

АНОТАЦІЯ

Целік Н.Є. Оптимізація ведення та покращення прогнозу у хворих на артеріальну гіпертензію на підставі вивчення електрофізіологічних процесів шлуночків серця – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (Галузь знань 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму, артеріальною гіпертензією», номер державної реєстрації 0116U000973, проведена на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини – Комунального некомерційного підприємства "Міська поліклініка № 24" Харківської міської ради.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Метою дослідження було оптимізація ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією шляхом підвищення ефективності прогнозування несприятливих серцево-судинних подій на підставі вивчення зв'язку артеріального тиску та клініко – антропометричних факторів з електрофізіологічними процесами шлуночків серця, зокрема тривалістю інтервалу QTc та визначення прогностичного значення подовження інтервалу QTc.

Для досягнення поставленої мети було визначено наступні завдання: оцінити зміни інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та з'ясувати наявність і характер зв'язків між тривалістю інтервалу QTc та демографічними і антропометричними характеристиками, вивчити взаємозв'язки між характеристиками інтервалу QTc і факторами серцево – судинного ризику та клінічними особливостями перебігу артеріальної гіпертензії, дослідити характер зв'язків між тривалістю інтервалу QTc і

морфофункціональними та гемодинамічними показниками серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, оцінити прогностичне значення тривалості інтервалу QTc та розробити математичну модель прогнозування подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, вивчити зв'язок антигіпертензивного лікування з електрофізіологічними процесами шлуночків серця, зокрема, характеристиками інтервалу QTc; дослідити зв'язок тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з розвитком серцево-судинних подій за результатами ретроспективного спостереження.

Для вирішення поставлених завдань та досягнення мети в дослідження було включено 195 пацієнтів, із них 129 (66,2 %) жінок та 66 (33,8 %) чоловіків, віком від 35 до 80 років. До основної групи увійшли 166 пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ), із них 56 (33,7%) чоловіків та 110 (66,3%) жінок, середній вік ($59,28 \pm 9,72$) років, в групу контролю включено пацієнтів без АГ, із них 10 (34,5%) чоловіків та 19 (65,5%) жінок, середній вік ($57,93 \pm 9,16$) років.

Усім пацієнтам проведено амбулаторне моніторування ЕКГ (АМЕКГ), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), стандартне ЕКГ відповідно до сучасних стандартів.

Залежно від середньодобової тривалості інтервалу QTc за даними АМЕКГ пацієнти основної групи були поділені на 2 групи: група 1 – 20 пацієнтів з подовженим інтервалом QTc та група 2 - 146 пацієнтів з нормальною тривалістю інтервалу QTc.

Для оцінки інтервалу QTc розраховували показники стандартної ЕКГ та АМЕКГ: частоту серцевих скорочень (ЧСС), циркадний індекс (ЦІ) ЧСС, тривалість інтервалу QTc, середній QTc, максимальний QTc, мінімальний QTc, дисперсію інтервалу QTc (dQTc), питому вагу подовженого інтервалу QTc за добу.

Вивчено зміни інтервалу QTc у пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами без АГ. Встановлено зв'язок між інтервалом QTc у пацієнтів з АГ та антропометричними характеристиками. За віком хворі з АГ були співставні, за статтю, чоловіки переважали в групі 1, хворих на АГ з інтервалом QTc вище норми, а жінки в групі 2, хворих з АГ та нормальним QTc, що мало статистично

значущу різницю ($p=0,027$).

Встановлено зв'язок ожиріння та підвищеного індексу маси тіла (ІМТ) з подовженням інтервалу QTc. У пацієнтів з АГ і подовженим інтервалом QTc ІМТ був вищим порівняно з групами з нормальною тривалістю інтервалу та контролю ($p=0,003$).

Виявлено зв'язок подовження середньодобового інтервалу QTc зі ступенем АГ. Середні показники тривалості інтервалу QTc у всіх періодах АМЕКГ (доба, день, ніч) були більшими в групах АГ 2-го та 3-го ступенів, а найменшими в групах контролю та у хворих на АГ 1-го ступеня. Встановлено збільшення питомої ваги подовженого інтервалу QTc у всіх періодах АМ ЕКГ зі збільшенням рівня АТ.

Визначено, що середні показники систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ) та варіабельності (ВАР) САТ та ДАТ були вищими в групі АГ з подовженим інтервалом QTc порівняно з групою хворих на АГ з нормальною тривалістю QTc та групою контролю у всіх періодах моніторингу.

Вивчено взаємозв'язки між характеристиками інтервалу QTc і факторами серцево – судинного ризику (СС) ризику та клінічними особливостями перебігу АГ у пацієнтів груп спостереження.

Встановлено зв'язок тривалості інтервалу QTc з кардіоваскулярним ризиком (КВР), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) за NYHA (New York Heart Association) у пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами без АГ. Високий та дуже високий КВР був більшим в групах пацієнтів з АГ, як з подовженим інтервалом QTc (відповідно $p=0,005$ та $p=0,003$), так і з нормальною його тривалістю ($p=0,001$ та $p=0,002$), порівняно з групою контролю. Питома вага пацієнтів I -го та III-го ФК ХСН за NYHA була вищою в групі пацієнтів з АГ та нормальною тривалістю QTc, порівняно з групами пацієнтів з АГ та подовженим QTc та контролю, відповідно пацієнтів з II-им ФК, було більше в групі 1 порівняно з групами 2 та контролю, що також мало статистично значущу різницю ($p<0,001$).

Встановлено, що комбінація таких показників, як рівень глюкози, калію, ХС, ШКФ, чоловічої статі та ІМТ в прогнозуванні подовження інтервалу QTc має достатню чутливість – 87,5% та специфічність - 70,8% ($p < 0,001$).

Встановлені порогові значення показників: для глюкози - 6,27 ммоль/л, холестерину – 6,7 ммоль/л, ШКФ - 98, калію - 4,8 ммоль/л, ІМТ - 35,8 та чоловіча стать

Досліджено зв'язки між тривалістю інтервалу QTc і морфофункціональними та гемодинамічними показниками серця у пацієнтів з АГ.

Встановлено, що кількість всіх видів аритмій переважала в групі пацієнтів із АГ порівняно з групою контролю протягом всіх періодів АМЕКГ. Серед пацієнтів з АГ аритмії переважали в групі з подовженим інтервалом QTc протягом всіх періодів моніторингу, але статистично значуща різниця встановлена тільки при порівнянні груп з нормальним QTc та вище норми ($p = 0,013$).

Доведено переважання надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) та шлуночкових екстрасистол (ШЕ) в групі пацієнтів із АГ порівняно з групою контролю протягом всіх періодів моніторингу. Медіани НШЕ та ШЕ значно переважали в групі 1, пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTc, в порівнянні з групами 2, пацієнтів з АГ та нормальною тривалістю QTc і контролю, але статистично значуща різниця встановлена при порівнянні групи 1 та 2 лише для добового ($p = 0,030$) та денного ($p = 0,035$) періодів моніторингу, а групи 1 та контролю для денного періоду ($p = 0,013$).

Встановлено, що всі середні параметри ЕхоКГ при АМЕКГ та стандартному ЕКГ, були вищим в групі 1, пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTc, але статистично значущу різницю мали тільки показники маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого діастолічного об'єму (КДО) та ударного об'єму лівого шлуночка (УОЛШ) при порівнянні групи 1 і групи 2 та УОЛШ при порівнянні групи 1 та контролю при АМЕКГ.

Виявлено, що збільшення КДО на 1,0 мл мало зв'язок зі збільшенням шансу розвитку подовження середньодобового QTc за АМЕКГ на 4,6% ($p = 0,017$), за даними стандартного ЕКГ збільшення КСО на 1,0 мл збільшувало шанс подовження QTc майже на 8%, але показник виявився на межі статистичної

значущості ($p = 0,055$).

Оцінено прогностичне значення тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з АГ та розроблена математична модель прогнозування подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.

Визначені статистично значущі фактори ризику розвитку подовження середньодобового інтервалу QTc у хворих на АГ, такі як: стать, ІМТ, середньодобові ДАТ і пульсового артеріального тиску (ПАТ), три валість АГ, офісний ПАТ.

Отримано прямий зв'язок між збільшенням ІМТ на 1 кг/м^2 і підвищенням шансу подовження інтервалу QTc на 10% ($p = 0,037$). Встановлено, що у пацієнтів з АГ 2-го ступеня майже в 5,7 разів вищі шанси до подовження середньодобового QTc ($p = 0,035$), в 12,0 разів - середньоденного та середньонічного QTc ($p = 0,023$) порівняно з групою без АГ, а при поєднанні з шкідливими факторами (алкоголь, паління) шанси збільшуються до майже 6,9 разів для середньодобового та в 17,0 разів для середньоденного та середньонічного QTc ($p = 0,016$).

Виявлено, що чим вище ступінь артеріального тиску тим менше потрібно часу для розвитку подовження інтервалу QTc. Середній час від встановлення діагнозу АГ до моменту розвитку подовження середньодобового інтервалу QTc у хворих із контрольованим тиском становить 25 років; з АГ 1-го ступеня — 26 років, з АГ 2-го ступеня - 16 та із АГ 3-го ступеня — 15 років.

Розроблена прогностична модель для визначення подовження інтервалу QTc, яка дасть змогу здійснювати попередню діагностику у пацієнтів із груп ризику та коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення таких хворих. Прогностична модель має високу чутливість (на рівні 88,9 %) та специфічність (на рівні 70,6 %).

Досліджено зв'язок антигіпертензивних препаратів (АГП) з електрофізіологічними процесами шлуночків серця, зокрема, характеристиками інтервалу QTc.

Встановлено зв'язок АГП з характеристиками інтервалу QTc. Наявність діуретиків в схемі лікування збільшувало в 2,5 рази шанс подовження QTc, в

той же час використання іАПФ, АК, комбінації ББ з АК асоціювалося зі зниженням інтервалу QTс, а застосування БРА II, комбінації іАПФ з ББ зменшувало варіабельність QTс.

Досліджено зв'язок тривалості інтервалу QTс з несприятливими серцево-судинними подіями.

Виявлено що в групі пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTс у 50,0% випадків реєструвалися множинні СС події, тоді як у пацієнтів без подовження QTс цей показник становив лише 16,9%. Статистично значущі відмінності між групами зафіксовані для аритмій ($p = 0,031$) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) ($p = 0,041$).

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше встановлено прогностичну значущість поєднання метаболічних і демографічних показників — рівнів глюкози, калію, загального холестерину, ШКФ, ІМТ та статі, для виявлення ризику подовження інтервалу QTс у пацієнтів з АГ. Побудована прогностична модель продемонструвала високу чутливість і специфічність.

2. Вперше встановлено, що застосування іАПФ, АК та комбінації АК з ББ асоціювалося зі зменшенням тривалості QTс, тоді як прийом БРА II та комбінація іАПФ з ББ сприяли зниженню дисперсії QTс.

3. Вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ з урахуванням факторів, пов'язаних з подовженням QTс, зокрема: чоловіча стать, підвищений ІМТ, наявність шкідливих звичок, тривалість захворювання та рівень офісного ПАТ. Модель продемонструвала високу прогностичну здатність ($AUC = 0,811$; 95% CI: 0,693–0,929; $p < 0,001$).

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення полягає в оптимізації ведення пацієнтів з АГ та своєчасного виявлення осіб з високим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Основними факторами ризику подовження інтервалу QTс у пацієнтів з АГ необхідно вважати: чоловічу стать, підвищений ІМТ, шкідливі звички, тривалість захворювання на АГ, підвищений офісний ПАТ. В якості пацієнтів із групи

ризиком мають розглядатися чоловіки з АГ та підвищеним ІМТ $\geq 35,8$, рівнем глюкози $\geq 6,27$ ммоль/л, холестерину $\geq 6,7$ ммоль/л, ШКФ ≥ 98 , калію $\geq 4,8$ ммоль/л. Пацієнтам з АГ при наявності факторів ризику подовження інтервалу QTc доцільно проведення амбулаторного моніторування ЕКГ на етапі призначення терапії та через 3 місяці. Для прогнозу СС подій рекомендовано використовувати прогностичну модель (AUC = 0,811), що враховує стать, ІМТ, тривалість АГ, ДАТ, ПАТ, офісний ПАТ. При високому ризику схемі лікування перевагу надавати іАПФ, БРА II, АК та комбінації препаратів АК з ББ, та іАПФ з ББ. Діуретики слід призначати за чіткими показаннями з контролем QTc, особливо у пацієнтів з високим ризиком його подовження.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП «Міська поліклініка №24» ХМР, КНП «Міська поліклініка №18» ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №7» ХМР, центру інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії стаціонару "Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті №1" філія «Центр охорони здоров'я» акціонерне товариство «Українська залізниця», в навчальний процес студентів медичного факультету ХНУ імені В.Н.Каразіна (акти впровадження наведено у Додатку В).

Публікації результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи опубліковані в 12 наукових працях, із них: 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 – у журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 6 тез: 1 - у матеріалах національного конгресу, 1- у матеріалах науково - практичної конференції, 4 - в міжнародних науково-практичних конференціях.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, інтервал QTc, дисперсія інтервалу QTc, амбулаторне моніторування ЕКГ, добове моніторування артеріального тиску, раптова серцева смерть, серцево-судинні захворювання, варіабельність артеріального тиску, циркадні ритми артеріального тиску, антигіпертензивні препарати..*