

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ З КУРСАМИ ПРОПЕДЕВТИКИ
ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ ТА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Вецко Олеся Богданівна

УДК:616.12-008.315-036.12-08-06:[616.12-008.331.1+613.25](043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З
ОЖИРІННЯМ**

14.01.38 – загальна практика - сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

доцент кафедри сімейної медицини,

кандидат мед. наук,

Деміхова Надія Володимирівна

СУМИ 2014

ЗМІСТ

ВСТУП. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Визначення серцевої недостатності.....	8
1.2 Систолічна та діастолічна дисфункція міокарду.....	8
1.3 Артеріальна гіпертензія та ожиріння	12
1.4 Діагностика діастолічної дисфункції міокарду.....	14
1.5 Лікування хронічної діастолічної серцевої недостатності.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали та методи дослідження	25
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	29
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	
3.1 Результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням.....	32
3.2. Корекція порушень морфофункціонального стану лівого шлуночку та показників ліпідного обміну у хворих на хронічну діастолічну серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію з ожирінням.....	43
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
РОЗДІЛ 5. ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АРА II – антагоністи ангіотензинових рецепторів II типу

АТср – середній артеріальний тиск

ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

дАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту

ІММ–індекс маси міокарду

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС –ішемічна хворба серця

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

МРД – магнітно-резонансне дослідження

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РоОГК – рентгенографія органів грудної клітки

сАТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ТМК –трансмітральний кровотік

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

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

В Україні та багатьох розвинутих країнах світу захворювання серцево-судинної системи посідають одне з вагомих місць у структурі захворюваності населення та формують основну ланку смертності, первинної інвалідності та втрат, зумовлених тимчасовою непрацездатністю, визначають загальну тривалість та якість життя пацієнтів[13]. Смертність від серцево-судинних захворювань в нашій державі приблизно у 3,5 рази перевищує середні показники країн ЄС, а для чоловіків у віці 30-59 років та жінок у віці 49-59 років, смертність більше чим у 5 разів вище ніж у цих країнах[2,31].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі, в тому числі й Україні[6]. За даними національних реєстрів та епідеміологічних досліджень різних європейських країн, показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається від 1,5 до 5,5 % та зростає пропорційно до віку, а в осіб віком понад 70 сягає 10 - 15 %.

Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів вмирають протягом 4-х років, а серед хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50%[31]. Лікування хворих з ХСН потребує значних коштів – 1-2 % від загальних витрат на охорону здоров'я в розвинених країнах. Більша частина витрат припадає на стаціонарне лікування пацієнтів, госпіталізованих з приводу декомпенсації кровообігу[31].

Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння в структурі загальної захворюваності в Україні займають також дуже вагоме місце. Артеріальна гіпертензія є захворюванням - синонімом діастолічної серцевої недостатності. Поширеність АГ в Україні за даними епідеміологічних

досліджень складає 29,3% серед міського населення та 36,8% серед сільського населення[8].

Аналогічна ситуація відмічена і по відношенню до ожиріння. Згідно з даними Міжнародної діабетологічної федерації, поширеність ожиріння знаходиться в межах 10-30% у різних країнах світу. В 2005 році 11,1% чоловіків та 20,4% жінок мали ІМТ вищий за 29,9 кг/м²[4]. Ожиріння супроводжується багаточисельними патофізіологічними ефектами на міокард. Аналіз публікацій присвячених впливу ожиріння на морфо-функціональні показники стану міокарду дозволяє виділити наступні механізми: підвищення маси міокарду лівого шлуночка, дилатацію порожнин серця, формування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка[4].

Ожиріння і АГ потенціують одне одного 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. Збільшення маси тіла на 5% протягом 4 років підвищує ймовірність розвитку АГ на 30%. При приєднанні до ожиріння АГ ризик ГМЛШ зростає більш ніж в 4 рази. Тому таким пацієнтам поряд з рекомендаціями щодо зміни способу життя, показано призначення медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії. Однак, використання сучасних груп гіпотензивних препаратів, що їх традиційно застосовують для корекції артеріального тиску, у хворих з ожирінням обмежено, оскільки вони зумовлюють посилення метаболічних порушень, прогресування нефропатії та можливо, інсулінорезистентності. Це обумовлює актуальність пошуку нових підходів до терапії артеріальної гіпертензії у даній категорії хворих.

Мета: розробка диференційованих підходів щодо лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на основі вивчення структурно-функціонального стану серця в динаміці, при прийомі антигіпертензивної терапії.

Задачі дослідження:

1. Вивчити характер порушень морфо-функціонального стану та діастолічної функції міокарду у хворих на АГ з ожирінням.
2. Оцінити ступінь порушень ліпідного обміну та провести аналіз кореляційних взаємозв'язків ІМТ, ехокардіографічних показників та показників ліпідного спектру при ХСН у хворих на АГ з ожирінням.
3. Оцінити вплив різних схем антигіпертензивної терапії на морфо-функціональний стан міокарду та розробити диференційовані підходи щодо корекції структурно-функціональних порушень міокарду у хворих з ХСН на АГ з ожирінням.

Об'єкт дослідження – хворі з ХСН на АГ з ожирінням.

Предмет дослідження – показники морфо-функціонального стану міокарду лівого шлуночка та діастолічної функції у хворих на АГ з ожирінням.

Методи дослідження:

1. 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.
2. Індекс маси тіла (ІМТ).
3. Вимірювання АТ в динаміці, ЕКГ.
4. Кількісна двомірна ЕхоКГ.

Наукова новизна. Вивчено особливості діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка у хворих на АГ з ожирінням. Розроблено диференційований підхід до лікування хворих з ХСН на АГ з ожирінням.

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізовано та систематизовано сучасну наукову літературу з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих в динаміці лікування різними схемами антигіпертензивної терапії. Узагальнено та проаналізовано 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

1.1Визначення серцевої недостатності

Під СН розуміють стан, при якому насосна функція серця, за відсутності зниження тиску наповнення шлуночків, не може забезпечити постачання тканин киснем відповідно до потреб їх метаболізму[31].

Серцеву недостатність(СН) розглядають в якості фатальної стадії будь-якого кардіоваскулярного захворювання. ХСН це складний симптомокомплекс з характерними симптомами та ознаками, обумовлений в 80-90% випадків дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), яка може бути діастолічною і систолічною[36,37]. З клінічної точки зору ХСН являє собою синдром, типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка рідини в організмі, прогресуючий характер та обмеження тривалості життя.

Прогноз хворих із клінічними проявами ХСН дуже серйозний, більше половини таких пацієнтів помирає протягом наступних 5 років [63,64]. Прогноз ХСН є тим гіршим, чим вищим є ступінь її клінічної тяжкості. Так, показник смертності на протязі одного року у пацієнтів I-II функціонального класів (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA) становить 6-10 %, зростаючи до 25-50 % у пацієнтів з тяжкою (NYHA IV) ХСН [31].

1.2Систолічна та діастолічна дисфункція міокарду

ХСН – це складний клінічний синдром, який виникає внаслідок будь-якої серцевої патології, яка погіршує скоротливу здатність шлуночків, що призводить до порушення адекватного кровопостачання органів і тканин. У 50-60% випадків клінічні прояви серцевої недостатності зумовлені

зниженням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), яке виявляється в істотному (< 40-45 %) зменшенні його фракції викиду (ФВ)[31,36]. В наш час проведена значна кількість епідеміологічних досліджень, які вказують на те, що погіршення систолічної функції та зниження ФВ не є обов'язковою умовою СН, причому при артеріальній гіпертензії (АГ) систолічна функція ЛШ часто збережена [36,37].

В іншій частині хворих, симптоматика СН може бути спричинена недостатнім наповненням в діастолу одного або обох шлуночків внаслідок порушення їх активного розслаблення або/і пасивного розтягнення, а також зменшенням тривалості діастоли, або наявністю механічних перешкод наповненню шлуночків. Такий стан визначається як діастолічна СН. Висновок щодо наявності діастолічної недостатності ЛШ є правомірним, коли наявність клінічних симптомів останньої поєднується із показником ФВ недилатованого ЛШ > 45-50%, об'єктивними ознаками порушення діастолічної функції ЛШ (за даними доплерехокардіографічного дослідження з урахуванням вікової норми), дилатацією лівого передсердя та у більшості випадків, потовщенням стінки ЛШ[12,15,26,43].

Традиційно в країнах з високою тривалістю життя СН представляється однією з основних причин госпіталізації і кардіоваскулярної смертності, особливо серед осіб похилого та старечого віку[42,49,58], поглинаючи і без того дуже обмежені ресурси системи охорони здоров'я. Більш того, загальна кількість пацієнтів із СН неухильно збільшується в усіх країнах світу, а смертність від цього захворювання зберігається на досить високому рівні [20,62]. Численні реєстри та популяційні дослідження вже привернули серйозну увагу до цієї проблеми. У зв'язку з цим пильну увагу дослідників привертає діастолічна дисфункція міокарду та аспекти її маніфестації в діастолічну СН з прогресуванням в систолічну СН.

Згідно сучасним уявленням діастолічна СН характеризується менш істотним підвищенням кардіоваскулярного ризику, ніж систолічний варіант дисфункції міокарду [65]. Разом з тим поява ознак СН незалежно від її патофізіологічної природи обумовлює чотириразове підвищення ризику настання смертельного результату в порівнянні з популяційним рівнем [66]. У цілому, щорічна частота смертельного результату у хворих з діастолічною СН становить 5-8%, тоді як серед хворих із систолічною СН вона достовірніша і коливається від 10 до 15%. Постулюється, що пацієнтами з діастолічною СН найчастіше є жінки похилого та старечого віку з ожирінням, АГ або цукровим діабетом [7, 14, 41, 55, 59]. 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 [56].

Класичне пояснення феномену «діастолічна серцева недостатність» полягає в тому, що збереження у стані спокою та/або збільшення серцевого викиду, особливо при фізичному навантаженні, лімітується ступенем порушення активної і пасивної релаксації ЛШ. Активний компонент, як відомо, формується за рахунок контракції середнього (циркулярного) шару волокон міокарду 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 [21,56]. Крім того, збереження ефективної «еліпсової» трансформації створює умови для формування нормального профілю трансмітрального кровотоку (ТМК) з превалюванням обсягу наповнення в ранню діастолу. 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. Таким чином постулюється, що ініціальним і провідним механізмом виникнення діастолічної СН є порушення релаксаційних якостей міокарда. У свою чергу, незважаючи на уявну простоту наведеного пояснення, повного розуміння природи цього феномену немає, особливо тих його аспектів, які покликані пояснити механізм виникнення власне клінічних ознак СН при формуванні діастолічної дисфункції різного ступеня тяжкості [54,56]. 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 [44,54]. Проте такий підхід не знаходить широке застосування, а зазначені терміни найчастіше використовують як синоніми, особливо при плануванні та обговоренні результатів рандомізованих клінічних випробувань (PCI) [54,65].

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 в останній включаються всі клінічні ситуації, не пов'язані безпосередньо з первинним порушенням релаксаційних якостей міокарду, але формально відповідають критеріям маніфестної СН з нормальною або близькою до неї ФВ. До останніх, наприклад, відносять важку мітральну регургітацію 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 [45]. Таким чином, терміни «діастолічна СН» і «СН зі збереженою ФВ» не розглядаються як синонімічні.

1.3 Артеріальна гіпертензія та ожиріння

Найбільш частою етіологічною причиною СН у Європі та США на сьогодні вважають ІХС, яку за даними епідеміологічних і багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60-75 % таких хворих. Друге місце серед етіологічних факторів ХСН займає системна АГ, проте часте поєднання ІХС і АГ утруднює оцінку справжньої ролі останньої у виникненні ХСН[31]. За останній час збільшилась кількість даних щодо більш вагомого, ніж це уявляли раніше, значення АГ як фактора ризику розвитку СН[31]. Підкреслюється, що роль АГ як фактора ризику і причини клінічно наявної ХСН в епідеміологічних дослідженнях недооцінюється, оскільки при розвитку останньої раніше підвищений АТ у багатьох хворих знижується до норми внаслідок насосної неспроможності серця [24,31]. Результати аналізу, проведеного Національним інститутом серця, легень і крові США, свідчить, що у 75 % хворих із ХСН раніше відзначали АГ. Остання підвищує ризик розвитку СН пропорційно ступеню підвищення АТ, причому підвищення систолічного АТ є більш значущим предиктором наступного розвитку ХСН, ніж підвищення діастолічного АТ, незалежно від віку і статі [8,50].

Ожиріння також відіграє значну роль у формуванні серцево-судинного ризику. Зміни в серці при ожирінні різноманітні і проявляються структурними порушеннями у вигляді гіпертрофії різних відділів шлуночків, передсердь, дилатації їх порожнин, а також функціональними порушеннями - систолічною та діастолічною дисфункціями, які трансформуються в СН. В епідеміологічних дослідженнях отримані відомості взаємозв'язку між збільшенням маси ЛШ і ІМТ, незалежно від рівня АТ та інших гемодинамічних факторів. Вірогідність розвитку ГМЛЖ збільшується з 5,5% у худих людей до 29,9% у осіб з ожирінням.

Чіткий позитивний 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 сАГ був слабшим, 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.

З іншого боку, ожиріння - лідеруючий фактор ризику виникнення АГ. У гладких осіб АГ зустрічається у 2,9 рази частіше, ніж у людей з нормальною масою тіла. Збільшення маси тіла на 5% протягом 4 років підвищує ймовірність розвитку АГ на 30% [52]. Експерти ВООЗ дійшли висновку, що в західних країнах в середньому в 1/3 пацієнтів хворих АГ, вона обумовлена надмірною масою тіла, а у чоловіків до 45 років цей показник досягає 60%.

Одна із причин 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.

Ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард. Аналіз представлених публікацій про вплив ожиріння на структурно-функціональні зміни міокарду 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 співавт. підкреслюється, що виявляється при ожирінні підвищення переднавантаження призводить до формування дилатаційного ураження міокарда і/або ексцентричної

гіпертрофії лівого шлуночка, відмінною особливістю якої є зменшення коронарного резерву та підвищення потреби міокарда в кисні, зниження фракції викиду. У цілому зміни міокарду при ожирінні дозволяють пояснити поширений ризик розвитку застійної серцевої недостатності незалежно від наявності АГ [46,60].

1.4 Діагностика діастолічної дисфункції міокарду

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 зі збереженою ФВ ЛШ».

Опорними точками в постановці діагнозу ХСН є:

- 1) характерні симптоми СН або скарги хворого;
- 2) дані фізикального обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) або клінічні ознаки;
- 3) дані об'єктивних (лабораторних та інструментальних) методів обстеження.

У пацієнтів з ХСН із збереженою ФВ ЛШ – задишка, часто найбільш рання 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 [39,40].

Лабораторне обстеження. До стандартних (обов'язкових) лабораторних тестів при ХСН належать[69]:

- загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гематокрит, ШОЕ);
- загальний аналіз сечі;
- біохімічні тести: К⁺, Na⁺, креатинін, холестерин плазми, білірубін, «печінкові» ферменти, глюкоза, сечова кислота.

Тиреотропний гормон може визначатися для виключення гіпер- або гіпотиреозу як імовірної причини або обтяжуючого чинника СН.

Концентрацію сечової кислоти у плазмі бажано визначати у всіх випадках клінічно маніфестованої, і, особливо, тяжкої (III-IV ФК) ХСН. Її високий рівень розцінюється як маркер незадовільного прогнозу виживання.

Кардіоспецифічні ферменти (насамперед, тропонін) слід визначати у випадку клінічної дестабілізації ІХС, а також в разі різкого погіршення гемодинаміки, з метою виключення розвитку ІМ. При цьому слід враховувати, що у хворих з тяжкою систолічною ХСН підвищення тропоніну може бути не пов'язане із розвитком ІМ[17].

У випадках первинної діагностики СН, за неможливості своєчасного проведення ЕхоКГ, в якості орієнтовного сурогатного діагностичного тесту рекомендується експрес-визначення натрійуретичних пептидів (НУП) – гормонів, що секретуються міокардом, концентрація яких у крові відображує ступінь гемодинамічного навантаження на камери серця [3,33,38]. Нормальні рівні НУП (так званого «мозкового» - BNP або його аміно-термінального пропептиду – NT-proBNP, або середньорегіонального передсердного пропептиду - MR-proANP) у раніше не лікованих з приводу ХСН пацієнтів дозволяють практично виключити наявність СН і відповідно, зняти потребу в ЕхоКГ дослідженні. Підвищення рівня НУП може свідчити на користь СН, але слід враховувати, що воно може також спостерігатися при низці інших клінічних станів (ниркова недостатність, легенева тромбоемболія, фібриляція

передсердь тощо). Пацієнтам із рівнем НУП вище за норму так само показане ЕхоКГ дослідження, як і хворим, яким НУП не вимірювався [48,51].

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). Однак 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. Тим не менш нормальний результат навантажувального тесту у пацієнта, який не отримує специфічного лікування, практично повністю виключає діагноз ХСН. Проведення цих тестів у пацієнтів досить безпечно і не пов'язане з ризиком розвитку серйозних ускладнень.

Основними інструментальними діагностичними методами, застосування яких рекомендовано у всіх хворих з клінічними ознаками ХСН, є ехокардіографія (ЕхоКГ), електрокардіографія (ЕКГ), рентгенографія грудної клітки (РоОГК) [31].

ЕхоКГ дозволяє отримати інформацію щодо структурно-анатомічного стану серця (клапанний апарат, розміри та геометрія камер серця, маса міокарду, внутрішньосерцеві шунти, наявність аневризм, стан перикарда) та функціональних характеристик (систолічна та діастолічна функція шлуночків, регіонарна скоротливість ЛШ, функція клапанів, тиск у легеневій артерії). ЕхоКГ відіграє провідну роль в об'єктивізації СН [31,61].

Рекомендованим ЕхоКГ методом вимірювання ФВ є біплановий метод дисків (модифікований алгоритм Симпсона) [26], інші методи можуть давати доволі значну похибку. Іншими, окрім вимірювання ФВ, підходами до оцінки

систоличної функції ЛШ є визначення індексу руху його стінок, а також тканинно-доплерівські методи – визначення швидкості руху фіброзного кільця атріовентрикулярного клапана, вимірювання деформації та швидкості деформації міокарда у відповідних сегментах [37].

Найважливішим параметром внутрішньосерцевої гемодинаміки є ФВ ЛШ – інтегральний показник систоличної функції серця. Він показує, яка частка кінцево-діастолічного об'єму ЛШ викидається в аорту під час його систоли. Сенс вимірювання ФВ ЛШ полягає при ХСН у:

- встановленні наявності систоличної дисфункції ЛШ;
- оцінці ступеня тяжкості останньої як важливого показника прогнозу виживання хворих та одного з критеріїв визначення показань до застосування певних фармакологічних, апаратних та хірургічних методів лікування (за виключенням більшості набутих та вроджених вад серця);
- розмежуванні хворих на ХСН із СД ЛШ та зі збереженою ФВ ЛШ;
- об'єктивізації ефективності лікувальних заходів.

Виявлення порушень діастолічної функції ЛШ за допомогою ЕхоКГ (табл.1) є основою ідентифікації діастолічної СН у пацієнтів з ХСН.

Таблиця 1

Орієнтовна клінічна оцінка доплерівських показників діастолічної функції ЛШ

Показник	Відхилення	Про що може свідчити
e'	Зменшення (< 8 см/с септальна, < 10 см/с латеральна, < 9 см/с середня)	Сповільнення розслаблення ЛШ

Відношення E/e'	Високе (> 15)	Підвищений тиск наповнення ЛШ
	Низьке (< 8)	Нормальний тиск наповнення ЛШ
	Проміжне (8-15)	«Сіра зона»: потрібні додаткові параметри
Відношення E/A трансмітрального потоку	Тип «погіршеної релаксації» (< 1)	Сповільнення розслаблення ЛШ, нормальний тиск наповнення ЛШ
	«Рестриктивний» тип (> 2)	Високий тиск наповнення ЛШ, перевантаження об'ємом
	«Нормальний» (1 – 2)	Неінформативний (може бути «псевдонормальним»)
Оцінка трансмітрального потоку під час проби Вальсальви	Трансформація «псевдонормального» типу у тип «порушеної релаксації»	Підвищений тиск наповнення ЛШ, «демаскований» за допомогою проби Вальсальви
Різниця $A_{pulm}-A_{mitr}$	> 30 мс	Підвищений тиск наповнення ЛШ
V_p	Зменшення < 55 (< 45 після	Сповільнення розслаблення

	45 років) см/с	ЛШ
Відношення E/ Vp	Високе (>2,5)	Підвищений тиск наповнення ЛШ
	Низьке (<1,5)	Нормальний тиск наповнення ЛШ
	Проміжне (1,5-2,5)	«Сіра зона»: потрібні додаткові параметри

e' – ранньо-діастолічна швидкість руху мітрального кільця за даними імпульсно-хвильової тканинної доплерографії;

E/A – співвідношення максимальних швидкостей, відповідно, раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ за даними дослідження трансмітрального кровотоку;

E/e' – відношення E до e' , розраховується як середнє арифметичне значень, отриманих з латерального та септального сегментів мітрального кільця в апікальній чотирьохкамерній позиції;

Vp – швидкість розповсюдження діастолічного потоку в ЛШ за даними кольорового картування в M-режимі в апікальній чотирьох- або двохкамерній позиціях;

E/ Vp – співвідношення швидкості ранньо-діастолічного наповнення ЛШ за даними імпульсно-хвильової доплерографії трансмітрального кровотоку до швидкості розповсюдження діастолічного потоку в ЛШ за даними кольорового картування в M-режимі;

* - визначення даних показників рекомендоване у пацієнтів з ХСН та збереженою ФВ ЛШ з метою об'єктивізації діастолічної недостатності ЛШ.

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. Описано три типи змін характеру трансмітрального кровотоку, що відображають динаміку наростання діастолічної дисфункції ЛШ серця по мірі прогресування процесів розслаблення міокарду і підвищення його діастолічної жорсткості [9,28,30].

З метою більш чіткої інтерпретації доплерівських спектрів пропонуються нові методичні підходи, наприклад, використання холодової або ізометричної навантажувальних проб, або визначення діастолічного наповнення ЛШ у кольоровому М-модальному режимі і швидкостей руху стінки міокарда за допомогою кольорового тканинного доплерівського режиму [47]. 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 діастоли більш тісно, ніж розлади систоли, асоціюються з тяжкістю клінічного стану пацієнтів, ступенем зниження толерантності до навантажень, якістю життя. Динаміка діастолічних параметрів може служити критерієм ефективності лікування і маркером прогнозу хворих ХСН.

RoОГК забезпечує цінну інформацію щодо наявності та вираженості застійних явищ у легенях як при встановленні діагнозу СН, так і при динамічному спостереженні пацієнта. На початковому етапі інструментальної діагностики СН, RoОГК дає змогу виявити збільшення розмірів серця, яке одразу робить діагноз СН високоймовірним. Загальноприйнятим об'єктивним критерієм кардіомегалії є збільшення кардіоторакального індексу (відношення найбільшого поперечного розміру серця до найбільшого внутрішнього поперечного розміру грудної клітки) понад 50 %.

Водночас кардіоторакальний індекс менше 50 % повністю не виключає наявності СН, оскільки при деяких захворюваннях серця, остання може спостерігатися при нормальних або незначно збільшених його розмірах. Зазвичай, це стосується діастолічної СН[31].

Черезстравохідна ехокардіографія. При первинній діагностиці СН даний метод може бути застосований у випадках неадекватного трансторакального ультразвукового «вікна» (тяжка патологія легень, значне ожиріння, штучна вентиляція легень) – за неможливості виконання МРД серця. Основними мотивами для застосування черезстравохідної ЕхоКГ як додаткового інструментального методу є необхідність кращої візуалізації мітрального клапана або його протеза, підозра на ендокардит, необхідність виключення тромбозу вушка лівого передсердя, уточнення наявності дефекту міжпередсердної перегородки.

Тест з 6-ти хвилинною ходьбою (визначення максимальної дистанції, яку спроможний здолати пацієнт протягом 6 хвилин) може використовуватись у хворих з діагностованою ХСН з метою об'єктивізації динаміки їх клініко-функціонального стану на фоні тих чи інших лікувальних заходів.

1.5 Лікування хронічної діастолічної серцевої недостатності

Проблема патогенетичного лікування пацієнтів з діастолічною СН є «білою плямою» сучасної кардіології [15,26]. 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 КДТ ЛШ та легеневої гіпертензії, контроль за персистенцією рідини, об'ємом циркулюючої крові, ЧСС та рівнем АТ, 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 [5,53]. Останній експлуатує уявлення про те, що редукція ЧСС, оптимізація пасивно еластичних властивостей міокарду 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 систолічною СН, а дискусія про те, які препарати необхідно призначати в першу чергу, переведена в площину особистого досвіду лікаря [23].

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 [1,10,11,22, 27,32].

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. 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.

В даний час за наявності АГ у пацієнтів з ожирінням слід ґрунтуватися на рекомендації, розроблені для корекції метаболічного синдрому, в якому АГ - головна складова (рекомендації експертів Європейського товариства кардіологів 2007р.). При виборі антигіпертензивної терапії слід враховувати деякі аспекти: метаболічні ефекти препаратів - вплив на ліпіди, рівень глюкози і сечової кислоти (наявність у препаратів "метаболічної нейтральності"), органопротекторні властивості препаратів і необхідність більш частого використання комбінації препаратів. У даній ситуації перевагу слід віддавати препаратам, блокуючим основний механізм розвитку АГ при ожирінні - гіперактивність РААС[19]. Перш за все йдеться про інгібітори АПФ та блокатори АРА II [27, 33, 35]. При недостатньому контролі АГ рекомендується додавати тіазидний діуретик в низькій дозі або антагоніст кальцію (наприклад, амлодипін).

Щоразу з'являються нові дані про корисні ефекти блокади РААС при ожирінні, але незважаючи на очікувану ефективність інгібіторів АПФ при лікуванні хворих на АГ з ДД ЛШ, дані літератури суперечливі. Повідомлення про вплив АРА II на діастолічну функцію ЛШ при АГ також неоднозначні. В цілому, від АРА II слід очікувати певних переваг порівняно з інгібіторами АПФ у впливі на процеси інтерстичного ремоделювання [16,25,26]. Описаний зокрема, позитивний вплив кандесартану на діастолічну функцію ЛШ при АГ.

Дані літератури щодо впливу діуретиків на діастолічну функцію ЛШ серця малочисельні і також неоднозначні. Діуретики широко застосовуються при систолічній СН і 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[29]. 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[34].

У розвитку АГ у огрядних пацієнтів певне значення має збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. В експериментах також показано, що від внутрішньоклітинної концентрації кальцію залежить ліполітична властивість адипоцитів. Виявлено, що низькі концентрації внутрішньоклітинного кальцію стимулюють ліполіз в адипоцитах. Крім того, висловлюється думка, що одним з механізмів антиліполітичної 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 амлодипіном) у лікуванні АГ і інших ССЗ, асоційованих з ожирінням. Ряд авторів відмічають покращення діастолічної функції ЛШ серця при призначенні хворим на АГ нікардипіна, німодипіна, ісрадипіна, амлодипіна, фелодіпіна, манадіпіна. При цьому також є повідомлення, в яких заперечується позитивний вплив амлодипіну на характер трансмітрального кровотоку у хворих на АГ.

Очевидно, що за наявності ожиріння, ускладненого розвитком АГ, повинна працювати комбінація препаратів, спрямована як на корекцію АГ, так і дисліпідемії, що дозволить максимально знизити серцево-судинний ризик у огрядного пацієнта.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

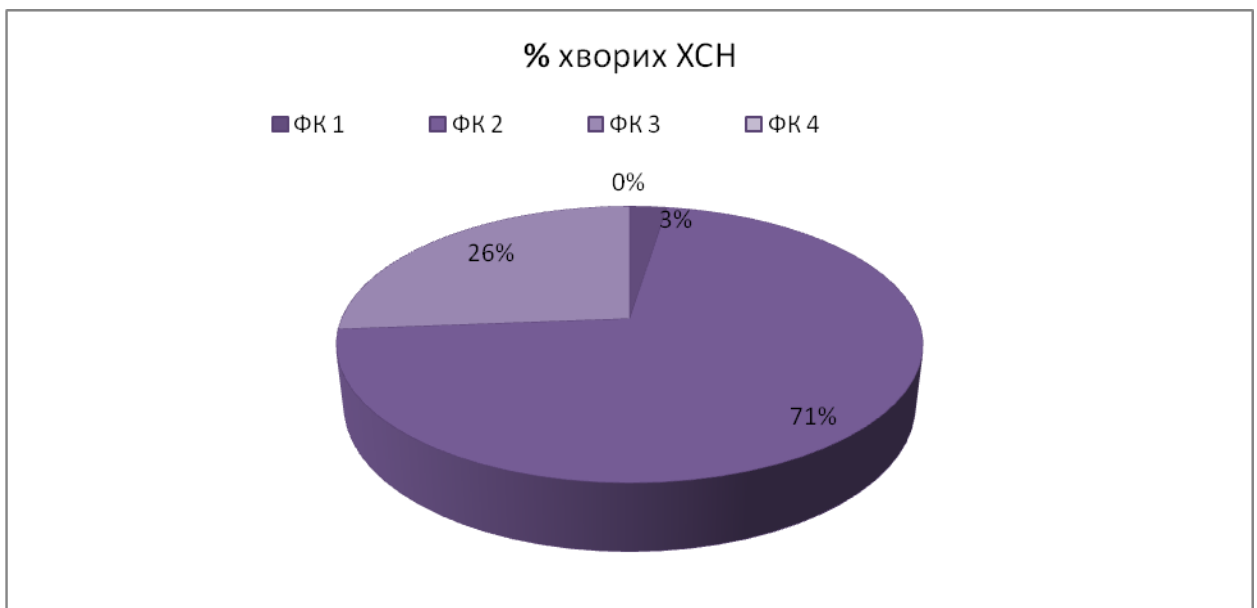
2.1 Матеріали та методи дослідження

Робота виконана у Сумському Державному Університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини (керівник – доцент кафедри сімейної медицини, кандидат медичних наук Деміхова Н.В.).

В умовах кардіологічного відділення Обласного клінічного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни м. Суми обстежено 122 хворих на АГ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю I-III ФК, у віці від 60 до 88 років (середній вік $72,84 \pm 0,56$ роки), серед них 76 чоловіків (62,3%) і 46 жінок (37,7%). З них до основної групи ввійшло 90 хворих на АГ з ожирінням. Групу порівняння склали 32 хворих на АГ без ожиріння. Контрольну групу склали 23 практично здорових осіб, середній вік яких склав $67,31 \pm 1,39$ років.

Функціональний клас (ФК) ХСН визначали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця NYHA (1964): I ФК ХСН був встановлений у 3 (2,46%) хворих, II ФК – у 87 (71,31%), III ФК - у 32 (26,23%), IV ФК – 0.

Розподіл досліджуваних хворих на функціональні класи СН



При визначенні ФК ХСН при включенні у дослідження, хворим також проводили тест 6-хвилинної ходьби: тих, хто пройшов від 426 до 550 м, віднесли до I ФК, від 301 до 425 м – до II ФК, від 250 до 300 м – до III ФК. В середньому хворі основної групи пройшли $405,7 \pm 53,3$ м, у групі порівняння - $415,5 \pm 69,2$ м ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих на АГ, ускладнену ХСН
основної групи та групи порівняння ($M \pm m$).

Основні характеристики	Основна група, n=90	Група порівняння, n=32
Стать (чоловіки)	62(68,89%)	14(43,75%)
	$\pm 4,91$	$\pm 8,91$
(жінки)	28(31,11%)	18(56,25%)
	$\pm 4,91$	$\pm 8,91$
Вік, роки	$72,84 \pm 0,56$	$74,31 \pm 0,61$
Тривалість захворювання на АГ	$16,1 \pm 2,4$	$17,8 \pm 3,1$
Тривалість захворювання на ІХС	$15,2 \pm 4,1$	$14,6 \pm 3,9$
Систолічний АТ, мм рт.ст.	162 ± 1	$152,5 \pm 3$
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	$98,5 \pm 1$	$86,5 \pm 2$
ФК ХСН: I	2 (2,22%)	1 (3,13%)
II	70 (77,78%)	17 (53,13%)
III	18 (20%)	14 (43,75%)

Примітка: різниця показників достовірна, $p < 0,001^*$, $p < 0,05^{**}$.

Пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження, з урахуванням скарг (вивчався характер та інтенсивність болю за грудиною та в ділянці серця, їх вираженість, іррадіація, тривалість, зв'язок з фізичним навантаженням, наявність та вираженість клінічних ознак недостатності кровообігу, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість артеріальної гіпертензії, сімейний анамнез, відомості про перенесені та супутні захворювання), об'єктивних та додаткових методів дослідження.

Дизайн дослідження складався із первинного обстеження, розподілу хворих на основну (90 хворих) та порівняльну (32 хворих) групи і повторного обстеження через 6 місяці.

Обов'язкові методи, що проводилися: біохімічне дослідження крові (функціональні проби печінки). Клініко-інструментальне обстеження включало: ЕКГ у спокої. Також всім пацієнтам був проведений тест 6-хвилинної ходи.

Дослідження ліпідного спектру крові, рівня АСТ, АЛТ, сечовини та сечової кислоти, креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 24iLQ PZ Cormay S.A., Польща. Холестерин, ЛПВЩ 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 глютамат дегідрогеназою, рівень сечової кислоти за допомогою ферментного колориметричного методу з уріказою та пероксидазою, рівні АЛТ та АСТ 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 КДО, КСО серця визначалася за формулою L. Teichholtz і співавт. [22] 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 (ІММЛШ). За рівень ГЛШ у нашому дослідженні був прийнятий критерій ІММ ЛШ, що перевищує 134 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок. 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).

Отримані цифрові показники оброблялися 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 М – 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 Стюдента (t).

2.2 Клінічна характеристика хворих

Діагноз встановлювався на основі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Первинно обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи хворих: з підвищеним ІМТ та ожирінням 1 ступеню, по 45 чоловік кожна.

Сформовані групи були зіставні за віком та статтю. Середній вік на момент первинного обстеження складав $51,5 \pm 6,54$ роки в хворих з підвищеним ІМТ та $50,5 \pm 6,27$ роки в групі хворих з ожирінням першого ступеня. В групі хворих з підвищеним ІМТ було 32 чоловіків, 13 жінок, в групі хворих з ожирінням 30 чоловіків і 15 жінок. При включенні в дослідження, групи хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням були сформовані таким чином, що достовірної різниці між рівнями АТ та ЧСС в обох групах не було. Показники АТ в групі хворих з підвищеним ІМТ складала: сАТ $165 \pm 3,64$ мм.рт.ст.; дАТ $100 \pm 3,17$ мм.рт.ст.; АТср $128,3 \pm 2,86$ мм.рт.ст., у групі хворих з ожирінням 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 підвищеним ІМТ		Хворі з ожирінням	
	N	%/ m	N	%/ m
1	2	3	4	5
Усього хворих	45	100	45	100

Чоловіків	32	71,11	30	66,67
Жінок	13	28,89	15	33,33
Середній вік	50,3	1,19	50,4	1,14
1 ФК ХСН	2	4,44	0	0
2 ФК ХСН	38	84,45	32	71,11
3 ФК ХСН	5	11,11	13	28,89
Середній зріст	176,3	0,97	168,8	1,60
Середня вага	72,4	0,83	84,3	1,96
ІМТ	27,3	0,17	32,6	0,52
ПІТ	1,9	0,02	2,0	0,03
ЧСС	69,9	0,79	71,9	0,74
сАТ	164,8	0,67	163,9	0,66
дАТ	102,6	0,58	103,9	0,55
АТср	128,7	0,52	128,5	0,36
Фактори ризику				
Тютюнопаління	17	37,78	15	33,33
Періодичне вживання алкоголю	14	31,11	15	33,33
Обтяжена спадковість	24	53,33	28	62,22

Підвищений рівень сечової кислоти	8	17,78	13	28,89
Особливості клінічних даних				
Загальна слабкість	21	46,67	23	51,11
Розлади сну	19	42,22	22	48,89
Головний біль	29	64,44	30	66,67
Головокружіння	24	53,33	26	57,78
Особливості стилю життя				
Регулярні заняття фізкультурою та спортом	6	13,33	4	8,89

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.

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 ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням

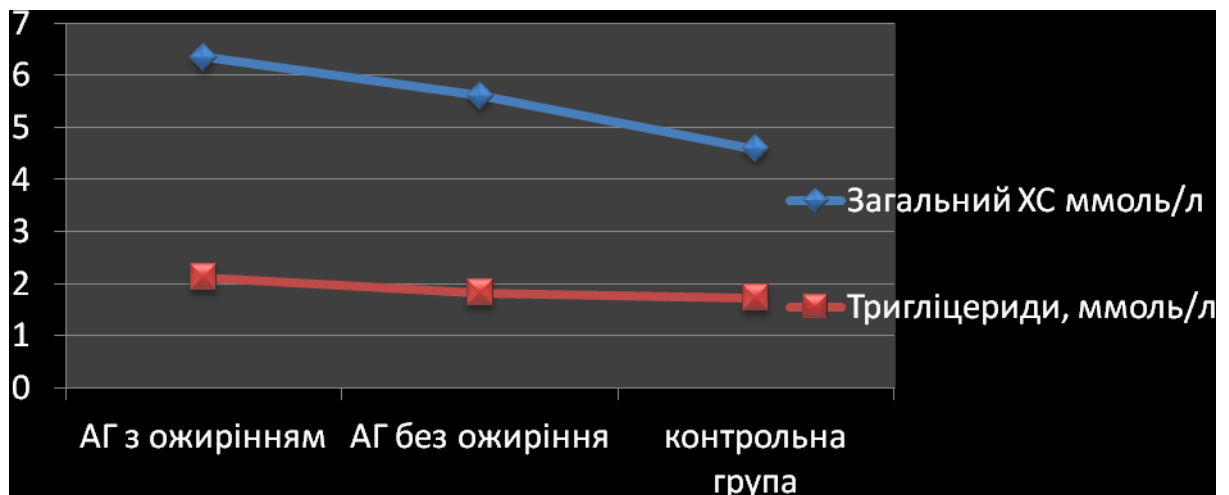
Одним з невід'ємних компонентів ожиріння є дисліпідемія, яка являється фактором розвитку ІХС. У наших хворих виявлені порушення ліпідного обміну (таблиця 4).

Таблиця 4

Показники ліпідного обміну хворих на АГ з ожирінням у порівнянні з групою без ожиріння та контролем (M±m)

Показник	АГ з ожирінням, n=90(основна група)	АГ без ожиріння, n=32 (група порівняння)	Контрольна група, n=23
Загальний ХС, ммоль/л	6,35±0,13*#	5,61±0,35#	4,58±0,37
Тригліцериди, ммоль/л	2,12±0,05#	1,82±0,17	1,73±0,19

Примітка: різниця показників статистично достовірна з групою порівняння* та контролем#, $p < 0,05$.



При вивченні показників жирового обміну в пацієнтів з АГ та ожирінням виявлено достовірне підвищення вмісту загального ХС у 1,13 разів порівняно з хворими без метаболічних порушень ($6,35 \pm 0,13$ порівняно з $5,61 \pm 0,35$ ммоль/л, $p < 0,05$); рівень ТГ був також підвищений, але різниця недостовірною ($2,12 \pm 0,05$ порівняно з $1,82 \pm 0,17$ ммоль/л, $p > 0,05$). Разом з тим показники загального ХС та ТГ залишалися достовірно збільшеними порівняно з контролем відповідно у 1,38 разів ($6,35 \pm 0,13$ порівняно з $4,58 \pm 0,37$ ммоль/л, $p < 0,05$) та у 1,22 разів ($2,12 \pm 0,05$ порівняно з $1,73 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Показники АТ в групі хворих з ожирінням достовірно не відрізнялися та скаладали: АТс $164,8 \pm 3,64$ мм.рт.ст.; АТд $102,6 \pm 3,17$ мм.рт.ст.; АТср $128,7 \pm 2,86$ мм.рт.ст., у групі хворих з нормальним ІМТ відповідно $163,9 \pm 3,64$; $103,9 \pm 3,07$; $128,5 \pm 1,95$ мм.рт.ст (табл. 5).

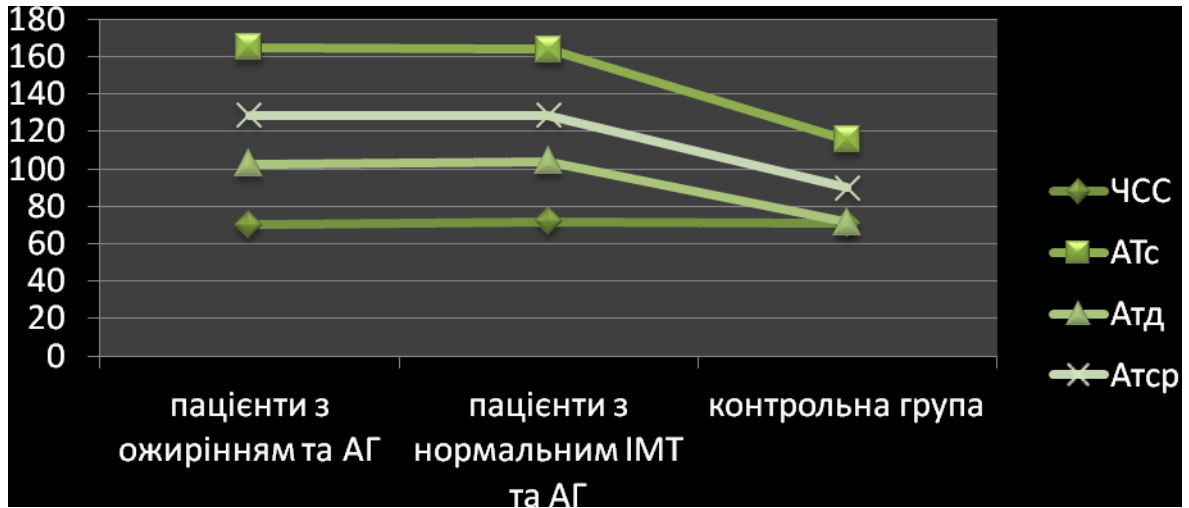
Таблиця 5

Показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у пацієнтів основної, контрольної та групи порівняння

Показник	Пацієнти з ожирінням та АГ, n=90		Пацієнти з нормальним ІМТ та АГ, n=32		P	Контрольна група n=23		P*
	М	М	М	М		М	М	
ЧСС	69,9	0,79	71,87	0,74	> 0,05	70,8	0,95	> 0,05
АТс	164,8	0,67	163,9	0,66	> 0,05	115,7	1,07	≤ 0,001
АТд	102,6	0,58	103,9	0,55	> 0,05	71,3	0,59	≤

								0,001
АТср	128,7	0,52	128,5	0,36	> 0,05	90,0	0,42	≤ 0,001

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



Пацієнти першої 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 ожирінням (табл. 6).

Таблиця 6

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

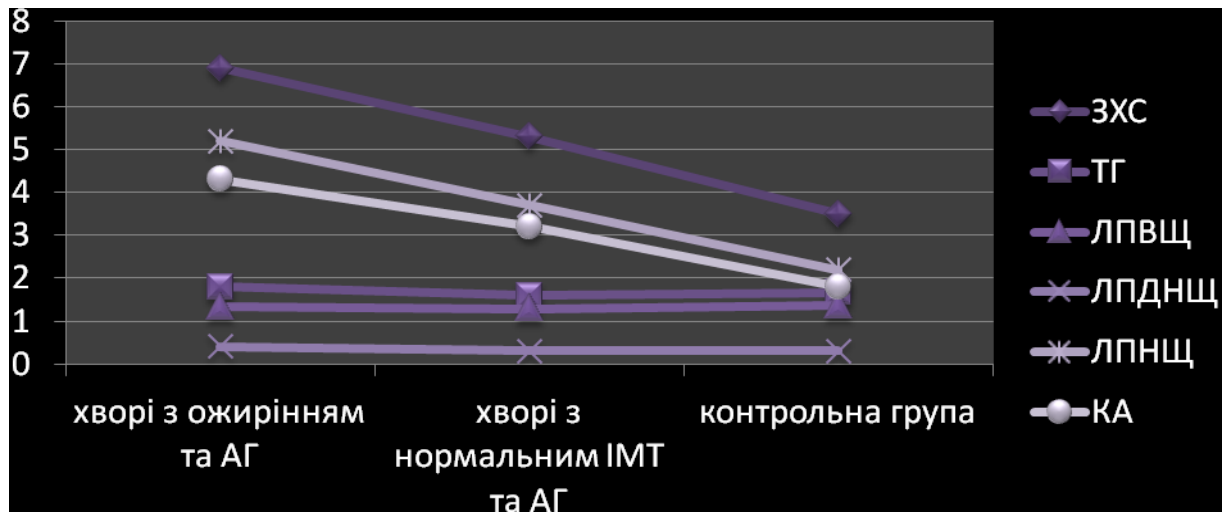
	Пацієнти з ожирінням та АГ, n=90	Пацієнти з нормальним ІМТ та АГ,	Р	Контрольна група	Р*

Показник	n=32							
	М	М	М	М		М	М	
ЗХС	6,9	0,24	5,3	0,10	\leq 0,001	3,86	0,20	\leq 0,001
ТГ	1,8	0,08	1,6	0,09	$> 0,05$	1,67	0,20	$\leq 0,05$
ЛПВЩ	1,33	0,031	1,28	0,022	$> 0,05$	1,36	0,034	$\leq 0,05$
ЛПДНЩ	0,4	0,02	0,3	0,01**	\leq 0,001	0,3	0,04	\leq 0,001
ЛПНЩ	5,2	0,24	3,7	0,10	\leq 0,001	2,2	0,19	\leq 0,001
КА	4,3	0,22	3,2	0,09	\leq 0,001	1,8	0,14	\leq 0,001

Примітки:

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

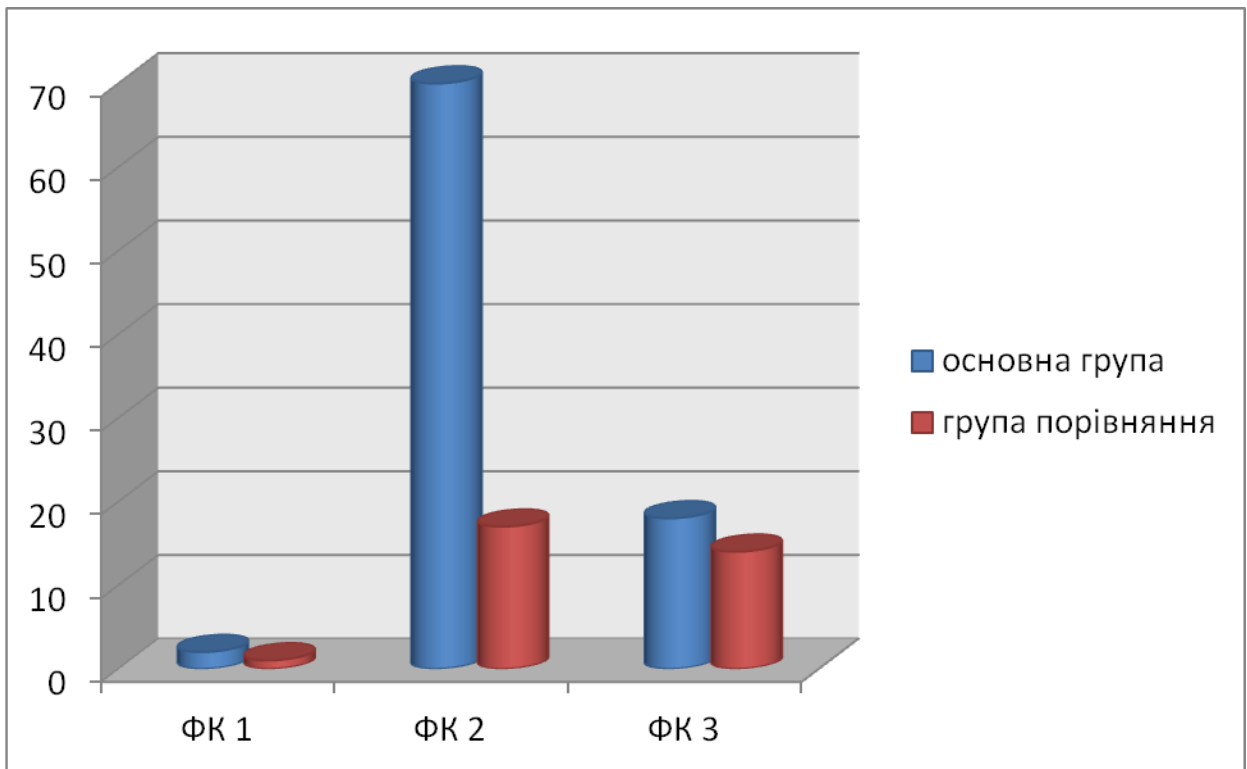
** - відсутня достовірність різниці між показниками пацієнтів обстежуваних груп та контрольної групи



При проведенні тесту 6-хвилинної ходи, розподіл пацієнтів за ФК ХСН відбувся наступним чином: у групі з ожирінням та АГ 2 хворих було віднесено до 1 ФК, 70 до 2 ФК та 18 до 3 ФК. В групі пацієнтів з нормальним ІМТ та АГ відповідно: 1ФК дистанцію пройшов 1 хворий, 2 ФК 17 хворих та 3 ФК 14 (табл. 7).

Таблиця 7

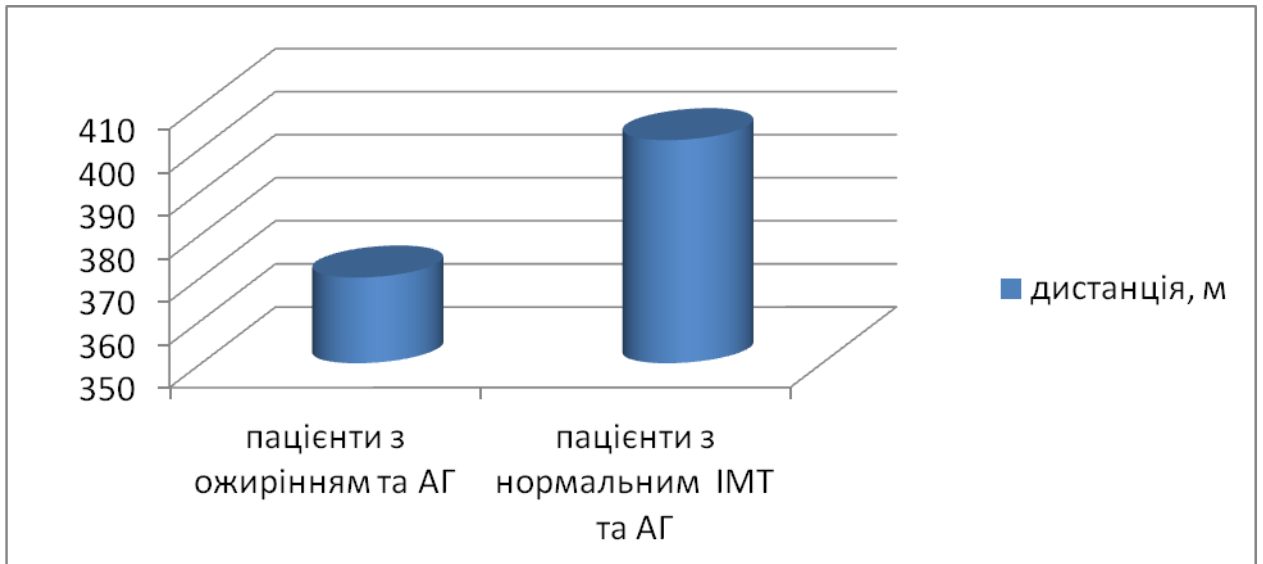
Класи СН	Пацієнти з ожирінням та АГ, n= 90	Пацієнти з нормальним ІМТ та АГ, n=32
ФК 1	2(2,22%)	1(3,125%)
ФК 2	70(77,78%)	17(53,125%)
ФК 3	18(20%)	14(43,75%)



Таблиця 8

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

Показник	Пацієнти з ожирінням та АГ, n=90		Пацієнти з нормальним ІМТ та АГ, n=32		P
	M	M	M	M	
Дистанція, м	369,9	8,89	401,8	9,53	<0,05



При порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ і 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(таб.9).

Таблиця 9

Особливості морфофункціонального стану міокарду у пацієнтів основної, порівняльної та контрольної груп

Показник	Пацієнти з ожирінням та АГ, n=90		Пацієнти з нормальним ІМТ та АГ, n=32		Контрольна група, n=23	
	М	m	М	М	М	М
1	2	3	4	5	6	7
ЛП	3,7	0,03 ^{###}	3,7	0,02 ^{###}	3,5	0,05
МШПд	1,22	0,012 ^{*#}	1,15	0,008 [#]	0,9	0,01
КДР	5,2	0,04 ^{*###}	4,8	0,03 ^{###}	4,8	0,04
ЗСд	1,22	0,008 ^{*#}	1,15	0,012 [#]	0,97	0,01
КСР	3,1	0,04 ^{*###}	2,9	0,04 ^{###}	2,9	0,03
КДО	130,5	2,08 ^{*##}	109,3	1,63 ^{##}	106,3	2,08
КСО	38,8	1,19 ^{*##}	32,8	1,14 ^{##}	32,5	0,86
ЕФ,%	70,3	4,78 ^{##}	70,1	0,81 ^{##}	69,4	0,72
I ВТС	0,47	0,003 [#]	0,48	0,001 [#]	0,36	0,00
ММ	190,9	2,42 ^{*#}	164,5	1,18 [#]	115,0	1,89
ІММ	98,5	1,58 ^{*#}	87,5	0,98 [#]	65,1	1,07

E	41,87	0,55* [#]	44,6	0,58 [#]	82,27	1,98
A	73,47	1,18*** [#]	69,39	1,22 [#]	59,35	1,17
E/A	0,57	0,01* [#]	0,72	0,03 [#]	1,39	0,02
DT	267,5	2,59* [#]	240,47	4,15 [#]	179,47	2,86
IVRT	131,23	1,84* [#]	118,6	2,27 [#]	82,87	2,66
S	9,72	0,20	9,51	0,14 [#]	10,22	0,46
E	8,7	0,20*** [#]	9,56	0,24 [#]	12,11	0,51
A	11,77	0,14 [#]	11,73	0,14 [#]	8,56	0,36
e/a	0,75	0,02*** [#]	0,82	0,02 [#]	1,42	0,03
E/e	4,86	0,10 [#]	4,76	0,14 [#]	7,01	0,39

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 $p < 0,05$

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.

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 ($r=-0,59$, $p<0,001$). 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 ізвольюмічної 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 (пік е) та ІМТ ($r=0,47$, $p<0,01$). Збільшення ІМТ достовірно корелювало з показниками структурно-геометричного ремоделювання 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. 10).

Таблиця 10

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

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 E	-0,59	0,00
ІМТ та E/A	-0,45	0,01
ІМТ та DT	0,46	0,01
ІМТ та IVRT	0,39	0,01
ІМТ та E/e	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 [18] 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. 11).

Таблиця 11

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

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

3.2. Корекція порушень морфо-функціонального стану лівого шлуночка та показників ліпідного обміну у хворих на хронічну діастолічну серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію з ожирінням

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 КДТ 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.

Для лікування ХСН у наших пацієнтів ми використали блокатор рецепторів ангіотензину II кандесартан в комбінації з тіазидним діуретиком індапамідом в одній групі, а в іншій групі з антагоністом Са, похідним дигідропіридина амлодипіном. Середня доза призначеного в обох групах

кандесартану 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=45		Лікування 2, n=45		P
	M	M	M	M	
Кондесартан	8	4,64	8	4,64	> 0,05
Індапамід	1,5	0	–	–	–
Амлодипін	–	–	4,75	0,139	–

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. 13). Кращі результати ліпідознижуючої терапії були отримані при застосуванні метаболічно нейтральних амлодипіну і кондесартану. В групі, де хворі приймали індапамід і кондесартан позитивний ефект ліпідознижуючої терапії був менш виражений. Оскільки пацієнти обох груп приймали однаково дозу аторвастатину, отримані результати можна пояснити наявністю певного впливу призначеної антигіпертензивної терапії на ліпідний обмін.

Таблиця 13

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

По-к	Лікування 1, хворі з підвищеним ІМТ та АГ, n=45				P	Лікування 2, хворі з ожирінням та АГ, n=45				P
	М	m	М	М		М	М	М	М	
ЗХС	5,8	0,79	4,7	0,51	$\leq 0,001$	5,88	1,66	4,2	1,28	$\leq 0,001$
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	$> 0,05$
ЛПДЩ	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	$\leq 0,001$	4,29	1,58	2,78	1,21	$\leq 0,001$
КА	3,34	0,77	2,60	0,52	$\leq 0,001$	3,69	1,29	2,58	0,98	$\leq 0,001$

Таблиця 14

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

Показник	Лікування 1, n=45		Лікування 2, n=45		P
	М	М	М	М	
%dЗХС	-18,2	0,96	-23,3	1,06	≤ 0,001
%dЗТГ	-9,2	0,73	-12,0	0,35	≤ 0,01
%dЛПВЩ	0,9	0,07	1,4	0,08	≤ 0,001
%dЛПДНЩ	-9,2	0,73	-12,0	0,35	≤ 0,01
%dЛПНЩ	-24,9	1,22	-31,4	1,45	≤ 0,01
%dКА	-24,5	1,11	-30,9	1,30	≤ 0,001

При аналізі динаміки ехокардіографічних показників, виявлено, що в першій групі позитивна динаміка морфофункціонального стану міокарду була більш вираженою, ніж в другій групі (табл. 15).

Таблиця 15

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

	Лікування 1, хворі з підвищеним ІМТ та АГ, n=45	Лікування 2, хворі з ожирінням та АГ, n=45

Пок-к	M*	M	M	M	M*	M	M	M
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛП	3,8	0,02	3,5	0,02***	3,7	0,18	3,6	0,18###
МШПд	1,16	0,01	1,12	0,01**	1,2	0,05	1,19	0,009##
КДР	5	0,04	4,6	0,03**	5,1	0,06	4,7	0,05*##
ЗСд	1,16	0,01	1,13	0,01***	1,21	0,01	1,18	0,009#
КСР	3,0	0,04	2,6	0,03*	3,1	0,05	2,8	0,05*#
КДО	117,8	1,99	98,79	1,23*	128,05	3,24	103,1	2,27*#
КСО	34,7	1,13	25,65	0,75*	37,07	1,41	28,98	1,165*#
ЕF,%	70,6	0,74	74,0	0,75*	69,7	0,80	71,8	1,03
I BTC	0,47	0,001	0,49	0,001*	0,48	0,001	0,5	0,01
MM	172,1	2,11	155,6	1,33*	183,4	3,55	167,1	2,67*#
IMM	90,2	1,43	81,6	1,18*	95,8	1,72	87,4	1,39*#
E	43,6	0,057	65,2	1,18*	42,9	0,64	55	0,76*#
A	71,3	1,29	59,6	1,43*	71,55	1,23	67	1,7***##
E/A	0,61	0,01	1,1	0,03*	0,7	0,03	0,86	0,03*#
DT	253,6	3,86	215,5	4,55*	254,5	4,65	212,5	5,02*#
IVRT	119,5	2,24	99,2	2,34*	130,3	2,07	115,4	2,06*#
S	9,8	0,18	10,1	0,18***	9,46	0,17	10,1	0,15***###
E	10,1	0,13	11,3	0,15*	8,2	0,16	9,7	0,15*#

A	11,7	0,13	12,3	0,11*	11,9	0,15	12	0,20
e/a	0,86	0,014	0,92	0,01**	0,70	0,02	0,82	0,021*##
E/e	4,4	0,08	5,82	0,14*	5,26	0,10	5,75	0,124**#

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 $p < 0,05$

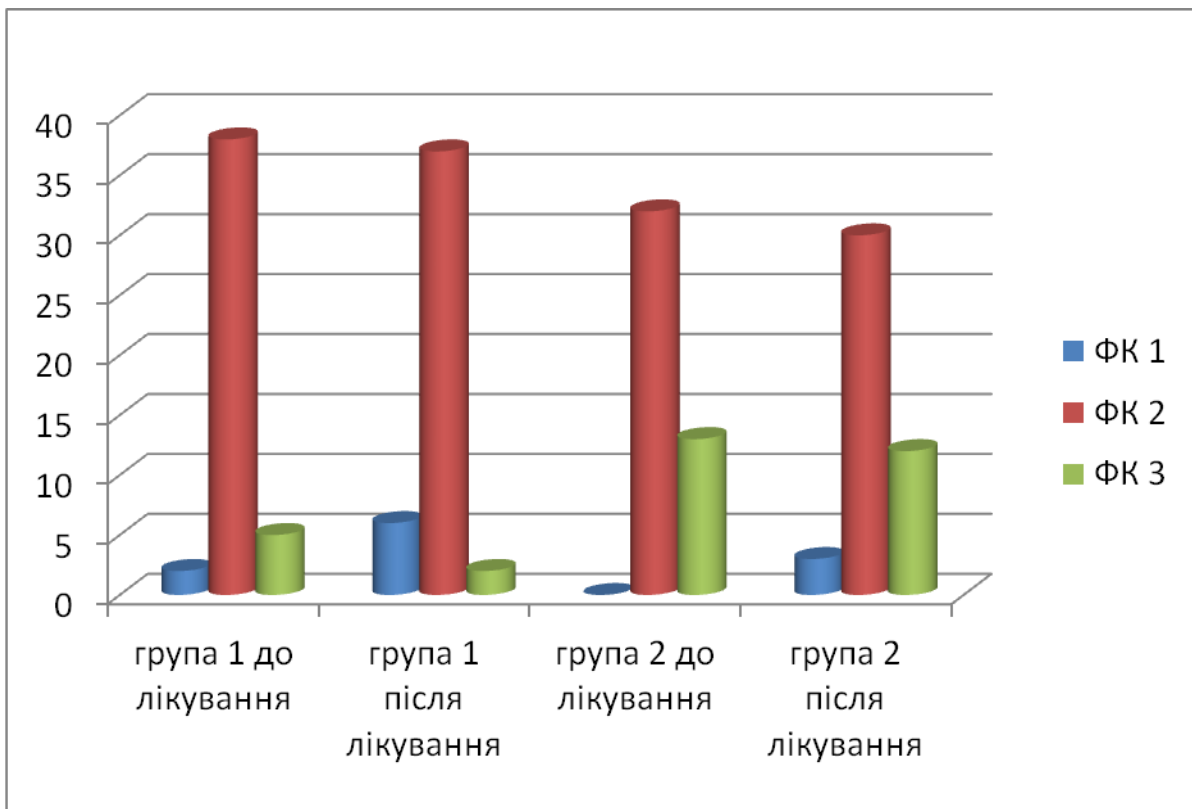
Після 6 місяців терапії у 7 хворих першої групи підвищився функціональний клас ХСН. В другій групі ФК ХСН підвищився у чотирьох хворих (табл. 16).

Таблиця 16

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

	Група 1, хворі з підвищеним ІМТ та АГ, n=45	Група 2, хворі з ожирінням та АГ, n=45
--	---	--

	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФК 1	2(4,44%)	6(13,33%)	0(0%)	3(6,67%)
ФК 2	38(84,45%)	37(82,22%)	32(71,11%)	30(66,67%)
ФК 3	5(11,11%)	2(4,44%)	13(28,89%)	12(26,67%)



РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Діастолічна серцева недостатність є розповсюдженим захворюванням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що має несприятливий прогноз подальшого перебігу хвороби.

Ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі обов'язково включає розвиток фіброзу міокарда, що супроводжується ДД, яка 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. В 70-90% випадків при АГ реєструється гіпертрофічний тип наповнення ЛШ серця, псевдонормальний 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 свідчать про те, що збільшення маси лівого шлуночка при ожирінні спостерігається незалежно від рівня АГ і інших гемодинамічних факторів. В наш час існує єдина точка зору на пряму залежність між ІМТ і ІММЛШ. Чіткий позитивний кореляційний зв'язок у осіб з надлишковою масою тіла і нормальним рівнем АГ виявлена в дослідженні J. Gottdinier і співавторів. В дослідженні A. Avignon і співавторів також вдалося виявити залежність між ІММЛШ та гемодинамічним навантаженням, в тому числі рівнем систолічного АГ, але при цьому був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ ($r=0,61$; $p=0,001$) у жінок з ожирінням.

Ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард. Аналіз представлених публікацій про вплив ожиріння на структурно-функціональні зміни міокарду дає можливість виділити наступні механізми: підвищення маси міокарду 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, що 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 ФВ. В цілому зміни міокарда при ожирінні дозволяють пояснити підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності незалежно від наявності артеріальної гіпертензії.

В нашому дослідженні отримані дані, що співвідносяться з результатами клінічних та епідеміологічних досліджень, в яких вивчалися взаємозв'язки між підвищенням ІМТ та ремоделюванням 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, достовірно 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 e) та співвідношення піку e до піку a 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 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) 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 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 ремоделювання 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). При проведенні кореляційного аналізу, також було показано, що збільшення ІМТ тісно корелює зі зниженням показників тесту 6-хвилинної ходи ($r=-0,53$, $p<0,005$).

Встановлена в нашому дослідженні наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків між ІМТ і ехокардіографічними показниками у пацієнтів з АГ і ожирінням свідчить про вплив ожиріння на розвиток структурно-функціональної перебудови маси міокарду лівого шлуночка і погіршення його діастолічної функції. Отримані нами дані свідчать про те, що наявність підвищеної маси тіла і ожиріння сприяють погіршенню діастолічної функції і процесів структурно-геометричного ремоделювання міокарду.

Порівняння ефективності АРА II і інших препаратів проводилося в 5 дослідженнях. В дослідженні LIFE у більш ніж 9000 хворих на артеріальну гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка за даними електрокардіографії в середньому артеріальний тиск знизився в однаковому ступені в групах де проводилося лікування лозартаном і в групах де проводилося лікування атенололом. Майже 5 років періоду наступного спостереження у пацієнтів, що приймали лозартан показали достовірне (на 13%) зниження серцево-судинних подій (первинна кінцева точка) та на 25% більше зниження кількості інсультів, ніж в групах атенололу. Достовірне скорочення не фатальних інсультів також відмічалось в дослідженні SCOPE, де в групі кандесартана артеріальний тиск знизився більше, ніж в групі плацебо зі стандартним лікуванням [50]. В дослідженні MOSES, яке включало в себе 1500 хворих артеріальною гіпертензією з попередньою цереброваскулярною подією було показано меншу частоту виникнення серцево-судинних подій в групі епросартану, ніж в групі нітрендипіну. 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. [50].

За результатами дослідження LIVE (Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide versus Enalapril, n = 505, тривалість лікування 12 міс.) у хворих з м'якою і помірною АГ верифіковані при ехокардіографії ГЛШ при порівняному 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). 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. Не погана 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. 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 ССЗ знижується на 14%, загальна смертність - на 14 %, серцево-судинна смертність - на 18%.

Підтвердженням позитивної динаміки ехокардіографічних показників є поліпшення клінічного стану пацієнтів та покращення результатів тесту 6-хвилинної ходи, як динамічного показника функціонального стану хворих [26]. 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.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на АГ з ожирінням спостерігаються більш виражені порушення морфо-функціонального стану серця та діастолічної дисфункції.
2. Доведено значущість кореляційних взаємозв'язків між підвищенням ІМТ та погіршенням діастолічної функції ЛШ, його морфо-функціонального стану, більш значущими порушеннями ліпідного обміну.
3. Доведено більш виражену позитивну динаміку розмірів порожнин серця і показників діастолічної функції ЛШ при включенні до схеми лікування кандесартану та індапаміда і більш виражений вплив на рівень АТ при використанні амлодипіна та кандесартану.
4. Для корекції морфо-функціонального стану та показників діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ з ожирінням доцільно застосовувати в перспективі комбінацію кандесартану та індапаміду, що супроводжується зниженням серцево-судинного ризику, що в свою чергу потребує подальшого вивчення.

Практичні рекомендації

Для корекції морфо-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням доцільно застосовувати комбінацію АРА II кандесартану 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 науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми 2013, 2014).

Опубліковано тези:

Демихова Н. В., Мелеховец О.К., Подорога Е. И., Винниченко Л. Б., Вецко О. Б. Метаболическая терапия диабетической автономной нейропатии сердца // Бюллетень ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 19-20. Материалы конфер. "Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии"

Демихова Н.В., Старкив Е. И., Бердюгова Н.С., Вецко О. Б. Коррекция дисфункции левого желудочка при артериальной гипертензии у больных пожилого возраста // Конференція Сум ДУ. - 10-12 квітня 2013. - С.286-287.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизова А.Г. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка ./ Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность № 1 2011
2. Александрова Е .Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца : возрастные и гендерные аспекты. КАРДИОЛОГИЯ №7 2013 с.40-44
3. 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.
4. 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.
5. Ватутин Н. Т. Обучение самоконтролю и самопомощи в лечении хронической сердечной недостаточности (обзор литературы и собственные данные)/ Калинкина Н. В., Ещенко Е. В., Христиненко М. А. Сердечная недостаточность №5 2013
6. Воронков ЛГ. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS Серцева недостатність. 2012;1:8-13.
7. 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.

8. 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
9. 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
- 10.Е.М. Озова . Влияние карведилола и метопролола СR на эластические свойства сосудистой стенки и показатели воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза при раздельном и сочетанном применении с аторвастатином./ Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев. КАРДИОЛОГИЯ№ 4 2011 с.39-46
- 11.Канорский С. Г.Оценка эффективности метопролола сукцината у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса. /Трегубов В. Г., Рутенко С. В., Покровский В. М. Сердечная недостаточность № 3 2012
- 12.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.
- 13.Коваленко ВН., Воронков ЛГ. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности. Eurasian Heart Journal.2012;1:49-56.
- 14.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.

15. 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.
16. Кочуева М.Н. Ремоделирование сердца у больных саркоидозом с диастолической сердечной недостаточностью / М.Н. Кочуева, Н.А. Алексеенко, А.В. Линская // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 3. – С 83-86.
17. Кочуева М.Н. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.И. Кочуев, А.П. Браславская // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 3(48). – С 88-92.
18. 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
19. Кузьмин О. Б. Клиническая эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью с нарушенной функцией почек / Белянин В. В., Пугаева М. О. Сердечная недостаточность №5 2013
20. Лазарев П.В. Прогноз больничной летальности у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности./ Александрия Л.Г., Шаваров А.А. КАРДИОЛОГИЯ №2 2013 с. 19-24
21. Ларина В .Н. Прогностическое значение индекса производительности миокарда левого желудочка сердца у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью ./ Барт Б.Я., Дергунова Е .Н., Алёхин М .Н.// КАРДИОЛОГИЯ №11 2013 с.37-44
22. 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
- 23.Мареев Ю. В. Место ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью./Сердечная недостаточность . № 5 2011
- 24.Минеева Е.Е. Гемодинамические особенности формирования артериальной гипертонии у мужчин / Е.Е. Минеева, Т. А. Гвозденко // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 1. – С. 19-23.
- 25.Напалков Д. А. Эффективность и переносимость рамиприла у пациентов с АГ и ХСН./Жиленко А. В. Сердечная недостаточность. № 5 2011
- 26.Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр)/ Сердечная недостаточность № 7 2013
- 27.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
- 28.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.
- 29.Овчинников А. Г. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и давление наполнения ЛЖ у больных компенсированной сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса и высоким давлением наполнения ЛЖ. /Азизова А. Г., Масенко В. П., Шаталина Л. С., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность № 6 2012

30. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 4. С. 221–236.
31. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012)/ Воронков Л.Г., Багрій А. Е., Дзяк Г.В., Дядик О. І.(Асоціація кардіологів України.Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності)/ Київ 2012
32. 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.
33. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность/ Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Здоров'я України. – 2009. –№ 1. – С. 47-54.
34. Стаценко М.Е. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом / М.Е. Стаценко, Т.Г. Щербакова, А.О. Осипова // Український медичний часопис. — 2008. — № 2(64), III–IV. — С. 128.
35. 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.
36. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры./ КАРДИОЛОГИЯ №3 2012 с. 53-64
37. Хроническая сердечная недостаточность / [Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др.] — М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. — 336 с.: ил.
38. Цыпленкова В .Г. Гистологические и ультраструктурные характеристики миокарда при сердечной недостаточности. КАРДИОЛОГИЯ №9 2013 с.52-55
39. Шилов А.М. Хроническая сердечная недостаточность — особенности лечения./ Дулаева М.С. КАРДИОЛОГИЯ №9 2011 с.29-34

40. Штегман О. А., Проблема диагностики хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике / Петрова М. М., Поликарпов Л. С., Вырва П. В. Сердечная недостаточность № 5 2013
41. 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.
42. 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].
43. 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].
44. Chatterjee K. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. / K. Chatterjee, B. Massie // J. Card. Fail.– 2007. – №13(7). – P. 569–576.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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
51. 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.
52. 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.
53. 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).
54. Jolobe O.M. Curriculum in cardiology: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure / O.M. Jolobe // *Am. Heart J.* – 2007. – № 153. – 189–200.
55. Kitzman D.W. Diastolic heart failure in the elderly. / D.W. Kitzman, K.R. Daniel // *Heart Fail. Clin.* – 2007. – № 3(4). – P. 437–453.
56. Koliaş T.J. Diastolic dysfunction and heart failure. / T.J. Koliaş // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 50(1). – P. 79.

57. 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.
58. 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.
59. 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].
60. 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.
61. 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].
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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.
66. 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].
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.