

## АНОТАЦІЯ

*Соколова М.В.* Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікуванні гіпертонічної хвороби у жінок в стані постменопаузи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики патологічних змін міокарда лівих камер серця та оптимізації лікування жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи з урахуванням показників деформації міокарда.

Для досягнення поставленої мети до відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 100 жінок з гіпертонічною хворобою (ГХ) I-II стадії в стані фізіологічної або хірургічної постменопаузи, які утворили основну групу (середній вік склав  $57,7 \pm 4,3$  років), та 26 нормотензивних жінок із фізіологічною менопаузою групи контролю (середній вік  $56,2 \pm 3,5$  років,  $p > 0,05$ ). Всім учасникам дослідження проведено загальноклінічне обстеження, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), дуплексне сканування каротидних артерій, стандартну трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію, а також лабораторне визначення основних біохімічних параметрів, маркерів кардіального ремоделювання - кардіотрофіну-1 (КТ-1) і ST2, та жіночих репродуктивних гормонів.

За результатами стандартної трансторакальної ехокардіографії пацієнтки основної групи мали достовірно більшу товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) на 23,4% ( $p < 0,01$ ), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) на 16,27% ( $p < 0,01$ ) та індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), більший на 17,78% ( $p < 0,01$ ). Патологічне значення відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ понад 0,42

спостерігалось у достовірно більшої частини хворих на ГХ, ніж серед жінок контрольної групи: у 71% і 38,5% осіб відповідно ( $\chi^2=20,53$ ;  $p<0,0001$ ). Як наслідок, у пацієток з ГХ в стані постменопаузи достовірно частіше спостерігались несприятливі концентричні типи ремоделювання ЛШ, ніж у практично здорових осіб: у 71% та 38,5% відповідно ( $\chi^2=9,52$ ;  $p<0,01$ ). Тривале підвищення АТ сприяло розвитку дилатації лівого передсердя (ЛП) у 47% хворих основної групи, в той час як всі жінки групи контролю мали лінійні та об'ємні параметри ЛП в межах норми.

Аналіз деформаційних властивостей лівих камер серця виявив достовірне зниження у пацієток з ГХ глобального поздовжнього стрейну (ГПС) ЛШ на 9,5% ( $p<0,01$ ) та пошарового ГПС - ендокардіального шару (endo) на 11% ( $p<0,01$ ), середнього шару (mid) - на 10,7% ( $p<0,05$ ) та епікардіального шару (epi) - на 7,1% ( $p<0,01$ ). Поздовжній стрейн (ПС) ЛП в резервуарну фазу був меншим на 25,5% ( $p<0,001$ ), а ГПС ЛП - на 19,9% ( $p<0,01$ ).

У хворих жінок з ГХ ще до розвитку гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та дилатації ЛП спостерігалось зниження ГПС ЛШ на 9,5% ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ endo - на 10,5% ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ mid - на 10,7% ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ epi - на 9,6% ( $p<0,01$ ), ПС ЛП у резервуарну фазу - на 23,3% ( $p<0,01$ ), ГПС ЛП - на 12,2% ( $p<0,01$ ).

Наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи достовірно впливала на показники діастолічної функції ЛШ: у пацієток основної групи спостерігалось достовірне ( $p<0,01$ ) зниження співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків наповнення ЛШ (E/A), швидкості руху септальної (e' sept) і латеральної (e' lat) частини фіброзного кільця мітрального клапана, збільшення ізоволюметричної релаксації ЛШ (IVRT) та співвідношення E/e'.

При використанні алгоритму Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації (EACVI) 2016 р. діастолічна дисфункція ЛШ (ДДЛШ) діагностувалася достовірно у меншій кількості осіб: у 7% проти 31 % ( $p<0,0001$ ) при оцінці ДФЛШ за критеріями Американського товариства ехокардіографії (ASE) 2009 р. Невизначений результат ДФЛШ визначався у

достовірно більшої частки пацієток з ГХ: у 52% проти 31 % ( $p < 0,0001$ ), при оцінці попереднім алгоритмом ( $p < 0,0001$ ).

Аналіз деформації лівих камер серця жінок з ГХ в постменопаузі виявив достовірне зниження ГПС ЛП у пацієток з невизначеним результатом ДФЛШ на 11,6% ( $p < 0,05$ ), в осіб з ДДЛШ – на 16,9% ( $p < 0,05$ ), порівняно з пацієтками з нормальною ДФЛШ.

За результатами ROC-аналізу визначена предиктивна цінність індексу жорсткості ЛП (співвідношення  $E/e'$  до ГПС ЛП) як додаткового маркера ДДЛШ при неінформативному результаті за алгоритмом 2016 р. з пороговим значенням  $> 0,38$  (площа під кривою  $0,814 \pm 0,0926$ ; 95 % довірчий інтервал  $0,720-0,887$ ; чутливість 80,0%; специфічність 73,9 %;  $p < 0,01$ ). Проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз встановив зниження ГПС ЛП  $\leq 17,5\%$  та підвищення рівня сечової кислоти  $> 388$  ммоль/л предикторами патологічного підвищення індексу жорсткості ЛП.

Наявність хірургічної менопаузи у пацієток з ГХ асоціювалась з більш частим розвитком порушень ліпідного та пуринового обмінів (у 94,44%), порівняно з хворими на ГХ жінками в стані фізіологічної менопаузи (у 76,56%) ( $\chi^2=5,22$ ;  $p < 0,05$ ), а також більш значним потовщенням МШП на 6,2% ( $< 0,01$ ) та ЗСЛШ на 6,1% ( $< 0,01$ ). У пацієток з ГХ та пангістеректомією в анамнезі зареєстрований більший відсоток концентричних типів ремоделювання ЛШ – у 93,33%, ніж у хворих на ГХ в стані фізіологічної менопаузи - 64,06% ( $\chi^2=4,16$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієток із природньою менопаузою достовірно частіше реєструвалась нормальна геометрія ЛШ: у 28,1% проти 8,3% у жінок з ГХ та штучною менопаузою ( $\chi^2=5,44$ ;  $p < 0,05$ ). Тип менопаузи достовірно не впливав на показники ДФЛШ та на деформаційні властивості лівих камер серця.

Концентрації маркерів кардіоваскулярного ремоделювання КТ-1 та ST2 в когорті жінок з ГХ в стані постменопаузи склали 12,03 (9,4; 16,8) пг/мл і 25,2 (17,7; 29,5) нг/мл та достовірно не відрізнялись від рівня КТ-1 та ST2 у нормотензивних жінок групи контролю – 12,7 (8,7; 18,06) ( $p > 0,05$ ) пг/мл і 25,4(15,4; 30,4) нг/мл ( $p > 0,05$ ). При проведенні кореляційного аналізу

встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 та ST2 ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП у резервуарну фазу ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ) та від'ємні зв'язки з глюкозою ( $r= -0,23$ ;  $p<0,05$ ), сечовою кислотою ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП у скорочувальну фазу ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ); позитивний зв'язок між ST2 та офісним ДАТ ( $r=+0,17$ ;  $p<0,05$ ); негативні зв'язки з індексом об'єму ЛП ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) та ТЗСЛШ ( $r= -0,24$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією маркерів із параметрами ДМАТ. Наявність ГХ у когорті постменопаузальних жінок асоціювалась із достовірним зниженням рівня тестостерону на 39,6% ( $p<0,05$ ) без залежності від типу менопаузи.

Наявність третього ступеня підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ сприяли достовірному зниженню поздовжньої деформації ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи на 4,5% ( $p<0,05$ ), 4,1% ( $p<0,05$ ) та 5,1% ( $p<0,05$ ) відповідно. Наявність цілодобової гіпертензії сприяла редукції ПС ЛП у резервуарну фазу на 20,2% ( $p<0,05$ ), а підвищений пульсовий АТ – на 13,2% ( $p<0,05$ ) відповідно. Статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда сприяв третій ступінь гіпертензії (на 15,4%), підвищений ПАТ (на 15,2%), патологічна варіабельність АТ (на 15,4%) та наявність цілодобової гіпертензії ( на 15,6%).

Всім пацієнткам основної групи в якості антигіпертензивної терапії була призначена комбінація валсартану в індивідуально підібраній дозі (від 80 до 320 мг) та гідрохлортіазиду у дозі 12,5 мг. Термін спостереження за учасниками дослідження на фоні антигіпертензивної терапії склав 6 місяців, після якого всім пацієнткам основної групи проводили повторне обстеження у повному обсязі.

На тлі лікування не виникало побічних явищ або потреби у відміні препаратів. Призначена комбінація виявилася метаболічно нейтральною та достовірно не впливала рівень глікемії, сечової кислоти, показники ниркової та печінкової функції ( $p>0,05$ ).

Під впливом призначеної терапії цільових цифр досягли 56 (64%) хворих при офісному вимірюванні артеріального тиску (АТ), за результатами ДМАТ -

44 (50%) пацієнтки. Проведене лікування сприяло достовірному зниженню офісних систолічного АТ (САТ) на 8,8% ( $p < 0,01$ ) і діастолічного (ДАТ) - на 9% ( $p < 0,01$ ). Спостерігалось достовірне зниження індексу часу САТ в денний період в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), ранкового підйому САТ на 16,3% ( $p < 0,05$ ) та середнього пульсового АТ (ПАТ) на 5,7% ( $p < 0,05$ ) на тлі прийому комбінації валсартану із гідрохлортіазидом.

Шестимісячна терапія хворих основної групи комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом привела до достовірного покращення структурно-функціонального стану міокарда: зменшення ІММ ЛШ на 5% ( $p < 0,05$ ), збільшення глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 4,1% ( $p < 0,05$ ), зменшення механічної дисперсії на 4,7% ( $p < 0,05$ ). На тлі лікування також спостерігалось достовірне зниження концентрації маркерів ремоделювання ЛШ: КТ-1 на 30,3% ( $p < 0,0001$ ) та розчинного ST2 на 28,1% ( $p < 0,0001$ ). Отже, призначення комбінованого лікування валсартаном із гідрохлортіазидом сприяло досягненню цільового рівня АТ, а також позитивно впливало на основні показники кардіоваскулярного ремоделювання та деформаційні властивості ЛШ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено, що наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи призводить до порушення деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця, а саме достовірно знижує ГПС ЛШ на 9,5% та ГПС ЛП на 19,9%. Вперше визначено, що зниження поздовжнього стрейну ЛШ та ЛП є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови міокарда у постменопаузальних жінок з ГХ, що виявляється ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Вперше отримано наукові дані, що порушення поздовжньої деформації ЛШ відбуваються у всіх шарах міокарда (ендокардіальному, середньому та епікардіальному). Вперше виявлено, що зміни деформаційних властивостей міокарду ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи починаються з порушень резервуарної фази та визначаються ще при нормальних розмірах ЛП.

Розширено наукові дані про вплив ГХ у жінок в стані постменопаузи на параметри діастолічної функції ЛШ. Встановлено, що пацієнтки з ГХ та ДФЛШ, що відрізняється від нормальної, мають порушення резервуарної функції ЛП, що відображається у зниженні поздовжнього стрейну ЛП. Вперше запропоновано пацієнткам з ГХ в стані постменопаузи та невизначеним результатом ДФЛШ за алгоритмом 2016 року альтернативний параметр – індекс жорсткості міокарда ЛП із пороговим значенням  $> 0,38$  як діагностичного критерію ДДЛШ.

Набула подальшого розвитку концепція негативного впливу хірургічного типу менопаузи у пацієнок з ГХ на стан ліпідного та пуринового обмінів, структурно-функціональні параметри серця, що підтверджувалося превалюванням більш несприятливих концентричних типів ремоделювання ЛШ в даній когорті жінок.

Вперше визначено, що параметрами ДМАТ, що впливають на поздовжню деформацію ЛШ у пацієнок з ГХ в стані постменопаузи є наявність третього ступеню підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ. Виявлено достовірний негативний вплив цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового АТ на резервуарну функцію ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи. Вперше встановлено, що третій ступіть гіпертензії, підвищений ПАТ, патологічна варіабельність АТ, наявність цілодобової гіпертензії сприяють статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда.

Вперше встановлено, що комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном із гідрохлортіазідом у жінок в стані постменопаузи не тільки ефективно контролює показники офісного, добового та пульсового АТ, зменшує вираженість гіпертрофії ЛШ, але й покращує деформаційні властивості міокарда ЛШ. Вперше виявлено, що лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців достовірно знижує концентрацію кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 у жінок із ГХ в стані постменопаузи, як в групі жінок з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено новий спосіб ранньої діагностики ураження міокарда лівих камер серця у жінок з ГХ в стані постменопаузи, який базується на дослідженні деформаційних властивостей міокарда. Рекомендовано застосовувати спекл-трекінг ехокардіографію у постменопаузальних пацієток з ГХ ще до розвитку гіпертрофії ЛШ та дилатації ЛП, оскільки порушення поздовжнього стрейну лівих камер передуює структурним змінам серця в цій когорті хворих. Враховуючи велику розповсюдженість невизначеного результату діастолічної функції ЛШ при її оцінці згідно з діагностичним алгоритмом EACVI та ASE 2016 року, пацієткам з ГХ в стані постменопаузи запропоновано визначати індекс жорсткості міокарда ЛП в якості альтернативного параметра ДФЛШ. Значення індексу  $>0,38$  свідчить про наявність діастолічної дисфункції ЛШ.

Запропоновано новий спосіб корекції ураження міокарда та лікування жінок із ГХ в стані постменопаузи, який полягає в призначенні комбінованої терапії валсартаном із гідрохлортіазидом не менше 6 місяців, що асоціюється з ефективним зниженням АТ, має добрий профіль безпечності та переносимості, сприяє регресу гіпертрофії ЛШ, покращенню деформації міокарда ЛШ у вигляді нормалізації глобального повздовжнього стрейну ЛШ та зменшення механічної дисперсії. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у пацієток з ГХ в стані постменопаузи шляхом визначення концентрації маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2.

*Ключові слова: деформація міокарда, ураження лівих камер серця, гіпертонічна хвороба, жінки в стані постменопаузи, валсартан, гідрохлортіазид.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. *Український кардіологічний журнал*. 2019. №3(26). С.19-28. (Дисертантом здійснено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка до друку).

2. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction. *East European Science Journal*. 2019. Vol. 6, № 46. P. 33-40. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).

3. Колесник М.Ю., Соколова М.В. Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортіазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані пост менопаузи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. №3(31). С. 339–345. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, аналіз результатів, написання статті).

4. Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. № 3(69). С. 70–77.

5. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporizhzhia medical journal*. 2018. Vol. 1, № 106. P.19-25. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих,



*статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).*

6. Колесник М. Ю., Соколова М.В. Неінвазивна діагностика ураження лівого передсердя: діагностичні можливості спекл-трекінг ехокардіографії (огляд літератури та власні спостереження). *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.92-99. *(Дисертантом проведений огляд літератури, узагальнення даних, підготовка статті до друку).*

7. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in hypertensive women with surgical and natural menopause. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. Abstract Book*. 2019. Vol. 20. (Suppl.). P. i1267. *(Дисертантом проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

8. M.V. Sokolova, M.Y. Kolesnyk. Both left atrial and left ventricular multilayer longitudinal strain are impaired in early stages of arterial hypertension in postmenopausal women. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. (Suppl.). P. ehz745. 0678. *(Дисертантом проведено відбір хворих і їх інструментальне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тез).*

9. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Зміни деформаційних властивостей міокарда у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін лівих камер серця. *III Науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини»: Матеріали науково-практичної конференції*. (м. Одеса, 2019 р.). С.29-30. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

10. Соколова М. В. Оцінка структурно-функціонального стану лівих камер серця методом спекл-трекінг ехокардіографії у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. *Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки. Досягнення профілактичної медицини як основа*

*збереження здоров'я і благополуччя: Матеріали науково-практичної конференції (м. Харків, 2019 р.). С.45.*

11. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Взаємозв'язок між об'ємними параметрами та показниками деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою в стані менопаузи. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 2018 р.) С. 49. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку даних, написання тез).*

12. Соколова М. В. Добове навантаження підвищеним артеріальним тиском та деформаційні властивості міокарду лівого передсердя у жінок в стані менопаузи. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України): Матеріали науково-практичної конференції (м. Запоріжжя, 2018р.). С. 67.*

13. Соколова М. В. Особливості деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від тиску наповнення лівого шлуночка. *Сучасні аспекти медицини та фармації: Матеріали науково-практичної конференції (м. Запоріжжя, 2017 р.). С.113.*

14. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Особливості деформації лівих камер серця у жінок в стані менопаузи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я: Матеріали науково-практичної конференції (м. Запоріжжя, 2017 р.). С. 30. (Дисертанту належить ідея тез, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

15. Соколова М. В. Деформаційні властивості лівих камер серця у гіпертензивних жінок в стані постменопаузи з різними типами ремоделювання лівого шлуночка. *Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: Матеріали науково-практичної конференції (м. Запоріжжя 2019р). С.113-114.*