

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

М.В. Соколова

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ключові слова:

деформація
лівого шлуночка,
гіпертонічна
хвороба, кар-
діальне ремоделю-
вання, кардіот-
рофін-1, розчин-
ний ST-2, жінки в
постменопаузі,
валсартан,
гідрохлортіазид.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №3
(69). С.70-77.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.3.69.2019.274

E-mail:
mvsokolova17
@gmail.com

Мета роботи - визначити вплив комбінації валсартану та гідрохлортіазиду на параметри деформації міокарда лівого шлуночка та вміст біохімічних маркерів кардіального ремоделювання (кардіотрофіну-1 та розчинного ST-2) у жінок із ГХ в стані постменопаузи.

Матеріали та методи. У відкрите проспективне контрольоване дослідження було залучено 100 жінок в постменопаузі із ГХ I-II стадій. Трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері "Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100" (General Electric, США) синхронізовано із записом ЕКГ. Додаткове моніторування АТ проводилося за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Визначення концентрації маркерів кардіотрофіну-1 і ST-2 проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу. Через 6 місяців лікування комбінацією валсартану і гідрохлортіазиду всім жінкам повторно проводили обстеження в повному обсязі. Статистичний аналіз результатів здійснювали із використанням пакета програм Statistica 13.0. Усі тести були двобічними, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. В результаті 6-місячного лікування хворих комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом зареєстровано достовірне зменшення товщини МШП та ІММ ЛШ, збільшення глобального повздожнього стрейну ЛШ та зменшення механічної дисперсії сегментарних кривих стрейну. Встановлено позитивний вплив комбінованої терапії валсартаном і гідрохлортіазидом на динаміку маркерів кардіального ремоделювання. Медіана зниження кардіотрофіну-1 становила $-37,93\%$ ($p < 0,000001$), а розчинного ST-2 $-19,74\%$ ($p = 0,000046$).

Висновки. Терапія комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців сприяє зменшенню вираженості гіпертрофії ЛШ та покращенню деформаційних властивостей міокарда. Вперше визначено, що комбінація достовірно знижує концентрацію маркерів кардіального ремоделювання та фіброзу - кардіотрофіну-1 та розчинного ST-2.

Ключевые слова:

деформация
левого желудочка,
гипертоническая
болезнь,
кардиальное
ремоделирование,
кардиотрофин-1,
растворимый ST-
2, женщины в
постменопаузе,
валсартан,
гидрохлортиазид.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №3
(69). С.70-77.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И МАРКЕРОВ КАРДИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ST-2 И КАРДИОТРОФИНА-1 У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.В. Соколова

Цель работы - определить влияние комбинации валсартана и гидрохлортиазиды на параметры деформации миокарда левого желудочка и динамику биохимических маркеров кардиального ремоделирования (кардиотрофина-1 и растворимого ST-2) у женщин с гипертонической болезнью в состоянии постменопаузы.

Материалы и методы. В открытое проспективное контролируемое исследование было включено 100 женщин в состоянии постменопаузы с гипертонической болезнью I-II стадий. Трансторакальную и спекл-трекинг эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере "Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100" (General Electric, США) синхронизованно с записью ЭКГ. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью устройства АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Определение концентрации маркеров кардиотрофина-1 и ST-2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Через 6 месяцев лечения комбинацией валсартана и гидрохлортиазиды всем женщинам повторно проводили обследование в полном объеме. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 13.0. Все тесты были двусторонними, статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты. В результате 6-месячного лечения больных комбинацией валсартана и гидрохлортиазида зарегистрировано достоверное уменьшение толщины МЖП и индекса массы миокарда ЛЖ, увеличение глобального продольного стрейна ЛЖ и уменьшение механической дисперсии сегментарных кривых стрейна. Установлено позитивное влияние комбинированной терапии валсартаном и гидрохлортиазидом на динамику маркеров кардиального ремоделирования. Медиана снижения кардиотрофина-1 составляла -37,93% ($p < 0,000001$), а растворимого ST-2 -19,74% ($p = 0,000046$).

Выводы. Терапия комбинацией валсартана с гидрохлортиазидом на протяжении 6 месяцев способствует уменьшению выраженности гипертрофии левого желудочка и улучшению деформационных свойств миокарда. Впервые установлено, что эта комбинация достоверно снижает концентрацию маркеров кардиального ремоделирования и фиброза - кардиотрофину-1 и растворимого ST-2.

DYNAMICS OF LEFT VENTRICULAR DEFORMATION INDICATORS AND MARKERS OF CARDIAC REMODELING ST-2 AND CARDIOTROPHIN-1 IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION UNDER THE INFLUENCE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

M.V. Sokolova

Objective - to determine the effect of the combination of valsartan and hydrochlorothiazide on the parameters of the left ventricular deformation and the dynamics of biochemical markers of cardiac remodeling (cardiotrophin-1 and soluble ST-2) in postmenopausal women with arterial hypertension.

Material and methods. An open, prospective, controlled study included 100 postmenopausal women with stage I - II of arterial hypertension. Transthoracic and speckle tracking echocardiography were performed on a Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 ultrasound scanner (General Electric, USA) with ECG synchronization. Ambulatory monitoring of blood pressure was performed using the device ABPM-04 (Meditech, Hungary). The concentrations of cardiotrophin-1 and ST-2 were determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. After 6 months of treatment with a combination of valsartan and hydrochlorothiazide, all women were re-examined. Statistical analysis was performed using the Statistica 13.0 software package. All tests were two-sided; statistically significant differences were considered at $p < 0.05$.

Results. As a result of a 6-month treatment of patients with a combination of valsartan and hydrochlorothiazide, a significant decreasing of the interventricular septum thickness and LV myocardial mass index, increasing of the LV global longitudinal strain and a decreasing of the mechanical dispersion of segmental strain curves were recorded. The positive effect of combination therapy with valsartan and hydrochlorothiazide on the dynamics of cardiac remodeling markers has been established. The median of decreasing of cardiotrophin-1 was -37.93% ($p < 0.000001$), and of soluble ST-2 was -19.74% ($p = 0.000046$).

Conclusions. Therapy with a combination of valsartan and hydrochlorothiazide during 6 months helps to reduce the severity of left ventricular hypertrophy and improves the deformation properties of the myocardium. For the first time it was found that this combination significantly reduced the concentration of cardiac remodeling and fibrosis markers - cardiotrophin-1 and soluble ST-2.

Key words:

left ventricular deformation, arterial hypertension, cardiac remodeling, cardiotrophin-1, soluble ST-2, postmenopausal women, valsartan, hydrochlorothiazide.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.70-77.

Вступ

На теперішній час гіпертонічна хвороба (ГХ) є найпоширенішою у світі кардіоваскулярною патологією, яку встановлено у 972 мільйонів людей, а до 2025 року прогнозується зростання кількості хворих до 1,56 мільярда [1]. Згідно сучасних уявлень, патогенез ГХ багатofакторний та є результатом взаємодії спадкових чинників, які сприяють розвитку захворювання, та різних зовнішніх впливів, що реалізують таку можливість. Одним із провідних механізмів розвитку ГХ та uszkodження органів-мішеней є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Її основним ефектором виступає ангіотензин II, що сприяє вазоконст-

рикції, гіпертрофії, фіброзу і структурному ремодельованню серця і судин, розвитку ендотеліальної дисфункції [2]. Відомо, що з настанням менопаузи та втра-тою кардіопротективної дії естрогенів, поширеність ГХ серед жінок стає в рази вищою. Перебіг хвороби у постменопаузальних жінок має свої особливості, серед яких підвищення активності тканинної РААС, істотний приріст загального периферичного судинного опору, збільшення чутливості до хлориду натрію [3]. Важливою вимогою до сучасної антигіпертензивної терапії є не тільки якісний контроль артеріального тиску (АТ), але й позитивний вплив на стан органів-мішеней, метаболічні ефекти тощо. Блокування РААС є одним з пріоритетних

способів корекції підвищеного артеріального тиску (АТ) та профілактики ускладнень із боку органів-мішеней у жінок в стані постменопаузи. Блокатори рецепторів до ангіотензину-II 1-го типу надають виражений вплив переважно на тканинну РААС, більш повно блокують патофізіологічні ефекти ангіотензину II, мають менший відсоток небажаних побічних реакцій, порівняно з іншими гіпотензивними препаратами [4]. Валсартан - один з найбільш вивчених гіпотензивних препаратів цієї групи, що характеризується гарною переносимістю, стійким антигіпертензивним ефектом, нефропротекторною дією, відсутністю синдрому "вिसлизання" гіпотензивного ефекту, що особливо важливо для підтримки ефективної терапії при тривалому прийомі [5]. Використання комбінації валсартану із гідрохлортиазидом забезпечує більш надійний контроль добового АТ та є патогенетично обґрунтованим при ГХ у жінок у період постменопаузи з урахуванням солечутливості і затримки натрію і рідини [6].

Контроль за станом органів-мішеней при встановленій ГХ має не менше значення та є обов'язковою процедурою згідно клінічних протоколів та настанов. Більшість сучасних діагностичних методів оцінюють перш за все наявність і вираженість гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), хоча вона є тільки однією складовою процесу ремоделювання міокарда та в жіночій популяції виявляється не більше, ніж у 42% випадків [7]. Спекл-трекінг ехокардіографія є чутливим перспективним методом оцінювання стану міокарда на основі вивчення його деформаційних властивостей [8]. В ряді попередніх досліджень була продемонстрована можливість виявлення за допомогою цього методу ранніх субклінічних змін міокарда, ще до розвитку ГЛШ [9;10]

Оцінити інші ланки кардіального ремоделювання при ГХ досить складно через неможливість використання морфологічної верифікації у щоденній практиці, проте визначення циркулюючих біологічних маркерів в периферичній крові є альтернативним варіантом. Кардіотрофін-1 (КТ-1) є представником сімейства інтерлейкіну-6, що володіє здатністю стимулювати проліферацію кардіоміоцитів як *in vivo*, так і *in vitro*, а також підсилювати продукцію екстрацелюлярного матриксу, призводячи до кардіальної гіпертрофії та фіброзу. На сьогоднішній день він вважається універсальним регулятором кардіального ремоделювання [11].

Все більшу увагу привертає також пептид ST2 ("suppression of tumorigenicity 2"), що належить до сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1 і складається із трансмембранного ліганда та розчинної форми. Підвищення рівня розчинного ST2 зумовлено механічним розтягненням кардіоміоцитів та позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу і ремоделювання. [12]. Проте, дослідження динаміки деформаційних властивостей міокарда і біохімічних маркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіну-1 і розчинного ST2 у постменопаузальних жінок із ГХ на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії не проводилося.

Мета роботи

Визначити вплив комбінації валсартану та гідрох-

лортіазиду на параметри деформації міокарда ЛШ та динаміку біохімічних маркерів кардіального ремоделювання (кардіотрофіну-1 і розчинного ST-2) у жінок в стані постменопаузи із ГХ.

Матеріали та методи дослідження

У відкрите проспективне контрольоване дослідження було залучено 100 жінок у постменопаузі з ГХ I-II стадії. Всі жінки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. До критеріїв вилучення із дослідження належали вторинні гіпертензії, гіпертонія "білого халату", верифікована ішемічна хвороба серця, клінічно значущі порушення провідності, фібриляція та тріпотіння передсердь, маніфестна серцева недостатність, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, цукровий діабет, гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі, хронічні захворювання легень та бронхіальна астма, активні інфекційні та онкологічні захворювання, швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв за формулою MDRD, прийом гормональної естрогензамісної терапії.

Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [13;14]. Обстеження пацієнтів здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом "Артеріальна гіпертензія" (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 р.). Стан постменопаузи визначали як щонайменше 12 місяців аменореї та підтверджували значенням сироваткового ФСГ понад 25 мМЕ/мл [15]. Всім жінкам було проведено добове моніторування АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері "Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100" (General Electric, США) синхронізовано із записом ЕКГ. Визначали лінійний розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний розмір (КСП) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Американського Товариства Ехокардіографії. Розрахунок об'єму ЛП здійснювали за допомогою модифікованої формули Симпсона (метод дисків) у 2- і 4-камерній проекціях із апікального доступу у В-режимі перед мітрального клапана. Проводили індексацію ММЛШ та об'єму ЛП до площі поверхні тіла (ППТ) пацієнок [16]. Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ розраховували за формулою: $ВТС\ ЛШ = [(2 * ТЗСЛШд) / КДР]$.

Систолічну функцію ЛШ оцінювали за фракцією викиду (ФВ), яку розраховували за біплановим методом Симпсона.

Для аналізу показників деформації міокарда ЛШ використовували пакет програмного забезпечення 2D Strain, обробку отриманих даних здійснювали на робочій станції Echorac (версія 113, GE, США). Для визначення показників повздожнього стрейну міокарда ЛШ (ПС ЛШ) в якості початкового зображення обирали кадр наприкінці систоли, в 2-камерній, 3-камерній та 4-камерній позиціях з апікального доступу. Обведення

контурів ендокарда проводили в напівавтоматичному режимі, при необхідності з подальшою візуальною корекцією дослідником. Використовували 17-сегментарну будову ЛШ [17], оцінювали як сегментарну, так і глобальну деформацію. Глобальний повздожний стрейн (ГПС) ЛШ визначали за середніми значеннями всіх сегментів у всіх досліджуваних перерізах. Із використанням опції "Multilayer strain" обчислювали пошарову деформацію ЛШ: ГПС ендокардіального (endo), епікардіального (epi) та середнього (mid) шарів міокарда. Механічну дисперсію (Mech) визначали як стандартне відхилення середнього часу від піку зубця R на ЕКГ до максимального негативного піку кривої стрейна 17 сегментів ЛШ.

Рівень кардіотрофіну-1 визначали за допомогою стандартних реактивів виробництва RayBiotech, Inc. (США). Концентрацію розчинного ST2 вимірювали з використанням набору фірми "Presage® ST2 Assay", Critical Diagnostics (США). Зразки крові брали вранці натщесерце із ліктьової вени у вакуумні пробірки Vacumed (F.L. Medica, Італія) з розчином ЕДТА та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хв. Отриману плазму зберігали за умов -70 °С (повторне заморожування чи розморожування не допускались). Визначення концентрації маркерів проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Усі хворі в якості антигіпертензивної терапії приймали комбінацію валсартану (у дозі 80-320 мг на добу; середня доза 195 мг) та гідрохлортіазиду (у дозі 12,5 мг). Ефективність терапії оцінювали через 1 і 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ і офісного вимірювання.

При недостатній ефективності терапії хворим підвищували дозу валсартану та/або додатково призначали амлодипін в дозі 5 або 10 мг. Через 6 місяців пацієнтам амбулаторно проводили добовий моніторинг АТ, транссторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення аналіз деформації міокарда було виконано у 88 (88 %) пацієнтів.

Статистичний аналіз результатів здійснювали із використанням пакета програм Statistica 13.0 (StatSoftInk., №JPZ8041382130ARCN10-J, США). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики наводили у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення $M \pm SD$ або у вигляді медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q25; Q75)$ залежно від розподілу ознаки. Якісні показники наведено у вигляді абсолютних значень і відсотків. Динаміку досліджуваних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для зв'язаних груп, в разі ненормального розподілу ознаки - за критерієм Вілкоксона. Усі тести були двобічними, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика пацієнтів наведена у таблиці 1. Середній вік учасників дослідження склав 57 (55; 61) років, середній вік настання менопаузи - 50 (47; 52) років. У 34 (34%) жінок була зареєстрована надмірна маса тіла, 54 (54%) хворих мали супутнє ожиріння. У 16% досліджуваних виявлено порушення глікемії натщесерце, 37% хворих мали безсимптомну гіперурікемію, у 83% зафіксована дисліпідемія різних типів. Такі дані збігаються з результатами інших досліджень [18], висока поширеність метаболічних порушень у жінок

Таблиця 1

Клінічна характеристика учасників дослідження

Параметр	Значення
Вік, роки	57 (55; 61)
Тривалість ГХ, роки	9,5 (5; 15)
Тривалість менопаузи, роки	8,5 (5; 12)
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,3 (26,9; 34,2)
Обвід талії, см	89,5 (84; 100)
Активні курці, абс. (%)	13(13)
Креатинін плазми, мкмоль/л	67 (60; 75)
Швидкість клубочкової фільтрації за MDRD, мл/хв	81 (72; 93)
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,45 (5,0; 5,85)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,06 (5,13; 6,93)
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,56 (3,67; 5,42)
Сечова кислота, мкмоль/л	337 (275; 409)

постменопаузального віку вірогідно обумовлена зниженням рівня естрогенів.

Усі хворі добре переносили призначену гіпотензивну терапію. Побічних ефектів та потреби у відміні препаратів не виникало. На тлі лікування достовірно знизилася показники систолічного (САТ) та діастолічного АТ

(ДАТ) при офісному вимірюванні, а також середньодобовий САТ та середньоденні САТ і ДАТ за результатами добового амбулаторного моніторингу (табл. 2).

Через 6 місяців лікування хворих комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом зареєстровано достовірне зменшення товщини МШП та ІММ ЛШ, а також тен-

Динаміка артеріального тиску на тлі комбінованої гіпотензивної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Офісний САТ, мм рт.ст.	148 (140; 157)	135 (124; 143)	p<0,001
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	89 (82; 96)	81 (74; 87)	p<0,001
САТ середньодобовий, мм рт. ст.	130,5 (119; 141)	126 (119; 137)	0,01
ДАТ середньодобовий, мм рт. ст.	75,5 (69; 82)	74 (69; 79)	0,06
САТ середньоденний, мм рт.ст.	135 (126; 145)	129 (121; 140)	0,009
ДАТ середньоденний, мм рт. ст.	80 (74; 87)	78 (73; 84)	0,03
САТ середьнонічний, мм рт. ст.	122 (110; 136)	120 (108; 127)	0,05
ДАТ середьнонічний, мм рт. ст.	67,5 (62; 73)	67 (61; 73)	0,09

денція к зменшенню товщини ЗСЛШ (табл. 3). Оскільки ГЛШ є важливим чинником серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ГХ, антигіпертензивне лікування, що призводить до регресу ГЛШ, знижує частоту серцево-судинних ускладнень і поліпшує показники виживаності, і це відбувається незалежно від ступеня зниження АТ [19]. Достовірної динаміки розмірів камер серця не виявлено. ФВ ЛШ також достовірно не змінилася.

У результаті проведеного лікування комбінацією валсартану із гідрохлортиазидом достовірно збільшився показник глобального повздовжнього стрейну ЛШ. У роботах інших дослідників встановлений позитивний вплив антигіпертензивної монотерапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину II на параметри деформації ЛШ [20]. За результатами нашого дослідження, спостерігається тенденція до підвищення деформаційних властивостей у всіх шарах міокарда ЛШ, однак статистично значущих змін пошарової деформації до та після ліку-

вання не зареєстровано. Достовірно зменшився показник механічної дисперсії, що може свідчити про підвищення гомогенності міокарда та зменшення вираженості фіброзу на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії. Раніше дослідниками була доведена значущість механічної дисперсії як незалежного предиктора аритмічних подій [21]. Mark Favot і співавт. описали зміни механічної дисперсії в результаті лікування гострої серцевої недостатності [22].

Виявлено достовірне зниження досліджуваних маркерів ремоделювання і фіброзу міокарда (Рис.). Медіана зниження КТ-1 становила -37,93% (p<0,000001), розчинного ST-2 -19,74% (p=0,000046). В попередніх роботах також визначено, що КТ-1 не тільки вищий у популяції гіпертоніків, але й корелює із тяжкістю ураження міокарда. Метааналіз 18 досліджень підтвердив велике прогностичне значення КТ-1 у пацієнтів з ГХ [23]. Раннє виявлення пацієнтів із підвищеним рівнем маркеру у плазмі може призвести до раннього впровадження ефективних профілактичних стратегій для поліпшен-

Таблиця 3

Динаміка показників традиційної та спекл-трекінг ехокардіографії

Параметр	До лікування	Після лікування	p
<i>Показники стандартної трансторакальної ехокардіографії</i>			
ЛП, см	4,12 (3,73; 4,36)	4,07 (3,76; 4,28)	0,06
Ю ЛП, мл/м ²	34,7 (31,0; 38,2)	34,7 (30,9; 40,8)	0,05
КДР ЛШ, см	4,2 (4,14; 4,62)	4,35 (4,11; 4,58)	0,49
КСР ЛШ, см	2,7 (2,5; 2,9)	2,7 (2,5; 2,9)	0,8
МШП, см	1,16 (1,09; 1,25)	1,12 (1,02; 1,25)	0,03
ЗСЛШ, см	1 (0,9; 1,09)	0,98 (0,9; 1,1)	0,8
ІММ ЛШ, г/м ²	90 (79;101)	85,5 (79,5; 101)	0,03
ВТС ЛШ	0,46 (0,4; 0,5)	0,46 (0,4; 0,5)	0,77
ФВ ЛШ, %	66 (62; 70)	66 (63; 70)	0,73
<i>Показники деформації міокарда ЛШ</i>			
ГПС ЛШ, %	19,65 (18,1; 21,1)	20,4 (18,9; 21,8)	0,01
ГПС mid	19,1 (17,8; 20,5)	19,3 (18,3; 20,6)	0,52
ГПС endo	21,15 (19,9; 22,3)	21,5 (20,3; 22,8)	0,4
ГПС epi	17,05 (15,9; 18,4)	17,2 (16,4; 18,3)	0,58
Mech	43 (37; 51)	41 (37; 48)	0,04

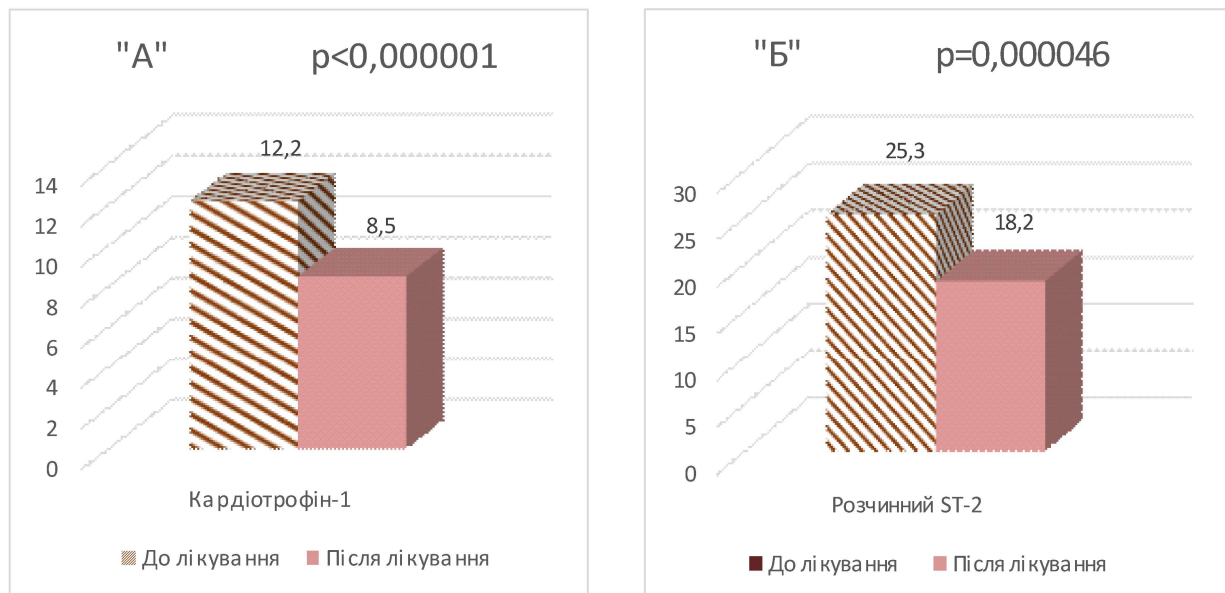


Рисунок. Динаміка маркерів кардіального ремоделювання: кардіотрофіну-1 ("А") та розчинного ST-2 ("Б")

ня клінічних результатів. Аналогічно до результатів нашої роботи, González, A. і співавторами встановлено, що у хворих на ГХ із достовірним регресом гіпертрофії ЛШ на тлі однорічного лікування концентрація КТ-1 у плазмі крові стала нижчою майже на 50%. Проте, у пацієнтів без динаміки ІММЛШ рівень маркера навіть підвищився [11]. Отже КТ-1 може бути корисним і в плані контролю ефективності антигіпертензивної терапії. Розчинний ST-2 до недавнього часу розглядався як один з маркерів переважно серцевої недостатності (СН) і навіть увійшов в рекомендації АСС/АНА з лікування СН в США 2013 року. Проте, все більшу увагу сьогодні приділяють дослідженню ролі цього маркера у гіпертензивних хворих [12]. Динаміка маркера під впливом антигіпертензивної терапії й досі вивчена недостатньо.

Таким чином, зменшення водночас вираженості ГЛШ, механічної дисперсії та плазмової концентрації КТ-1 та ST-2 свідчить про вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном та гідрохлортiazидом на різні ланки процесу кардіального ремоделювання у жінок в постменопаузі із ГХ.

Висновки

Терапія комбінацією валсартану із гідрохлортiazидом протягом 6 міс. має багатофакторний вплив на процес ремоделювання міокарда ЛШ у жінок в стані постменопаузи із ГХ. Він полягає не тільки у зменшенні вираженості гіпертрофії ЛШ, але й покращенні деформаційних властивостей міокарда. Лікування валсартаном і гідрохлортiazидом достовірно збільшувало глобальний повздовжній стрейн ЛШ, зменшувало механічну дисперсію. Вперше визначено, що комбінація достовірно знижує концентрацію маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу - кардіотрофіну-1 та розчинного ST-2.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення впливу комбінації антигіпертензивних препаратів валсартану та гідрохлортiazиду на Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3(69)

параметри деформації лівого передсердя у жінок в стані постменопаузи із гіпертонічною хворобою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
2. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, Varagic J, Kon N et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(7):461-9. doi: 10.1042/CS20130400
3. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(3):254-60. doi: 10.1007/s11906-012-0260-0
4. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008[cited 2019 Sep 15];8(4):CD003822. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669255/pdf/CD003822.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD003822.pub2
5. Колесник ТВ. Современные позиции валсартана в кардиологической практике. *Ліки України плюс*. 2015;4:22-8.
6. Ждан ВМ, Кітура ЄМ, Кітура ОС, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ. Клінічні підходи до терапії артеріальної гіпертензії у жінок у період постменопаузи. *Сімейна медицина*. 2019;2:76-9. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.175177>
7. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancina G, Morganti A. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9. doi: 10.1038/jhh.2011.104
8. de Simone G, Mancusi C, Esposito R, De Luca N, Galderisi M. Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):159-66. doi: 10.1007/s40292-018-0259-y
9. Несукай ОГ, Гіреш ЙЙ. Зміни геометрії скорочення лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу з різною частотою скорочень серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017;1:64-9.
10. Zebrowska A, Mikolajczyk R, Waskiewicz Z, Gasior Z, Mizia-Steć K, Kawecki D, et al. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Athletes with and without Left Ventricle Hypertrophy. *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2019 Sep 15];8(5):E687. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571655/pdf/jcm-08-00687.pdf> doi: 10.3390/jcm8050687

11. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A, Gallego I, et al. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. *Endocrine*. 2012;42(1):9-17. doi: 10.1007/s12020-012-9649-4
12. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I, et al. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *J Hypertens [Internet]*. 2018[cited 2019 Sep 15];36:e163. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2018/06001/NOVEL_MARKER_OF_MYOCARDIAL_REMODELING_ST2_AND_THE.489.aspx doi: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62
13. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: Моріон; 2016. 192 с.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;31(7):2159-219. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
15. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
16. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)+. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2015 [cited 2019 Sep 11];28(1):1-39.e14. Available from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(14\)00745-7/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(14)00745-7/fulltext) doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
18. Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, Gravena AAF, Demitto MO, Brischiliari SCR, et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):160-6. doi: 10.1590/2359-3997000000253
19. Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res*. 2018;41(4):213-29. doi: 10.1038/s41440-017-0001-5
20. Несукай ОГ, Гіреш ЙІ. Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні. *Український кардіологічний журнал*. 2017;6:89-95.
21. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(6):667-73. doi: 10.1016/j.echo.2012.02.004
22. Favot M, Ehrman R, Gownland L, Sullivan A, Reed B, Abidov A, et al. Changes in speckle-tracking-derived mechanical dispersion index are associated with 30-day readmissions in acute heart failure. *Ultrasound J [Internet]*. 2019[cited 2019 Sep 11];11(1):9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6638609/pdf/13089_2019_Article_125.pdf doi: 10.1186/s13089-019-0125-8
23. Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):686-92. doi: 10.1111/jch.12376
1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
2. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, Varagic J, Kon N et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(7): 461-9. doi: 10.1042/CS20130400
3. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(3):254-60. doi: 10.1007/s11906-012-0260-0
4. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2008[cited 2019 Sep 15];8(4):CD003822. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669255/pdf/CD003822.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD003822.pub2
5. Kolesnik TV. Sovremennye pozitsii valsartana v kardiologicheskoy praktike [Modern position of valsartan in cardiology practice]. *Liky Ukrainy plus*. 2015;4:22-8. (in Russian)
6. Zhdan VM, Kitura YeM, Kitura OYe, Babanina MYu, Tkachenko MV. Klinichni pidkhody do terapii arterial'noi hipertenzii u zhinko u period postmenopauzy [Clinical approaches to therapy of arterial hypertension in women's postmenopausal]. *Family Medicine*. 2019;2:76-9. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2019.175177> (in Ukrainian)
7. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9. doi: 10.1038/jhh.2011.104
8. de Simone G, Mancusi C, Esposito R, De Luca N, Galderisi M. Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):159-66. doi: 10.1007/s40292-018-0259-y
9. Nesukay EG, Hires Y. Zminy heometrii skorochennia livykh viddiliv sertsia u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z riznoiui chastotioi skorochennia sertsia [Left heart geometry changes in patients with essential hypertension and different heart rate]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2017;1:64-9. (in Ukrainian)
10. Zebrowska A, Mikolajczyk R, Waskiewicz Z, Gasior Z, Mizia-Stec K, Kawecki D, et al. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Athletes with and without Left Ventricle Hypertrophy. *J Clin Med [Internet]*. 2019[cited 2019 Sep 15];8(5):E687. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571655/pdf/jcm-08-00687.pdf> doi: 10.3390/jcm8050687
11. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A, Gallego I, et al. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. *Endocrine*. 2012;42(1):9-17. doi: 10.1007/s12020-012-9649-4
12. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I, et al. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *J Hypertens [Internet]*. 2018[cited 2019 Sep 15];36:e163. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2018/06001/NOVEL_MARKER_OF_MYOCARDIAL_REMODELING_ST2_AND_THE.489.aspx doi: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62
13. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS, redak-tory. Sersevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klyasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, diagnosis and treatment standards]. Kiev: Morion; 2016. 192 p. (in Ukrainian)
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;31(7):2159-219. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
15. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
16. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)+. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/

jev076

17.Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015[cited 2019 Sep 11];28(1):1-39.e14. Available from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(14\)00745-7/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(14)00745-7/fulltext) doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

18.Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, Gravena AAF, Demitto MO, Brischiliari SCR, et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):160-6. doi: 10.1590/2359-399700000253

19.Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res*. 2018;41(4):213-29. doi: 10.1038/s41440-017-0001-5

20.Nesukay EG, Gireshe II. Dynamika pokaznykiv deformatsii liyvkh viddiliv sertsia u khvorykh na hipertonichnu khvorobu pry dovhotryvalomu likuvanni [Dynamics of left heart deformation

parameters in patients with essential hypertension under long-term treatment]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2017;6:89-95. (in Ukrainian)

21.Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(6):667-73. doi: 10.1016/j.echo.2012.02.004

22.Favot M, Ehrman R, Gowland L, Sullivan A, Reed B, Abidov A, et al. Changes in speckle-tracking-derived mechanical dispersion index are associated with 30-day readmissions in acute heart failure. *Ultrasound J* [Internet]. 2019[cited 2019 Sep 11];11(1):9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6638609/pdf/13089_2019_Article_125.pdf doi: 10.1186/s13089-019-0125-8

23.Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):686-92. doi: 10.1111/jch.12376

Відомості про авторів:

Соколова М. В. - аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Сведения об авторах:

Соколова М. В. - аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Information about authors:

Sokolova Maryna, MD, Post-Graduate Student (PhD-Student), Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 19.08.2019

Рецензент – проф. О.І.Федів

© М.В. Соколова, 2019