0,18###
МЖПд	1,16	0,04	1,12	0,03*	1,2	0,05	1,19	0,05##
КДР	5	0,2	4,6	0,14**	5	0,32	4,8	0,25*##
ЗСд	1,17	0,04	1,12	0,03**	1,21	0,06	1,18	0,05#
КСР	3	0,22	2,6	0,17*	3,1	0,27	2,7	0,25*#
КДО	118,24	10,88	97,34	6,73*	118,24	17,74	107,52	12,45*#
КСО	35	6,17	24,60	4,10*	37,92	7,7	27,02	6,38*#
ЕФ,%	71,45	4,08	74,72	4,09**	70,594	4,41	71,69	5,63###
ИОТС	0,46	0,02	0,49	0,02*	0,47	0,02	0,50	0,029*#
ММ	168,38	11,56	155,13	7,29*	176,75	19,46	165,49	14,64*#
ИММ	88,29	7,84	80,14	6,48*	92,85	9,44	86,62	7,61*#

Примітки: * - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,001$; ** - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,01$; *** - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,05$; # - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,001$; ## - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,01$; ### - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,05$

Показники морфофункціонального стану серця пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

1	2	3	4	5	6	7	8	9
E	43,5	3,21	67,5	6,4*	42	3,53	55	4,16*#
A	71	7,06	60	7,85*	71	6,71	67	9,38***##
E/A	0,60	0,074	1,08	0,14*	0,61	0,18	0,85	0,15*#
DT	251,5	21,16	210	24,93*	259,5	25,46	217	27,5*#
IVRT	120,5	12,26	97,5	12,84*	131,5	11,32	115	11,31*#
s	9,55	0,99	10,07	0,82** *	9,25	0,92	10,05	0,86**###
e	9,9	0,86	12,84	0,61*	8,2	0,85	9,85	0,8*#
a	11,65	0,71	12,15	0,58*	11,85	0,83	12	0,84#
e/a	0,87	0,08	0,98	0,033* *	0,68	0,11	0,81	0,11***
E/e	4,41	0,4381	5,26	0,72*	5,26	0,57	5,64	0,68**#

Примітки: * - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,001$; ** - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,01$; *** - достовірність різниці на етапах лікування в одній і тій же групі $p < 0,05$; # - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,001$; ## - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,01$; ### - достовірність різниці p між досліджуваними групами на відповідному етапі лікування $p < 0,05$

**Динаміка показників морфофункціонального стану серця пацієнтів з
артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по
результатам 6 місяців терапії**

Показник	Лікування1, n=30		Лікування 2, n=30		p
	М	m	М	m	
%dЛП	-5,41	2,89	-2,70	1,62	≤ 0,001
%d МЖПД	-0,88	2,34	-0,88107	2,201896	> 0,05
%dКДР	-6,12	3,32	-4	6,634481	> 0,05
%d ЗСд	-0,90	2,45	-0,88496	2,790548	> 0,05
%dКСР	-10,53	3,07	-7,2751	7,34035	> 0,05
%dКДО	-13,72	6,99	-9,0688	13,38878	> 0,05
%dКСО	-24,04	6,33	-17,0542	14,76141	> 0,05
%dEF	4,58	4,85	3,800091	7,197294	> 0,05
%d ИОТС	5,51	3,28	3,185694	6,351942	> 0,05
%d ММ	-8,18	5,0	-5,59512	8,116058	> 0,05
%d ИММ	-8,18	5,0	-5,59512	8,116058	> 0,05
%dE	46,75	14,16	21,84517	8,512292	≤ 0,001
%dA	-15,30	9,69	-4,97374	10,6478	≤ 0,001
d%d E/A	74,82	25,67	24,21521	14,91249	≤ 0,001
%dE/A	74,82	25,67	24,2152	14,91249	≤ 0,001
%d DT	-12,17	7,89	-6,930567	8,634477	≤ 0,05
%d IVRT	-12,45	6,46	-7,33274	5,016726	≤ 0,001
%dE/e	29,16	16,99	9,45544	10,26834	≤ 0,001
%de	17,84	12,68	15,7638889	11,5594298	≤ 0,01
%da	3,92	8,70	1,30617322	5,62051975	≤ 0,001
%de/a	6,49	10,71	13,55	13,84	≤ 0,001

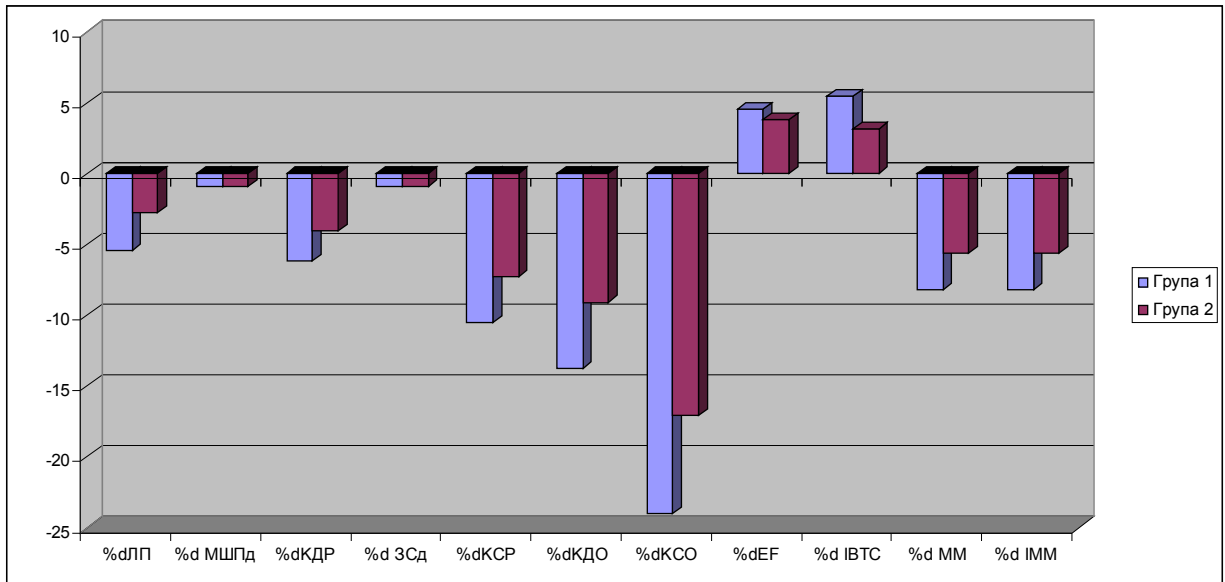


Рис.8. Динаміка показників морфофункціонального стану серця пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

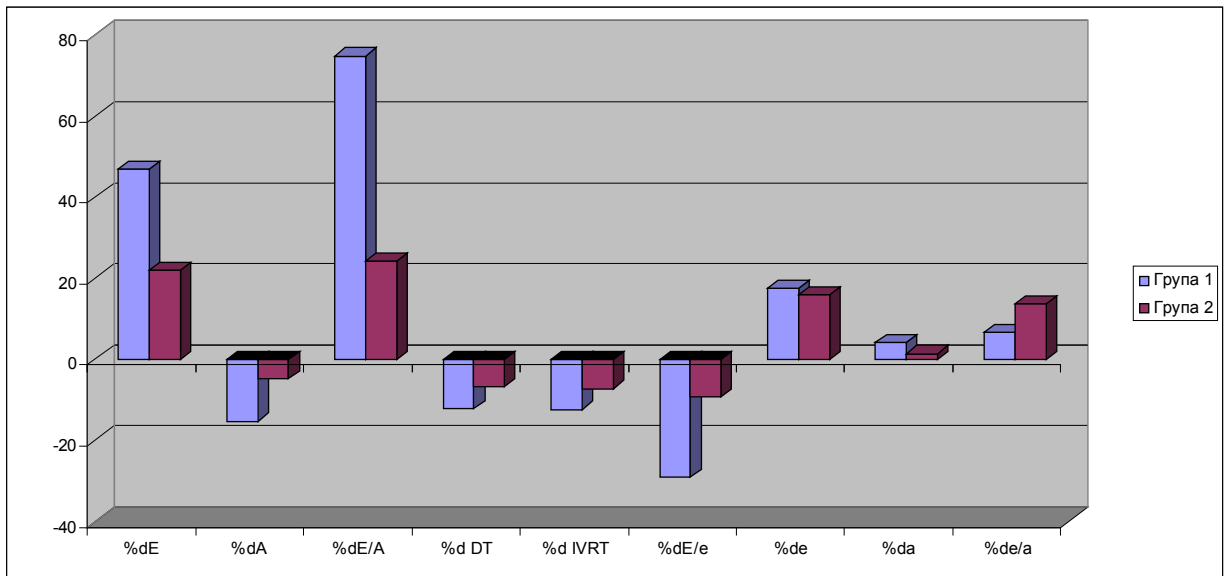


Рис.9. Динаміка показників морфофункціонального стану серця пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

В обох досліджуваних групах була встановлена позитивна динаміка тесту 6-хвилинної ходи (таб. 20). Проте було виявлено, що в групі хворих, що приймали індапамід збільшення дистанції, пройденої під час тесту було

достовірно більшим, ніж в групі хворих, що приймали амлодипін (таб. 21, рис. 10).

Таблиця 20

Показники тесту 6-хвилинної ходи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Показник	М		m		p	М		m		p
	Лікування 1, n=30					Лікування 2, n=30				
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
Пройдена дистанція, м	404	45,73	497	51,86	≤0,001	369,5	47,5	410,5	47,46	≤0,01

Таблиця 21

Динаміка показників тесту 6-хвилинної ходи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на момент первинного обстеження та по результатам 6 місяців терапії

Показник	Лікування 1, n=30		Лікування 2, n=30		P
	M	m	M	m	
Ступінь динаміки, %	21,96	6,77	9,07	6,81	≤0,001

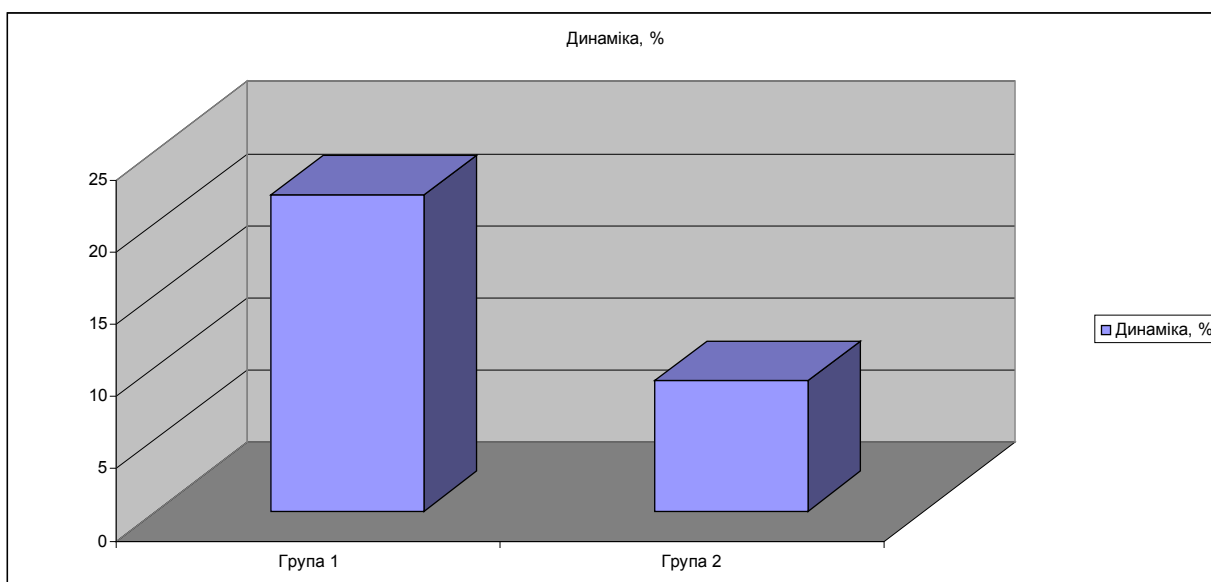


Рис.10. Динаміка результатів тесту 6-хвилинної ходи під впливом лікування

Після 6 місяців терапії у 7 хворих першої групи підвищився функціональних клас ХСН. В другій групі ФК ХСН підвищився у чотирьох хворих (таб. 22).

Таблиця 22

Зміни розподілу пацієнтів за функціональними класами за результатами тесту 6-хвилинної ходи під впливом лікування.

	Група 1		Група 2	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФК1	7 (23,33%)	14 (46,67%)	7 (23,33%)	11 (36,67%)
ФК2	23 (76,67%)	16 (53,33%)	23 (76,67%)	19 (63,33%)

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Діастолічна серцева недостатність є розповсюдженим захворюванням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що має несприятливий прогноз подальшого перебігу хвороби. На сучасному етапі немає достатньої доказової бази переваги специфічних класів антигіпертензивних препаратів в лікуванні цього стану [79].

Ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі обов'язково включає розвиток фіброзу міокарда, що супроводжується ДД, котра може спостерігатися як у хворих з гіпертрофією ЛШ, так і при її відсутності. Останнє слугує приводом розглядати ДД як найбільш ранню ознаку «гіпертензивного серця», надаючи їй вкрай важливого прогностичного значення при АГ. Частота порушень діастолічної функції ЛШ при АГ, за даними різних авторів варіює від 20 до 87%, що пов'язано з неоднорідністю груп обстежених хворих по тривалості захворювання, віку, наявності гіпертрофії ЛШ і супутньої патології. В 70-90% випадків при АГ реєструється гіпертрофічний тип наповнення ЛШ серця, псевдо нормальний і рестриктивний типи-значно рідше.

Ожиріння як фактор ремоделювання серця в поєднанні з іншою серцево-судинною патологією є предметом активного вивчення на сучасному етапі. Однак, кількість досліджень впливу ізольованого ожиріння на міокард обмежена, а оцінки неоднозначні. Найбільш вивченим фактором ремоделювання серця при ожирінні є гіпертрофія лівого шлуночка. Дані Фремінгемського дослідження. [100, 93, 113] свідчать що збільшення маси лівого шлуночка при ожирінні спостерігається незалежно від рівня АТ і інших гемодинамічних факторів. В наш час існує єдина точка зору на пряму залежність між ІМТ і ІММЛШ. [73]. Чіткий позитивний кореляційний зв'язок у осіб з надлишковою масою тіла і нормальним рівнем АТ виявлена в дослідженні J. Gottdinier и співавторів. [82]. Важливим є той факт, що кореляційний зв'язок між ІММЛШ і рівнем систолічного АТ в цьому

дослідженні був слабшим, ніж між ІММЛШ та ІМТ. В дослідженні А. Avignon и співавторів також не вдалося виявити залежність між ІММДШ та гемодинамічним навантаженням, в тому числі рівнем систолічного АТ, але при цьому був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ та ($r=0,61$; $p=0,001$) у жінок з ожирінням. [137] .Аналіз інших факторів ре моделювання проведено в Е. Vetta і співавторів, в котрій вказується, що, по результатам проведених досліджень, у осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла. [123] Спостерігається не лише збільшення маси міокарда, але і відносної товщини стінки лівого шлуночка.

Ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард. Аналіз представлених публікацій про вплив ожиріння на структурно-функціональні зміни міокарда дає можливість виділити наступні механізми: підвищення маси міокарда лівого шлуночка, дилатацію порожнин серця, формування систолічної і діастолічної дисфункції лівого шлуночка. У ряді робіт вказується на взаємообтяжуючий вплив цих механізмів. Зокрема в роботі G. Simone і співавторів підкреслюється, що при ожирінні виявляється підвищення переднавантаження і призводить до формування дилатаційного ураження міокарда та/ або ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, відмінною особливістю якої є зменшення коронарного резерву та підвищення потреби міокарда в кисні, зниження фракції викиду. [120]. В цілому зміни міокарда при ожирінні дозволяють пояснити підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності незалежно від наявності артеріальної гіпертонії.

В нашому дослідженні отримані дані, що співвідносяться з результатами клінічних та епідеміологічних досліджень, в яких вивчалися взаємозв'язки між підвищенням ІМТ та ре моделюванням міокарду ЛШ і показниками його діастолічної функції.

При порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ та величини медіан ІМТ в групах було виявлено, що в групі хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими у

порівнянні з групою хворих з нормальним ІМТ та з контрольною групою, зокрема достовірно більша товщина МШПд, ЗСд, достовірно більші КДР, КСР, КДО, ММ та ІММ, достовірне зниження максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та збільшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піка А), зменшення співвідношення Е/А, подовження часу ізвольомічної релаксації (IVRT) (період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), зниження піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) та співвідношення піку е до піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру. Також спостерігалася тенденція до збільшення розмірів ЛП, КСО підвищення систолічної швидкості S кільця мітрального клапану тканьового доплеру, підвищення піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру та співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік е) порівнянно з групою пацієнтів з нормальним ІМТ.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків параметрів, які вивчалися, продемонстрував зв'язок показників діастолічного наповнення ЛШ серця та посилення тяжкості діастолічних розладів з підвищенням ІМТ, про що свідчать статистично значущі кореляції ІМТ з показниками діастолічної функції ЛШ, зокрема, достовірними були кореляції максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та ІМТ ($r=-0,59$, $p<0,00$), Співвідношення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ та максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (Е/А) та ІМТ ($r=-0,45$, $p<0,01$), часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT) та ІМТ ($r=0,46$, $p<0,01$), часу ізвольомічної релаксації (IVRT) та ІМТ ($r=0,39$, $p<0,01$), співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру

(пiк е) та ІМТ ($r=0,47$, $p<0,01$). Збiльшення ІМТ достовiрно корелювало з показниками структурно-геометричного ре моделювання мiокарду, зокрема мали мiсце статистично значущi кореляцiї мiж збiльшенням товщини МШПд та ІМТ ($r=0,43$, $p<0,01$), КДР та ІМТ ($r=0,40$, $p<0,01$), товщиною ЗСд та ІМТ ($r=0,38$, $p<0,02$), КСР та ІМТ ($r=0,53$, $p<0,00$), КДО та ІМТ ($r=0,39$, $p<0,01$), КСО та ІМТ ($r=0,48$, $p<0,02$), ММ та ІМТ ($r=0,36$, $p<0,01$), ІММ та ІМТ ($r=0,34$, $p<0,01$) (табл. 9). При проведеннi кореляцiйного аналізу, також було показано, що збiльшення ІМТ тiсно корелює зi зниженням показникiв тесту 6-хвилинної ходи ($r=-0,53$, $p<0,00$) (табл. 11).

.Встановлена в нашому дослiдженнi наявнiсть достовiрних кореляцiйних взаємозв'язкiв мiж ІМТ i ехокардiографiчними показниками у пацiєнтiв з АГ i ожирiнням свiдчить про вплив ожирiння на розвиток структурно-функцiональної перебудови маси мiокарду лiвого шлуночка i погiршення його дiастолiчної функцiї. Отриманi намi данi свiдчать про те, що наявнiсть пiдвищеної маси тiла i ожирiння сприяють погiршенню дiастолiчної функцiї i процесiв структурно-геометричного ре моделювання мiокарду.

Порiвняння ефективностi АРА II i iнших препаратiв проводилося в 5 дослiдженнях. В дослiдженнi LIFE у бiльш нiж 9000 хворих на артерiальну гiпертензiю з гiпертрофiєю лiвого шлуночка за даними електрокардiографiї в середньому артерiальний тиск знизився в однаковому ступенi в групах де проводилося лiкування лозартаном i в групах де проводилося лiкування атенололом. [70] Майже 5 рокiв перiоду наступного спостереження у пацiєнтiв, що приймали лозартан показали достовiрне (на 13%) зниження серцево-судинних подiй (первинна кiнцева точка) та на 25% бiльше зниження кiлькостi iнсультiв, нiж в групах атенололу. Достовiрне скорочення не фатальних iнсультiв також вiдмiчалось в дослiдженнi SCOPE, де в групi кандесартана артерiальний тиск знизився бiльше, нiж в групi плацебо зi стандартним лiкуванням. [84]. В дослiдженнi MOSES, яке включало в себе 1500 хворих артерiальною гiпертензiєю з попередньою цереброваскулярною

подією було показано меншу частоту виникнення серцево-судинних подій в групі епросартану, ніж в групі нітредипіну. В дослідженні JIKLEY HEART теж показана перевага АРА II щодо зменшення ризику інсультів. Нарешті, в дослідженні VALUE, яке включало в себе понад 15 000 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і високим ризиком, хворі були рандомізовані на 2 групи: лікування валсартаном і амлодипіном. Через 5 років наступного спостереження у пацієнтів, що приймали амлодипін рівень АТ був дещо нижчим, ніж у пацієнтів, що лікувалися валсартаном. Проте зниження ризику розвитку серцевої недостатності мало тенденцію на користь валсартану. [84].

За результатами дослідження LIVE (Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide versus Enalapril, n = 505, тривалість лікування 12 міс.), У хворих м'якою і помірною АГ з верифіковані при ехокардіографії ГЛШ при порівнянню зниженні АТ встановлено достовірно більш виражене регресування ГЛШ на тлі лікування Індапамідом МЗС SR (1,5 мг / добу) у порівнянні з еналаприлом (20 мг / добу) (-6,5 г/м²; p=0,013; -4,3 г/м² при приведенні до початкових значень; p=0,049). [52]. Оскільки ГЛШ є незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень, доведена здатність індапаміду впливати на регресування ГЛШ є важливою перевагою препарату. Його можна вважати найбільш безпечним діуретиком для лікування хворих з АГ. За даними метааналізу Klingbeil і співавторів тiazидові діуретики, також як і бета-адреноблокатори, поступаються іншим групам препаратів за ступенем зниження ІММЛШ у хворих на АГ з ГМЛЖ - в середньому зниження ІММЛШ становить 5%. [81]. Інша ситуація складається у відношенні спорідненого до діуретиків індапаміду. В експериментальних дослідженнях було показано, що індапамід, діуретик з властивостями антагоніста кальцію, зменшує масу міокарда ЛШ за рахунок впливу на обсяг кардіоміоцитів і перицелюлярний фіброз на рівні синтезу білків. Індапамід в низьких дозах знижує і активність АПФ в плазмі і міокарді, і індукцію мРНК кардіального АПФ, і рівень альдостерону в плазмі. [6]. Дані щодо кардіопротективної дії комбінації периндоприлу з індапамідом

були підтверджені результатами дослідження PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril). У дослідження було включено 556 хворих АГ з ГМЛЖ. ММЛШ достовірно знизився на $13,6 \pm 23,9$ г/м² у хворих, які отримували комбіновану терапію. хворих, які отримували монотерапію еналаприлом, зниження даного показника склало $3,9 \pm 23,9$ г/м² ($p < 0,0001$). Зниження серцево-судинного ризику в результаті тривалого прийому комбінованої терапії периндоприлом і індапамідом у хворих АГ в поєднанні з цукровим діабетом було продемонстровано в ході дослідження ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease): вірогідність виникнення ССО знижується на 14%, загальна смертність - на 14 %, серцево-судинна смертність - на 18%. [81].

В нашому дослідженні в обох групах спостерігалось статистично значуще зниження рівнів артеріального тиску (рис. 7), в першій групі рівень АТс знизився на $19,82 \pm 3,94\%$, АТд знизився на $24 \pm 6,99\%$, АТср знизився на $21,77 \pm 4,11\%$, в другій групі зниження АТ становило відповідно $21,82 \pm 2,22$, $26,96 \pm 4,60$ та $24,01 \pm 2,62\%$ (табл. 16). Отже в першій групі зниження рівнів АТс, АТд та середнього АТ було достовірно меншим, ніж в другій групі (табл. 15).

Також було виявлено, що в групі хворих, що отримували амлодипін усі 30 хворих (100%) досягли цільового рівня АТ лише 19 пацієнтів (63,3%). Таким чином, хворі другої групи мали достовірно кращу динаміку зниження АТ, ніж хворі першої групи (таб. 17).

При аналізі динаміки ехокардіографічних показників, виявлено, що в першій групі позитивна динаміка морфо функціонального стану міокарду була більш вираженою, ніж в другій групі (табл. 18). При порівнянні динаміки показників геометрії та діастолічної функції ЛШ групах було виявлено, що в групі 1 збільшення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та зменшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піка А), збільшення співвідношення Е/А, та скорочення часу ізовольомічної релаксації (IVRT)

(період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), збільшення піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік e) та співвідношення піку e до піку a наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру були достовірно більш вираженими (табл. 19, рис. 9).. Також в обох групах спостерігалася тенденція до підвищення систолічної швидкості S кільця мітрального клапана тканьового доплеру, підвищення піку a наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканьового доплеру та співвідношення E/e максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка E) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового доплеру (пік e) Покращення структурно-геометричних ЕхоКГ показників також було більш вираженим в першій групі (рис. 8)..

Отримані дані можна пояснити тим, що індапамід за своїми фармакологічними властивостями є близьким до тіазидних діуретиків. Цей препарат має подвійну дію. В більшому ступені індапамід діє як периферичний вазодилататор, відрізняючись при цьому від усіх інших тіазидних і тіазидоподібних діуретиків. Маючи здатність селективно блокувати «повільні» кальцієві канали, підвищує еластичність стінок артерій і знижує загальний периферичний судинний опір. Індапамід сприяє зменшенню гіпертрофії ЛШ серця, знижує чутливість судинної стінки до норадреналіна та ангіотензину II, стимулює синтез простагландинів E2 і простацикліна I2, знижує продукцію вільних і стабільних кисневих радикалів. З іншого боку індапамід забезпечує деяке підвищення натрійуреза, при цьому усувається надлишковий вміст натрію в судинній стінці. Суттєво не впливає на ступінь зниження АТта на вуглеводний обмін та вміст ліпідів у плазмі крові. Таким чином, індапамід справляє суттєву позитивну дію на морфо-функціональний стан міокарду у хворих на АГ з різною масою тіла.

Підтвердженням позитивної динаміки ехокардіографічних показників є поліпшення клінічного стану пацієнтів та покращення результатів тесту 6-

хвилинної ходи, як динамічного показника функціонального стану хворих. [32]. В обох досліджуваних групах була встановлена позитивна динаміка тесту 6-хвилинної ходи. Проте було виявлено, що в групі хворих, що приймали індапамід збільшення дистанції, пройденої під час тесту було достовірно більшим, ніж в групі хворих, що приймали амлодипін. Після 6 місяців терапії у 7 хворих першої групи підвищився функціональних клас ХСН. В другій групі ФК ХСН підвищився у чотирьох хворих (таб. 22).

ВИСНОВКИ

1. В роботі вивчені особливості порушень структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла. У хворих з підвищеною масою тіла спостерігаються більш виражені морфофункціональні порушення стану серця.

2. Проведено аналіз кореляційних взаємозв'язків ІМТ, ехокардіографічних показників та показників ліпідного спектру. Доведено значущість кореляційних взаємозв'язків між підвищенням ІМТ та погіршенням діастолічної функції ЛШ, його морфофункціонального стану, більш значущими порушеннями ліпідного обміну.

3. Доведена більш виражена позитивна динаміка розмірів порожнин серця і показників діастолічної функції ЛШ при включенні до схеми лікування індапаміда і більш виражений вплив на рівень АТ при використанні амлодипіна. Подальші дослідження будуть присвячені вивченню впливу потрійної комбінації: блокатору АРА, амлодипіну та індапаміду.

Практичні рекомендації

- Для корекції морфо-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла доцільно застосовувати комбінацію АРА II лозартану та індапаміду. У випадку недосягнення цільових рівнів АТ у даної категорії хворих лікування доцільно проводити з використанням антагоністу кальцію амлодипіну.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали магістерської роботи представлено на VII міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2010), на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «актуальні питання клінічної медицини» (м. Суми 2010, 2011), на міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього», присвяченій 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова (м. Одеса 2010).

Опубліковано тези:

1. «Взаємозв'язок діастолічної функції лівого шлуночка серця із масою тіла у хворих на артеріальну гіпертензію» // Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2010. – № 12. – С. 120-121.

2. «Морфофункціональний стан міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію» // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів “ Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини ”, присвяченої Дню науки в Україні. – Суми-2010. – 191 с.;

3. «Функціональний стан та діастолічна функція серця у хворих на артеріальну гіпертензію у хворих з різною масою тіла» // Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Молодь — медицині майбутнього", присвяченої 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. – Одеса-2010.– 220 с.;

4. «Ефективність лікування у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та підвищеною масою тіла» // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів “ Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини ”, присвяченої Дню науки в Україні. – Суми-2011. Готується до друку;

• СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алехин М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1.– С. 72–77.
2. Амосова Е.Н. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с диастолической сердечной недостаточностью и её зависимость от дозы препарата /Е.Н. Амосова, Я.В. Шпак, И.В. Колесников // Укр. кардіол. Журн.–2007.–№1.–С. 14-21
3. Беленков Ю.Н. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же как систолическую? / Ю.Н. Беленков, А.Г. Овчинников // Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 4(26). – С. 116-121.
4. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000.–Т.1, №2.–С. 4—44.
5. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // М.: Медиа Медика, 2000. – 267 с.
6. Белоусов Ю.Б. Диастолическая дисфункция лівого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вopросі патогенеза, діагностики, лечения / Ю.Б. Белоусов, Н.Ю. Ханина, А.А. Упницкий // Клиническая медицина. – 2001. –Т. 79, №2.– С. 17-21.
7. Бубнова М.Г. Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами / М.Г. Бубнова // Болезни сердца и сосудов. 2008. Т. 2.С. 41-48.
8. Бубнова М.Г. Ожирение в практике врача. / М.Г. Бубнова // Врач 2005; 3: 39–43.

9. Воронков Л.Г. Кандесартан у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю: огляд можливостей та власний досвід / Л.Г. Воронков, Л.А. Ковалевська // Укр. кардіол . журн . – 2005. – №3. –С. 17-22.
10. Габиева Н.Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н.Н. Габиева, А.Б. Бахшалиев // Укр. мед. Часопис. – №4(78). – 2010. – С. 91-94.
11. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения /Е. Е. Гогин // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 324–330.
12. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України.- 2008.-№6(187).- С. 30-31
13. Дзяк Г.В. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков– Днепропетровск, 2000. – 211 с.
14. Дзяк Г.В. Опыт использования комбинированного препарата лозара-Н в лечении больных с атериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков// Мистецтво лікування – № 9. – 2004. – С. 74-76.
15. Домбровский В. И. Применение нового эхокардиографического морфофункционального диастолического индекса для разделения лиц с нормальным и псевдонормальным наполнением левого желудочка / В. И. Домбровский, Н. Ю. Неласов, А. С. Шишкина и др. // Russian electronic journal of radiology. 2011.– Том 1. – №2. – С. 19
16. Иванов Д.Д. Ожирение и почки. / Д.Д. Иванов //Doctor. – 2005. – №2. – С. 63–65
17. Измажерова Н.В. Артериальная гипертония, нарушения углеводного и липидного обменов у женщин с ожирением в перименопаузе. / Н.В. Измажерова, А.Н. Андреев, Т.А. Обоскалова и др// Тер. Архив. – 2005. – № 3. –С. 67–69.

18. Каминский А.В. Ожирение: эпидемиология, риски для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани. / А.В Каминский // Ліки України. – 2005. – № 2. – С. 37–41.
19. Кастанаян А.А. Что мы знаем и чего мы не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – № 6. – С. 304–314.
20. Кваша Е.А. Распространенность избыточной массы тела и показатели смертности у мужчин в возрасте 40–59 лет, проживающих в г. Киеве (по данным проспективного исследования). / Е.А. Кваша // Укр. кардіолог. журн. – 2005. – № 6. – С. 106–111.
21. Коваль С.Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 68-72.
22. Кочуева М.Н. Гемодинамические и иммунологические аспекты начальных стадий диастолической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией с концентрической гипертрофией левого желудочка сердца / М.Н. Кочуева // Вісник Сумського державного університету. Серія медицина. – № 7. – 2004. – С. 136-140.
23. Кочуева М. Н. Подходы к медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, А.П. Браславская // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 72-75.
24. Кочуева М.Н. Ремоделирование сердца у больных саркоидозом с диастолической сердечной недостаточностью / М.Н. Кочуева, Н.А. Алексеенко, А.В. Линская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 3. – С 83-86.
25. Кочуева М.Н. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.И. Кочуев, А.П. Браславская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 3(48). – С 88-92.

26. Кузнецова Т.Ю. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии / Т.Ю. Кузнецова, Д.В. Гаврилов и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6. – №3. –С. 294-305
27. Любшина О.В. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. / О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6. – №3. –С. 333 - 338
28. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез). Диастолическая дисфункция миокарда. / Мазур Н.А. – М 2001. – 311с.
29. Мартынова А.Г. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы: Обзор. / Мартынова А.Г., Кадочникова А.И., Киричук В.Ф., Ермолаев А.А. //Клин. Медицина. – 2005. – № 8. – С. 32–36.
30. Минеева Е.Е. Гемодинамические особенности формирования артериальной гипертензии у мужчин / Е.Е. Минеева, Т. А. Гвозденко // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 1. – С. 19-23.
31. Молчанова О.В., Бритов А.Н. Артериальная гипертензия при ожирении: Лекция. / О.В. Молчанова, А.Н. Бритов // Врач. – 2006. –№ 3. – С. 30–33.
32. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т.8, № 1(39). – С.4-41.
33. Невзорова В. А. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом / В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6. – №3. –С. 318-322

34. Неласов Н.Ю. Разработка новой простой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией /Н.Ю. Неласов, Б.А. Гагиева, А.А. Сависько и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 6. –С. 65.
35. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 4. С. 221–236.
36. Ольбинская Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН / Л.И. Ольбинская // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1 (11). – С. 17-18.
37. Перетолчина Т.Ф. Ожирение и морфофункциональные изменения сердца: Обзор. / Т.Ф. Перетолчина, С.Ю. Дашутина, С.С. Барац // Кардиология. – 2005. –№ 7. – С. 66–68.
38. Прибылова Н.Н. Масса миокарда левого желудочка при разных типах первичного ожирения без артериальной гипертонии у женщин./ Н.Н. Прибылова, А.Г. Овсянников, В.Н. Шипенок, С.А. Прибылов // Сборник научных работ. – Курск, 1999.–№2. –С. 39-41
39. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии (по материалам XVII–XXI конгрессов Европейского общества кардиологов) / А. И. Мартынов, О. Б. Степура, А. Н. Гаджиев [и др.] // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79, № 6. – С. 71–73.
40. Саидова М.А. Роль тканевой доплерографии миокарда в раннем выявлении морфофункциональных изменений миокарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / М.А. Саидова, В.Н. Шитов, Б.А. Гусейнова и др.// Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – № 4. – С. 21–28.
41. Свищенко Е. П. Азомекс Н в лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Е.П Свищенко, Е.А. Матова, О.В. Гулкевич. // Здоров'я України. – 2010. –№ 6 (235). – С. 1-4.
42. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность/ Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Здоров'я України. – 2009. –№ 1. – С. 47-54.

43. Стаценко М.Е. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом / М.Е. Стаценко, Т.Г. Щербакова, А.О. Осипова // Український медичний часопис. — 2008. — № 2(64), III–IV. — С. 128.
44. Татарченко И.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности телмисартана и эналаприла в лечении / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, С.А. Секерко, К.В. Соловьева // Российский кардиологический журнал. — 2010. — №1. — С. 47-53.
45. Трушинский З. К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии / З. К. Трушинский, Ю. В. Довгалюк, О. Ю. Скрицкая // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 57–59.
46. Хроническая сердечная недостаточность / [Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др.] — М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. — 336 с.: ил.
47. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения : [учебное пособие] / В. В. Калюжин, О. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, А. В. Караулов. — М. :ООО Мед. информ. агентство, 2006. — 288 с.
48. Шляхто Е.В. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 49-55.
49. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). J. Am. Coll. Cardiol..— 1995.— № 26(5). — P. 1376–1398.
50. Ahmed A. DEFEAT heart failure: clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of geriatric heart failure./ Ahmed A // Heart Fail. Clin. — 2007. — №3(4). — P. 389–402.

51. Ahmed A. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. / A. Ahmed, M.W.Rich, J.L. Fleg et al. // *Circulation*. – 2006. – № 114(5). – P. 397–403.
52. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg SR Indapamide: results of randomized double-blind controlled studies / E.Ambrosioni // *J. Hypertens*. — 1998. — №19. — P. 1677-1684
53. Aronow W. S. Treatment of systolic and diastolic heart failure in the elderly / W. S. Aronow // *J. Am. Medical Directors Association*. – 2006. – V. 7. – P. 29–36.
54. Arques S. Accuracy of the isovolumic relaxation time in the emergency diagnosis of new onset congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function in the setting of B-type natriuretic peptide levels in the mid-range. / Arques S., Roux E., Sbragia P. et al. (2007) // *Int. J. Cardiol.*, Mar. 27 [Epub ahead of print].
55. Aurigemma G. P. Diastolic heart failure / G. P. Aurigemma, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med*. – 2004. – V. 351. – P. 1097–1105.
56. Banerjee P. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? / P. Banerjee, T. Banerjee, A. Khand et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002. – № 39(1). – P. 138–141.
57. Barragán A., Lacalzada J., de la Rosa A. et al. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease. / A. Barragán, J. Lacalzada, A. de la Rosa et al. // *Int. J. Cardiol.*– 2007. – Aug. 20 [Epub ahead of print].
58. Beltman F. Two year follow up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients / F. Beltman, W. Heesen, Smit // *J. Hypertens*. – 1998. – V. 16, suppl. 6. – P. 15–19.

59. Bernardi R. Metabolic syndrome and hypertension: prevention and treatment. / R. Bernardi, E.R. Cosentino, C. Borghi // *Minerva Med.* – 2006. – № 97 (2). – P. 123–141.
60. Betteridge D.J. In: *Obesity and cardiovascular disease.* / D.J. Betteridge–London. –1998. – P.6-7.
61. Brutsaert D.L. Diastolic dysfunction in heartfailure. / D.L. Brutsaert, S.U. Sys // *J. Card. Fail.*– 1997. – № 3(3). – P. 225–242.
62. Carson P. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction>35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). / P. Carson, G. Johnson, R. Fletcher, J. Cohn // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1996.– № 27(3).– P. 642–649.
63. Carson P. for the I-PRESERVE Investigators (2005) The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. / P. Carson, B.M. Massie, R. McKelvie et al. // *J. Card. Fail.*– № 11(8). – P. 576–585.
64. Chatterjee K. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. / K. Chatterjee, B. Massie // *J. Card. Fail.*– 2007. – №13(7). – P. 569–576.
65. Chinnaiyan K.M. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. / K.M. Chinnaiyan, D. Alexander, M. Maddens, P.A. McCullough // *Am. Heart J.* – 2007. – №153(2). –P. 189–200.
66. Chung Ch. S. Consequences of increasing heart rate on deceleration time, the velocity time integral, and E/A / Ch. S. Chung, S. J. Kovacs // *Am. J. Cardiology.* –2006. – V. 97, № 1. – P. 130–136.
67. Cleland J.G. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 1999. –№ 1(3). – P. 211–217.
68. Cleland J.G. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27(19). – P. 2338–2345.

69. Conlon C. Elevated B-type natriuretic peptide is associated with the presence of diastolic abnormalities in an asymptomatic, at-risk community population: The Screening TO Prevent Heart Failure (STOP HF) Study. / C. Conlon, C. O'Loughlin, A. Patle et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – № 6(Suppl. 1). – P. 75.
70. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereaux, S.E. Kjeldsen et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
71. Danzmann L.C. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiographic variables / L.C. Danzmann, L.C. Bodanese, I. Kohler, M.R. Torres // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2008. – V. 6. – P. 56.
72. Del Ry S. C-type natriuretic peptide and its relation to non-invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure. / S. Del Ry, M. Maltinti, M. Cabiati et al. // *Peptides.* – 2008. – № 29(1). P. 79–82.
73. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? / P. Banerjee, A. L. Clark, N. Nikitin, J. G. F. Cleland // *Eur. J. Heart Failure.* – 2004. – V. 6. – P. 427–431.
74. Dubi S. A two phase harmonic model for left ventricular function. / S. Dubi, C. Dubi, Y. Dubi // *Med. Eng. Phys.* – 2007. – № 29(9). – P. 984–988.
75. Dubourg O. Focale: study of systolic and diastolic heart failure in a French elderly population. / O. Dubourg, P. Gueret, A. Beauchet et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – № 124(2). – P. 188–192.
76. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler echocardiographic study (SWEDIC) / A. Bergstrom, Andersson, M. Edner [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* – 2004. – V. 6. – P. 453–461

77. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. / European Study Group on Diastolic Heart Failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – № 19(7). – P. 990–1003.
78. Gaasch W. H. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. H. Gaasch, M. R. Zile // *Ann. Rev. Med.* – 2004. – V. 55. – P. 373–394.
79. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. / M. Galderisi // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2005. – № 3. – P. 9.
80. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – № 19. – P. 1550-1558.
81. Gosse P./ P. Gosse, P. Sheridan, F. Zannad et al. // *J. Hypertens.* — 2000. —№ 18. — P. 1465-75.
82. Gottdiener J.S. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. / J.S. Gottdiener, D.J. Reda, D.W. Williams, B.J. Materson // *Am J Cardiol.* – 1997. – № 29. –P. 651-658.
83. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2003. –Vol. 21. – P. 1011-1053.
84. 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) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536
85. Grewal J. BNP predicts echocardiographic severity of diastolic dysfunction in heart failure. / J. Grewal, E. Lonn, H. Persson et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – № 6(Suppl. 1). – P. 10.
86. Harmancey R. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C.R. Wilson, H. Taegtmeyer // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52(2). – P. 181-187.

87. Hubert H.B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara et al. // *Circulation*. – 1983. – № 67. – 968-977.
88. Hunt S.A. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). / S.A. Hunt, D.W. Baker, M.H. Chin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – № 38(7). – P. 2101–2113.
89. Institute for Clinical Systems Improvement (2007) Health Care Guideline: Heart Failure in Adults (http://www.icsi.org/heart_failure_2/heart_failure_in_adults_.html).
90. Jolobe O.M. Curriculum in cardiology: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure / O.M. Jolobe // *Am. Heart J.* – 2007. – № 153. – 189–200.
91. Kitzman D.W. Diastolic heart failure in the elderly. / D.W. Kitzman, K.R. Daniel // *Heart Fail. Clin.* – 2007. – № 3(4). – P. 437–453.
92. Koliaş T.J. Diastolic dysfunction and heart failure. / T.J. Koliaş // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 50(1). – P. 79.
93. Laurer M. The impact of obesity on left ventriculy mass and geometry: the Framingham Heart Study./ M. Laurer, K. Anderson, W. Kannel, D. Levy // *JAMA*. – 1991. – №266. – P. 231-236.
94. Little W. C. Therapy for diastolic heart failure / W. C. Little, S. Brucks // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2005. – V. 47. – P. 380–388
95. Massie B.M. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. / B.M. Massie, N.B. Shah // *Am. Heart J.*– 1997. – № 133(6). P. 703–712.

96. Massie B.M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al // N. Engl. J. Med.– 2008. – V. 359. – № 23. – P. 2456–2467.
97. Maurer M.S. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. / M.S. Maurer, D. Burkhoff, L.P. Fried et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – № 49(9). – P. 972–981.
98. McDonald K. (2007) Diastolic heart failure in the elderly: Underlying mechanisms and clinical relevance. / K. McDonald // Int. J. Cardiol.. – 2007. – Dec. 19 [Epub ahead of print].
99. Messerly F. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. / F. Messerly, K. Sundgaard-Riise, E. Reisin et al.// Ann Intern Med 1983. – № 99. – P. 757-761.
100. Messerly F. Cardiopathy of obesity. A not-so-Victorian disease. / F. Messerly // N Engl J Med. – 1992. – № 314. – P. 998-1008.
101. Michelucci A. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. / A. Michelucci, G. Ricciardi, F. Sofi et al. // J. Card. Fail.– 2007. – № 13(3). – P. 207–210.
102. Michowitz Y. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. / Y. Michowitz, Y. Arbel, D. Wexler et al. // Int. J. Cardiol. – 2007. – Apr. 27 [Epub ahead of print].
103. Moran A. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. / A. Moran, R. Katz, N.L. Smith et al. //J. Card. Fail. – 2007. – № 14(1). – p. 19–26.
104. Nagueh S.F Recommendations for Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh,. C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // Eur. J. Echocardiography. – 2009. – Vol. 10. – P. 165-193.
105. Naito Y. Serum concentration of carboxy-terminal telopeptide of collagen type I following treatment in patients with systolic versus diastolic heart failure./

Y. Naito, T. Tsujino, M. Matsumoto et al. // *J. Card. Fail.* – 2007. – № 13(6, Suppl. 1). – P. 40.

106. Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought / K. Narkiewicz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21(2). – P. 264-267.

107. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. The sixth report of the joint National committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446

108. Nishimura R.A. Understanding «diastolic heart failure»: the tip of the iceberg. / R.A. Nishimura, W. Jaber // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 49(6). – P. 695–697.

109. O’Connell J.B. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. / J.B. O’Connell, M.R. Bristow // *J. Heart Lung Transplant.* – 1994. – № 13(4). – P.107–112.

110. Okura H. Functional Mitral Regurgitation Predicts Prognosis Independent of Left Ventricular Systolic and Diastolic Indices in Patients with Ischemic Heart Disease. / H. Okura, Y. Takada, T. Kubo et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* –2007. – Jul. 20 [Epub ahead of print].

111. Pathophysiology of diastolic heart failure – ventricular hypertrophy and fibrosis / K. Yamamoto, T. Mano, Y. Sakata, M. Hori // *J. of Cardiac Failure.* – 2005. – V. 11, suppl. 1. – P. 257.

112. PATS Collaborating Group // *Med. J. (Engl.)*. — 1995. — 108(9). — 710-7.

113. «Pure» diastolic dysfunction is associated with long axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure / D. Vinereanu, E. Nicolaidis, A. C. Tweddel, A. G. Fraser // *Eur. J. Heart Failure.* – 2005. – V. 7. – P. 820–828.

114. Ross R. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* / R. Ross, J. Aru, J. Freeman et al. // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 282. – P. 657–663.

115. Rutten F.H. B-type natriuretic peptide assays for detecting heart failure in the elderly: Same value as those in the younger? / F.H. Rutten, A.W. Hoes // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Oct. 24 [Epub ahead of print].
116. Santoso A. Validity plasma B-type natriuretic peptide (BNP) for diastolic heart failure in Bali. / A. Santoso, M. Yolanda, M. Donosepoetro // *Heart, Lung and Circulation.* – 2008. – № 17(Suppl. 1). – P. 39–40.
117. Schiffrin E. L. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade / E. L. Schiffrin, R. M. Touyz // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 42 (5). — P. 911–913.
118. Shammam R.L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R.L. Shammam, N.U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // *Int. J. Cardiol.*– 2007. – № 115(3). – P. 284–292.
119. Shrestha K. Prognostic value of plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic systolic heart failure: importance of diastolic function. / K. Shrestha, W.H. Tang, W. Tong et al. // *J. Card. Fail.* – 2007. – № 13(6, Suppl. 2). – S104.
120. Simone G. Relation of obesity and gender of left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. / G. Simone, R. Devereux, M. Roman // *Hypertension.* – 1994. – № 23. – P. 600-606.
121. Simone de G. Morbid obesity and left ventricular geometry / G. de Simone // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49(1). – P. 7-9.
122. Solomon S.D. Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators (2007) Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. / S.D. Solomon, R. Janardhanan, A. Verma et al. // *Lancet.* – № 369(9579). – P. 2079–2087.
123. Stanley W. C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W. C. Stanley, F. A. Recchia, G. D. Lopaschuk // *Physiol. Rev.* – 2005. – V. 85. – P. 1093–1129

124. Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al.;// Eur. Heart J. – 2005. – № 26(11). – P. 1115–1140 [Прим. ред.: на украинском языке см. Укр. мед. часопис, 2006, 1(51): 14–40 (<http://www.umj.com.ua/arhiv/51/1858.php>; <http://www.umj.com.ua/pdf/51/1858.pdf>)].
125. Tanner H. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. / H. Tanner, P. Mohacsi, G.A. Fuller-Bicer et al. // J. Heart Lung Transplant. – 2007. – № 26(6). –P. 622–629.
126. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
127. Thom T. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond et al. // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 85–151.
128. Thomas F. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier et al. // Hypertension. – 2005. Vol. 46. – P. 654-663.
129. Tribouilloy C. Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in diastolic heart failure. / Tribouilloy C., Rusinaru D., Leborgne L. et al. // Am. J. Cardiol. – 2008. – In Press, Corrected Proof, Available online 14 January.
130. Vasan R.S. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. / R.S. Vasan, D. Levy // Circulation. –2000. – № 101(17). – P. 2118–2121.
131. Vetta F. Hyperinsulinaemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly obese subjects. / F. Vetta, P. Cicconetti, S. Ronsoni et al. // Eur Heart J. – 1998. – № 19. – P. 326-330.

132. Whellan D.J. Diastolic heart failure and continuous hemodynamic monitoring. / D.J. Whellan, C. Harrington // *Am. Heart J.* – 2007. – № 153(4 Suppl.). – P. 6–11.
133. Williams E.S. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. / E.S. Williams, S.J. Shah, S. Ali et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – № 10(1). – P. 63–69.
134. Yu C.M. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. / C.M. Yu, J.E. Sanderson, T.H. Marwick, J.K. Oh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 49(19). – P. 1903–1914.
135. Yusuf S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // *Lancet.* – 2003. – № 362(9386). – P. 777–781.
136. Zile M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation.* – 2002. – № 105(12). – P. 1503–1508.
137. Zile M. R. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350. – P. 1953–1959.
138. Zile M.R. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? / M.R. Zile, W.H. Gaasch, J.D. Carroll et al. // *Circulation.* – 2001. – № 104(7). – P. 779–782.
139. Zile M.R. Left ventricular end diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. / M.R. Zile, M.M. LeWinter // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 49(9). – P. 982–985.
140. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M. R. Zile, D. I. Brutsaert // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – P. 1387–1393.