

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Целік Наталя Євгенівна
УДК 616.12-008.331.1-036:616.124-008]-073.7(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ТА ПОКРАЩЕННЯ ПРОГНОЗУ
У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ПІДСТАВІ
ВИВЧЕННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ**

галузь знань 22 Охорона здоров'я
зі спеціальності 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.Є. Целік

Науковий керівник: **Більченко Олександр Вікторович**, доктор медичних
наук, професор

Харків-2025

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 моніторингування.

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 QTс за АМЕКГ на 4,6% ($p = 0,017$), за даними стандартного ЕКГ збільшення КСО на 1,0 мл збільшувало шанс подовження QTс майже на 8%, але показник виявився на межі статистичної значущості ($p = 0,055$).

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

Визначені статистично значущі фактори ризику розвитку подовження середньодобового інтервалу QTс 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/м² і підвищенням шансу подовження інтервалу QTс на 10% ($p = 0,037$). Встановлено, що у пацієнтів з АГ 2-го ступеня майже в 5,7 разів вищі шанси до подовження середньодобового QTс ($p = 0,035$), в 12,0 разів - середньоденного та середньонічного QTс ($p = 0,023$) 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 QTс ($p = 0,016$).

Виявлено, що чим вище ступінь артеріального тиску тим менше потрібно часу для розвитку подовження інтервалу QTс. Середній час від встановлення діагнозу АГ до моменту розвитку подовження середньодобового інтервалу QTс 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 QTс, яка дасть змогу здійснювати попередню діагностику у пацієнтів із груп

ризика 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 QTc, а застосування БРА II, комбінації іАПФ з ББ зменшувало варіабельність QTc.

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

Виявлено що в групі пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTc у 50,0% випадків реєструвалися множинні СС події, тоді як у пацієнтів без подовження QTc 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 QTc 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 QTc, тоді як прийом БРА II та комбінація іАПФ з ББ сприяли зниженню дисперсії QTc.

3. Вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ з урахуванням факторів, пов'язаних з подовженням QTc, 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 QTc у пацієнтів з АГ необхідно вважати: чоловічу стать, підвищений ІМТ, шкідливі звички, тривалість захворювання на АГ, підвищений офісний ПАТ. В якості пацієнтів із групи ризику 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 моніторингу 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..*

ABSTRACT

Tselik N.E. Optimisation of management and improvement of the prognosis in patients with arterial hypertension based on the study of electrophysiological processes of the heart's ventricles - Qualifying research paper with the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 Medicine (Field of knowledge 22 Health Care). – V.N. Karazina of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation is a fragment of the research work of the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kharkiv National University named after V.N. Karazin "Pharmacological and interventional approaches to the treatment of patients with cardiac arrhythmias, arterial hypertension", state registration number 0116U000973, conducted at the clinical base of the Department of Internal Medicine - Municipal Non-profit Enterprise "City Polyclinic No. 24" of the Kharkiv City Council.

The dissertation was performed at the Department of Internal Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University.

The purpose of the study was to optimise the management of patients with arterial hypertension by increasing the effectiveness of predicting adverse cardiovascular events based on the analysis of the relationship between blood pressure and clinical and anthropometric factors with electrophysiological processes of the ventricles of the heart, in particular, the duration of the QTc interval and determining the prognostic value of the prolongation of the QTc interval.

To achieve the goal, the following tasks were defined: to evaluate changes in the QTc interval in patients with arterial hypertension and to find out the presence and nature of the relationship between the duration of the QTc interval and demographic and anthropometric characteristics, to study the relationships between the attributes of the QTc interval and cardiovascular risk factors and clinical features of the course of arterial hypertension, to investigate the nature of the relationship between the

duration of the QTc interval and morphofunctional and hemodynamic indicators of the heart in patients with arterial hypertension, to evaluate the prognostic value of the duration of the QTc interval and to develop a mathematical model for predicting the prolongation of the QTc interval in patients with arterial hypertension, to study the relationship of antihypertensive treatment with the electrophysiological processes of the ventricles of the heart, in particular, the characteristics of the QTc interval; to investigate the relationship between the QTc interval duration in patients with arterial hypertension and the development of cardiovascular events based on the results of retrospective observation.

To solve the tasks and achieve the goal, 195 patients were included in the study, of which 129 (66.2%) were women and 66 (33.8%) were men, aged 35 to 80 years. The main group included 166 patients with arterial hypertension (AH), of whom 56 (33.7%) were men and 110 (66.3%) were women, mean age (59.28 ± 9.72) years, the control group included patients without AH, of whom 10 (34.5%) were men and 19 (65.5%) were women, mean age (57.93 ± 9.16) years.

All patients underwent ambulatory ECG monitoring (AEM), daily blood pressure monitoring (DBPM), and standard ECG according to modern standards.

Depending on the average daily duration of the QTc interval according to AEM, the patients of the main group were divided into 2 groups: group 1, 20 patients with a QTc interval above the norm and group 2, 146 patients with a normal duration of the QTc interval.

To assess the QTc interval, the following parameters of standard ECG and AEM were calculated: heart rate (HR), circadian index (CI) of HR, QTc interval duration, mean QTc, maximum QTc, minimum QTc, QTc interval dispersion (dQTc), and specific weight of prolonged QTc interval per day.

Changes in the QTc interval in patients with hypertension were studied compared to patients without hypertension. The relationship between the QTc interval in patients with hypertension and anthropometric characteristics was established. By age, patients with hypertension were comparable, by gender, men predominated in group 1, patients with hypertension with a higher QTc interval norms, and women in

group 2, patients with hypertension with normal QTc, which had a statistically significant difference ($p=0.027$).

A relationship between obesity and increased body mass index (BMI) with prolongation of the QTc interval was established. In patients with hypertension and a QTc interval above normal, BMI was higher compared to groups with normal interval duration and controls ($p=0.003$).

A relationship between prolongation of the average daily QTc interval and the degree of AH was revealed. The average indicators of QTc interval duration in all periods of AEM (day, day, night) were greater in the groups of hypertension of the 2nd and 3rd degrees, and the lowest in the control groups and patients with hypertension of the 1st degree. An increase in the specific weight of the prolonged QTc interval in all periods of AM ECG with an increase in the level of AH was established.

It was determined that the mean values of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse blood pressure (BP) and variability (VAR) of BP were higher in the group of hypertensive patients with prolonged QTc interval compared to the group of hypertensive patients with normal QTc duration and the control group in all monitoring periods.

The relationships between the characteristics of the QTc interval and cardiovascular risk factors (CV) and clinical features of the course of hypertension in patients of the observation groups were studied.

The relationship between the duration of the QTc interval and cardiovascular risk (CVR), chronic heart failure (CHF) according to NYHA (New York Heart Association) in patients with hypertension, compared to patients without hypertension, was established. High and very high CVR were greater in the groups of patients with hypertension, both with a QTc interval above the norm ($p=0.005$ and $p=0.003$, respectively) and with a normal QTc duration ($p=0.001$ and $p=0.002$), compared to the control group. The specific weight of patients with the 1st and 3rd FC CHF according to NYHA was higher in the group of patients with hypertension and normal QTc duration, compared to the groups of patients with hypertension and

QTc above normal and controls, respectively, patients with II FC was more in group 1 compared to groups 2 and controls, which also had a statistically significant difference ($p < 0.001$).

The relationship between the duration of the QTc interval and the morphofunctional and hemodynamic parameters of the heart in patients with hypertension was studied.

It was found that the number of all types of arrhythmias prevailed in the group of patients with hypertension compared to the control group during all periods of AEM. Among patients with hypertension, arrhythmias prevailed in the group with a QTc interval above the norm during all monitoring periods, but a statistically significant difference was established only when comparing groups with a normal QTc and above the norm ($p = 0.013$).

Predominance of supraventricular extrasystoles (SVES) and ventricular extrasystoles (VES) in the group of patients with hypertension compared to the control group during all monitoring periods was proven. The medians of NSE and SE were significantly higher in group 1, patients with hypertension with a QTc interval above normal, compared with groups 2, with a normal QTc duration and controls, but a statistically significant difference was established when comparing groups 1 and 2 only for the daily ($p = 0.030$) and daytime ($p = 0.035$) monitoring periods, and group 1 and control for the daytime period ($p = 0.013$).

It was found that all the average parameters of Echocardiography with AEM and standard ECG were higher in group 1, patients with hypertension and QTc interval above normal, but only the indicators of left ventricular myocardial mass (LVM), end-diastolic size (EDS), end-diastolic volume (EDV) and left ventricular stroke volume (LVSV) had a statistically significant difference when comparing group 1 and group 2 and WALSH when comparing group 1 and control at AEM.

It was found that an increase in EED by 1.0 ml was associated with an increase in the chance of developing an average daily QTc prolongation by AEM by 4.6% ($p = 0.017$), according to standard ECG, an increase in CSF by 1.0 ml increased the

chance of QTc prolongation by almost 8%, but the indicator was on the verge of statistical significance ($p = 0.055$).

The prognostic value of the duration of the QTc interval in patients with hypertension was evaluated, and a mathematical model for predicting the prolongation of the QTc interval in patients with hypertension was developed.

Statistically significant risk factors for the development of prolongation of the average daily QTc interval in patients with hypertension have been determined, such as: gender, BMI, average daily BP and pulse arterial blood pressure (PBP), time since diagnosis of hypertension, and office PBP.

A prognostic model was developed to determine the prolongation of the QTc interval, which will allow for preliminary diagnosis in patients from risk groups and adjust the diagnostic and treatment tactics of managing such patients. The prognostic model has high sensitivity (at the level of 88.9%) and specificity (at the level of 70.6%)

The relationship between antihypertensive treatment (AT) and electrophysiological processes of the heart ventricles, in particular, the characteristics of the QTc interval, was studied.

A connection between AHL and the characteristics of the QTc interval was established. The presence of diuretics in the treatment regimen increased the chance of QTc prolongation by 2.5 times, while the use of ACE inhibitors, ACEIs, and the combination of BB with ACEIs was associated with a decrease in the QTc interval, and the use of ARBs II, the combination of ACE inhibitors with BBs reduced the variability of QTc.

The relationship between the duration of the QTc interval and adverse cardiovascular events was investigated.

It was found that in the group of patients with hypertension with a QTc interval above normal, multiple CV events were recorded in 50.0% of cases, while in patients without QTc prolongation, this figure was only 16.9%. Statistically significant differences between groups were recorded for arrhythmias ($p = 0.031$) and pulmonary embolism (PE) ($p = 0.041$).

Scientific novelty of the results obtained.

It was established for the first time that an increase in heart rate by 1 bpm, according to a standard ECG, was associated with an increase in the chance of QTc prolongation by 11.1% ($p = 0.005$), and the average daily heart rate according to AEM, with an increase in the chance of prolongation of the average daily QTc by 5.3% ($p = 0.052$).

For the first time, a direct relationship was obtained between an increase in BMI by 1 kg/m² and an increase in the chance of prolonging the QTc interval by 10% ($p = 0.037$).

Priority data were obtained that 2nd degree hypertension ($p = 0.035$) increases the chances of developing a prolongation of the average daily QTc by 5.7 times compared to patients with normal blood pressure.

For the first time, it was established that patients with grade 2 hypertension have 12.0 times higher chances of prolonging the average daily and average night QTc ($p = 0.023$) compared to the group without hypertension.

For the first time, it was found that the higher the degree of blood pressure, the less time it takes to develop prolonging the QTc interval. The average time from the diagnosis of hypertension to the moment of development of prolongation of the average daily QTc interval in patients with controlled blood pressure is 25 years; with stage 1 hypertension, 26 years, with stage 2 hypertension, 16 years, and with stage 3 hypertension, 15 years.

It was first established that the combination of such indicators as glucose, potassium, cholesterol, GFR, male gender and BMI in predicting prolongation of the QTc interval has sufficient sensitivity (87.5%) and specificity (70.8%). The resulting model was statistically significant at the level of $p < 0.001$.

A prognostic model of the development of cardiovascular events in a patient with hypertension, taking into account risk factors for QTc interval prolongation (male sex, increased BMI, presence of bad habits, disease duration and elevated office BP) was developed and tested, which is characterized by sufficiently high characteristics: AUC = 0.811 [95.0% CI 0.693–0.929], $p < 0.001$.

It was first established that in patients with hypertension and a QTc interval above normal, an increase in the KDO index by 1.0 ml is associated with an increase in the chance of developing prolongation of the average daily QTc according to AEM by 4.6% ($p = 0.017$).

For the first time, an inverse, statistically significant relationship of weak strength ($p = 0.030$) between the duration of the daily QTc interval and the combination drugs BB with AK, as well as between the variability of the QTc interval at night and the combination of drugs and ACE inhibitors with BB ($p = 0.022$). With an increased chance of developing QTc interval prolongation in patients with AH, preference should be given to the indicated drug combinations in the treatment regimen.

For the first time, it was found based on the results of retrospective observation that in the group of patients with hypertension with prolonged QTc, 50.0% of people had multiple adverse CV events, while only 16.9% of patients without QTc prolongation. In the group with prolonged QTc interval, there were significantly more episodes of arrhythmias and PE compared to the group of patients who had normal QTc duration, respectively, $p = 0.031$ and $p = 0.041$.

The practical significance of the obtained results, their implementation in practice. Men with hypertension and elevated BMI ≥ 35.8 , glucose level ≥ 6.27 mmol/l, cholesterol ≥ 6.7 mmol/l, GFR ≥ 98 , potassium ≥ 4.8 mmol/l should be considered as patients in the risk group.

For patients with hypertension, in the presence of risk factors for QTc interval prolongation, in particular, the presence of bad habits, the history of the disease, and elevated office BP, it is advisable to carry out AEM.

It is justified to calculate the risk of developing cardiovascular events in patients with hypertension using a predictive model of the development of prolongation of the QTc interval, which is characterised by sufficiently high characteristics: AUC = 0.811 [95.0 % CI 0.693–0.929], $p < 0.001$. If the indicator exceeds -2.4566 , which increases the chance of developing a prolongation of the QTc interval, preference should be

given to ACE inhibitors or ARBS II, ACEIS and combinations of BB with ACEIS, and ACE inhibitors with BB.

The main provisions and conclusions of the dissertation work have been implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal Non-Profit Enterprise "City Polyclinic No. 24" of the Kharkiv City Council, Municipal Non-Profit Enterprise "City Polyclinic No. 18" of the Kharkiv City Council, Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 7" of the Kharkiv City Council, the Center for Interventional Cardiology and Reperfusion Therapy of the inpatient facility "Kharkiv Clinical Hospital on Railway Transport No. 1", branch "Center health care" joint-stock company "Ukrainian railway", in the educational process of students of the medical faculty of V.N. Karazin KhNU (implementation acts are listed in Appendix B).

Publications of research results.

The results of the dissertation work have been published in 12 scientific works, including: 5 articles in professional publications included in the list of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 1 - in a journal included in the international scientometric database Web of Science and 6 theses: 1 - in the materials of the national congress, 1 - in the materials of the scientific and practical conference, 4 - in international scientific and practical conferences.

Key words: *arterial hypertension, QTc interval, QTc interval dispersion, ambulatory ECG monitoring, daily blood pressure monitoring, sudden cardiac death, cardiovascular diseases, blood pressure variability, circadian rhythms of blood pressure, antihypertensive drugs.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Tselik N.E., Yabluchansky M.I.** The proportion of patients with hypertension in the groups of terms prolonged QTc intervals per day data of ambulatory ECG monitoring in dependence from clinical signs. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2018. No 35. P.66-71. doi.org/10.26565/2313-6693-2018-35.

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, Яблучанський М.І.: редагування статті, остаточне затвердження публікації).

2. **Целік Н.Є., Макієнко Н.В., Яблучанський М.І.** Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018, С.29-32. https://issuu.com/promedosvity/docs/02_2018

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, Макієнко Н.В.: редагування статті, Яблучанський М.І.: редагування статті, остаточне затвердження публікації).

3. **Целік Н.Є., Мартиненко О.В., Більченко О.В.** Залежність тривалості QT (QTc), від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Вісник Харківського університету ім. В.Н.Каразіна, Серія «Медицина»*. 2020, 40, с. 80-89. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-10>

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті. Мартиненко О.В.: редагування статистичних розрахунків. Яблучанський М.І.: редагування статті, остаточне затвердження публікації).

4. Целік Н.Є., Більченко О.В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал. 2023. Т.25, 1 (136), с. 5-10. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.262450>

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, Більченко О.В.: редагування статті, остаточне затвердження публікації).

5. Tselik N.Ye. Predicting the risk of prolongation of the mean daily QTc interval in patients with arterial hypertension. The Journal Experimental and Clinical Medicine. 2025. 94(1). 9 <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.1.tse>

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження публікації).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І. Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску залежно від добової питої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2018. 3 (167). С. 49 – 52. journals.onmedu.od.ua/index.php/med/issue/view/89

(Особистий внесок Целік Н.Є.: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті. Журавка Н.В.: переклад на англійську мову. Яблучанський М.І.: редагування статті, остаточне затвердження публікації)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І. Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску в залежності від добової питої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали науково - практичної конференції «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією в умовах реформування системи охорони здоров'я»*. 26-27 квітня 2018 р. Одеса. ([http:// journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua)).

2. Целік Н.Є., Яблучанський М.І. Залежність добової питомої ваги подовженого інтервалу QTc від середніх показників артеріального та пульсового тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. «Український кардіологічний журнал», 1/2018»: Тези доповідей XIX національного конгресу кардіологів України, 2018 р. / за ред. В.О. Шумаков К., 2018. С. 154–155. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/16/ujc%20dod1%2018>.

3. Целік Н.Є. Ступінь артеріальної гіпертензії та тривалість інтервалу QT у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми сьогодення в медицині, фармації та стоматології»*, 17 - 18 грудня 2020 р., м. Арад, Румунія. С. 238–243. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/>.

4. Целік Н.Є., Предиктори подовження інтервалу QT (QTc) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин»*, 17 березня 2021 р., Харків, С. 173-175. https://labdiag.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/materialy_konferentsii_17_03_2021_tom_1.pdf.

5. Целік Н.Є., Більченко О.В., Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. *II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields»*, 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219. <https://eu-conf.com/events/research-work-in-the-system-of-training-teachers-in-technological-fields>.

6. Целік Н.Є., Більченко О.В., Вплив контролю артеріального тиску на тривалість інтервалу QTc в залежності від класів антигіпертензивних препаратів. *III Міжнародна науковопрактична конференція «Intellectual education of students and schoolchildren of the new generation»*, 22-24 січня 2024 р., Париж, Франція, С. 150-152. [URL:https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/](https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	34
1.1 Артеріальна гіпертензія та раптова смерть.....	35
1.2. Інтервал QT у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.....	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Дизайн дослідження.....	59
2.2. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	62
2.3. Методи дослідження.....	67
2.3.1. Клініко-інструментальні методи дослідження.....	67
2.3.2. Методи статистичної обробки отриманих даних	73
РОЗДІЛ 3 ЗМІНИ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-АНТРОПОМІТРИЧНИМИ ФАКТОРАМИ	76
3.1 Зв'язок клініко-антропомітричних факторів з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.....	76
3.2. Зв'язок артеріального тиску з тривалістю та варіабельністю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.....	83

3.3. Зміни інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на стандартному ЕКГ.....	99
3.4. Вплив середніх показників та циркадного ритму артеріального тиску на питому вагу подовженого добового інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.....	102
РОЗДІЛ 4 ЗВ'ЯЗОК ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ, ЗОКРЕМА ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc, З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	
	111
4.1. Зв'язок інтервалу QTc з порушеннями ритму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії.....	112
4.2. Зв'язки електрофізіологічних процесів шлуночків серця, зокрема тривалості інтервалу QTc, з морфофункціональними та гемодинамічними показниками серця у пацієнтів з АГ.....	116
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	
	123
5.1. Аналіз шансів подовження середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з АГ залежно від клініко-епідеміологічних та фізикальних показників	123
5.2 Прогностична модель для визначення подовження інтервалу QTc	138
5.3. Апробація моделі.....	140
РОЗДІЛ 6 ЗВ'ЯЗОК ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З РОЗВИТКОМ СЕРЦЕВО - СУДИННИХ	

ПОДІЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЄЮ	145 ⁴
6.1 Зв'язок фармакотерапії з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.....	145
6.2 Дослідити зв'язок тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за результатами ретроспективного спостереження.....	155
ВИСНОВКИ.....	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	170
Додатки.....	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ	—	артеріальна гіпертензія
АТ	—	артеріальний тиск
БАБ	—	бета-адреноблокатори
ВООЗ	—	Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я
ВСР	—	варіабельність серцевого ритму
ГЛШ	—	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	—	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	—	довірчі інтервали
ЕКГ	—	електрокардіографія
ІММЛШ	—	індекс маси міокарда ЛШ
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
КДО	—	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	—	кінцевий діастолічний розмір
КСО	—	кінцевий систолічний об'єм
КСР	—	кінцевий систолічний розмір
ЛШ	—	лівий шлуночок
ММЛШ	—	маса міокарда лівого шлуночка
НЗ	—	неінфекційні захворювання
ООН	—	Організація Об'єднаних Націй
ППТ	—	площа поверхні тіла
РСС	—	раптова серцева смерть
САТ	—	систолічний артеріальний тиск
СН	—	серцева недостатність
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання
США	—	Сполучені Штати Америки
ТЗСЛШ	—	товщина задньої стінки ЛШ
ТМШП	—	товщина міжшлуночкової перетинки

УЗД	–	ультразвукова діагностика
ФВЛШ	–	фракцію викиду ЛШ
ФП	–	фібриляція передсердь
ХМ	–	холтерівське моніторування
Ці	–	циркадний індекс
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ЮНІСЕФ	–	дитячий фонд ООН
ACC	–	American College of Cardiology (Американський кардіологічний коледж)
АНА	–	American Heart Association (Американська кардіологічна асоціація)
AZCERT	–	Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (центр освіти і досліджень в області терапії Арізони)
DALY	–	Disability-Adjusted Life Year (роки життя з поправкою на інвалідність)
ESC	–	European Society of Cardiology (Європейське Товариство кардіологів)
ESH	–	European Society of Hypertension (Європейське Товариство гіпертонії)
HR	–	Hazard Ratio (відношення ризиків)
HRS	–	Heart Rhythm Society (Товариство порушень серцевого ритму)
LQTS	–	синдром подовженого інтервалу QT
QTc	–	скоригований інтервал QT
QTd	–	дисперсія інтервалу QT
QTVI	–	індекс варіабельності QT
RR	–	Relative Risk (відносний ризик)
YLL	–	Years of Life Lost (очікувана середня кількість втрачених років життя)

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія — одне з найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань людини, що діагностується у третини населення планети і щорічно призводить до смерті майже 7 млн. чоловік [1,2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) АГ є основною причиною передчасної смерті в усьому світі. Близько 1,28 млрд дорослого населення віком 30-79 років мають АГ. Крім того, до 46% дорослих з АГ не знають про своє захворювання, лікуються лише 42% і тільки в одного з п'яти дорослих осіб (21%) з АГ вдається контролювати артеріальний тиск (АТ) (ВООЗ, 2023).

У пацієнтів з АГ значно підвищується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та передчасної смерті [3]. Основною причиною раптової серцевої смерті (РСС) є електрична нестабільність міокарда, що виявляється важкими шлуночковими порушеннями ритму [4,5].

РСС може виникати як при діагностованих раніше хворобах серця, так і в осіб, які до моменту смерті вважалися здоровими. Особливою формою життєво небезпечних порушень серцевого ритму є поліморфні ШТ (типу «пірует»), які виникають у пацієнтів із природженим або набутим синдромом подовженого інтервалу QT [6].

З метою визначення електричної нестабільності міокарда та, відповідно, можливості розвитку шлуночкових аритмій та РСС, застосовуються неінвазивні методи і прості маркери аритмогенезу, такі як тривалість інтервалу QT (QTc) та дисперсія інтервалу QT (dQT), що характеризують неоднорідність процесів реполяризації міокарда.

Інтервал QT (електрична систола шлуночків) відображає тривалість загальної електричної активності шлуночків, включаючи як деполяризацію, так і реполяризацію, а його подовження - сповільнену і асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків [7].

Подовження або скорочення тривалості інтервалу QT за межі встановленого діапазону розглядається як фактор зростання ризику

життєзагрожуючих аритмій [7,8]. Електрофізіологічний феномен подовженого інтервалу QT вважають незалежним предиктором фатальних порушень ритму, які призводять до РСС [9].

Синдром подовженого інтервалу QT характеризується зміною інтервалу на ЕКГ у стані спокою та нападами, втрати свідомості, що є наслідком розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії, частіше типу “torsade de pointes”.

Проведення ХМ ЕКГ забезпечує різноманітну інформацію про інші параметри та тригерні фактори, які лежать в основі патогенезу життєво - загрожуючих аритмій серця [10].

Привертає увагу оцінка добових коливань інтервалу QTс, адже навіть при його нетривалому зростанні може збільшуватись тривалість „уразливого” періоду серцевого циклу і схильність до виникнення пароксизмів „пірует-тахікардії” [10].

Амбулаторне моніторування ЕКГ являється одним із базових методів у виявленні життєзагрожуючих серцевих аритмій [11]. Дослідження електрофізіологічного феномену подовженого інтервалу QTс при амбулаторному моніторуванні ЕКГ (АМ ЕКГ) та клінічних ознак АГ, дає можливість вивчення його зв'язку з іншими предикторами серцево-судинних ускладнень.

Після впровадження в клінічну практику добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) з'явилися нові параметри, які розглядаються як предиктори серцево-судинних ускладнень [11], в першу чергу циркадні коливання артеріального тиску (АТ), що в певних ситуаціях грають важливу роль в виникненні фатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ) [12].

Добре відомо що частота інфарктів, інсультів та передчасної серцевої смерті максимальна в ранкові години, коли рівень АТ найвищий [11].

При поєднанні з АГ подовжений QTс розглядається як неспецифічний маркер серцевої патології [9] і може бути продромальним симптомом шлуночкової аритмії torsade de pointes та спровокованої нею РСС [6].

Таким чином, вивчення інтервалу QTc у пацієнтів з АГ є обґрунтованим та актуальним напрямом сучасної медицини, що має вагоме прогностичне значення. З метою оптимізації ведення пацієнтів з АГ та своєчасного виявлення осіб з високим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій, доцільним є подальше дослідження предикторів подовження QTc. Отже, прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень на підставі оцінки QTc інтервалу є перспективним для підвищення ефективності діагностики, профілактики та персоналізованого лікування пацієнтів з АГ.

Зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, програмами, планами, темами кафедри: дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та артеріальною гіпертензією» (№ державної реєстрації – 0116U000973). Термін виконання: 2018-2025 рр.

Мета дослідження. 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.

Завдання дослідження:

1. 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.
2. Вивчити взаємозв'язки між характеристиками інтервалу QTc і факторами серцево - судинного ризику та клінічними особливостями перебігу артеріальної гіпертензії у обстежених пацієнтів.

3. Дослідити наявність та характер зв'язків між тривалістю інтервалу QTc і морфофункціональними та гемодинамічними показниками серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

4. Оцінити прогностичне значення тривалості інтервалу QTc та розробити математичну модель прогнозування подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

5. Вивчити зв'язок антигіпертензивного лікування з електрофізіологічними процесами шлуночків серця, зокрема, характеристиками інтервалу QTc.

6. Дослідити зв'язок тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з розвитком серцево-судинних подій за результатами ретроспективного спостереження.

Об'єкт дослідження: інтервал QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження: показники інтервалу QTc стандартної електрокардіограми, амбулаторного моніторування ЕКГ, показники добового моніторування артеріального тиску, циркадних індексів частоти серцевих скорочень (ЧСС) та циркадних ритмів артеріального тиску, ехокардіографічні показники, клінічні прояви артеріальної гіпертензії, ураження органів мішеней та супутні захворювання, серцево – судинні події.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, вимірювання АТ, проведення моніторингу АТ в домашніх умовах з урахуванням щоденника); клініко - лабораторні (загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС), біохімічні показники крові (БХ); інструментальні (постановка стандартного ЕКГ в 12-ти відведеннях, амбулаторного моніторування ЕКГ (АМЕКГ), добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ), аналіз показників: ехокардіографічних (ЕхоКГ)); стандартного ЕКГ: ЧСС, тривалість інтервалу QT та корегованого інтервалу QT (QTc), dQTc; АМЕКГ: ЧСС, Ці ЧСС, тривалість інтервалу QT та корегованого інтервалу QT (QTc), протягом всіх періодів моніторування (доба, день, ніч), показники середнього QTc, максимального QTc, мінімального QTc, дисперсія інтервалу

QTc (dQTc), питома вага подовженого інтервалу QTc за добу та виявлення аритмій протягом всіх періодів моніторування; ДМАТ: середній САТ, ДАТ, ПАТ, варіабельність САТ (ВАР), ДАТ, ПАТ, ступінь нічного зниження САТ, ступінь нічного зниження ДАТ. Всі показники визначалися протягом всіх періодів моніторування (день, ніч, доба). Статистичні методи: абсолютні та відносні величини, стандартне відхилення, середнє значення та стандартне відхилення, медіана, критерій спряженості χ^2 Пірсона, критерій Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка, U-тест Мана-Уїтні, Н-тест Краскела-Уоліса, множинний логістичний регресійний аналіз, з використанням методів одночасного входу, покрокового включення та виключення змінних, кореляційний аналіз, ROC-аналіз.

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 QTc 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 QTc, тоді як прийом БРА II та комбінація іАПФ з ББ сприяли зниженню дисперсії QTc.

3. Вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ з урахуванням факторів, пов'язаних з подовженням QTc, 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 результатів полягає в оптимізації ведення пацієнтів з АГ та своєчасного виявлення осіб з високим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Основними факторами ризику подовження інтервалу QTc у пацієнтів з

АГ необхідно вважати : чоловічу стать, підвищений ІМТ, шкідливі звички, тривалість захворювання на АГ, підвищений офісний ПАТ. В якості пацієнтів із групи ризику 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.

Результати дисертаційного дослідження, а саме теоретичний матеріал та практичні рекомендації впроваджені та використовуються в навчальному процесі і лікувальній практиці: КНП «Міська поліклініка №24» ХМР, ХКЛ ЗТ №1 філії «Центр охорони здоров'я публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», КНП «Міська поліклініка №18» ХМР, КНП «Міська клінічна лікарня №7» ХМР, кафедри внутрішньої медицини ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою здобувачки. Мета та завдання дисертаційної роботи визначені разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором О. В. Більченко. Отриманні результати дослідження, висновки, практичні рекомендації та остаточний варіант дисертації проаналізовано та затверджено науковим керівником.

Автором самостійно проаналізовано джерела наукової літератури за темою дисертаційної роботи; особисто проведено обстеження, розшифровка та аналіз стандартного ЕКГ, амбулаторного моніторування ЕКГ та добового моніторування артеріального тиску; визначена відповідність критеріям включення та виключення із дослідження. Пацієнтам включеним в дослідження розроблено план обстеження відповідно до Рекомендацій Європейського

Товариства Кардіологів з лікування АГ (1). Автором самостійно заповнено первинну документацію на пацієнтів та електронну базу даних у пакеті програм Microsoft Excel. Проведено статистичний аналіз за допомогою стандартних статистичних програм та програми IBM SPSS Statistics 20.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових статтях, доповідались на конгресах та конференціях: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.); Науково - практичній конференції «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією в умовах реформування системи охорони здоров'я» (Одеса, 26-27 квітня 2018 р.); XIX національному конгресі кардіологів України, 2018 р. (Київ, 2018); Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми сьогодення в медицині, фармації та стоматології» (м. Арад, Румунія, 17 - 18 грудня 2020 р.); науково-практичній міжнародній дистанційній конференції «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин» (Харків, 17 березня 2021 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Research work in the system of training teachers in technological fields» (15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина); III Міжнародна науковопрактична конференція «Intellectual education of students and schoolchildren of the new generation», 22-24 січня 2024 р., Париж, Франція.

Апробація дисертаційної роботи проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна Міністерства освіти і науки України «16» травня 2025р.

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 та 4 - в міжнародних науково-практичних конференціях.

Структура і об'єм дисертації. Дисертація викладена на 204 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 68 таблицями і 10 рисунками. Робота складається з розділів: вступ, огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи результатів власних досліджень та їх обговорення, висновки та практичні рекомендації. Список літератури включає 241 використане джерело.

РОЗДІЛ 1

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

На сьогодні провідні світові вчені та загальноновизнані організації (Організація Об'єднаних Націй (ООН), Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) вказують на розвиток справжньої епідемії хронічних неінфекційних захворювань (НЗ) населення через значну поширеність нездорового способу життя, низьку фізичну активність, зловживання алкоголем та алкогольвмісними речовинами й наркотичними та психоактивними речовинами й тютюнопалінням, порушеннями здорового та збалансованого харчування, тощо [1].

За офіційною статистикою серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають лідируючі позиції за рівнями смертності працездатного населення й посідають перше місце в структурі НЗ, складаючи до 70,0 % усіх смертей [13].

ССЗ протягом багатьох років є однією з найбільш актуальних світових медико-соціальних проблем через значні рівні їх поширеності, невинне зростання розповсюдженості, постійне прогресуюче «омолодження» та значні рівні негативних медико-соціальних глобальних наслідків через високі рівні інвалідності та смертності, які за прогнозами не зменшать свого прогресування та визначають ще значніші погіршення медико-демографічної ситуації як в усьому світі, так і в нашій державі [13].

АГ є провідним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті та інвалідизації населення [14,15], вражаючи щороку близько 1,4 млрд. осіб (значну частину усього світового дорослого населення та викликаючи більше 10,8 млн. смертей (19,2 % від загального числа смертей за рік у всьому світі), паління 8,71 млн. смертей (15,4 % від загального числа смертей за рік у всьому світі). При цьому, за прогнозами ВООЗ рівень смертності від ССЗ до 2030 р. зросте до 24,1–24,3 млн. осіб [13,14].

1.1 Артеріальна гіпертензія та раптова смерть

За прогнозами, поширеність ССЗ значно збільшиться через кількісне зростання населення і його постаріння [1,16], через що пропонується задіяння стратегії профілактики та контролю ССЗ [17], яка буде спрямована на основні патогенетичні механізми (атеросклеротичні ураження, що призводять до розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних захворювань, венозної тромбоемболії та захворювань периферичних судин і провокують розвиток таких фатальних розладів та захворювань, як інфаркт міокарду, серцеві аритмії, інсульт, тощо) та етіологічні (гіперліпідемія, АГ, діабет, ожиріння, тютюнопаління та низька фізична активність), які в цілому визначають більш ніж 90,0 % факторів ризику розвитку ССЗ [18,19].

Відповідно до європейських та поточних міжнародних настанов порогові значення АТ для визначення АГ зберігають на рівні 140/90 мм рт. ст. та вище; а для осіб у віці 18–65 рр. – САТ у межах 130–120 мм рт. ст. [20,21]. Згідно ж з даними Об'єднаного національного комітету з профілактики, виявлення, оцінки та лікування високого кров'яного тиску (JNC7) межі САТ 120–139 мм рт. ст. і ДАТ 80–89 мм рт. ст. визначаються як «передгіпертензія» [22].

Вказується, що своєчасне регулювання АТ (навіть на передгіпертензивному рівні) може знизити частоту негативних серцево-судинних наслідків АГ [23], а діагностування гострих станів підйому АТ та своєчасне втручання значно знижує смертність від ССЗ [24,25,26]. В першу чергу пильна увага приділяється профілактичному немедикаментозному зниженню АТ: відмова від шкідливих звичок, дієта з низьким вмістом солі [27,28], активізація адекватного фізичного навантаження [29,30], підтримка індексу маси тіла (ІМТ) від 20 до 25 кг/м² [31,32], адекватне споживання калію, здорова збалансована дієта, нормалізація психоемоційного стану та профілактика впливу стресогенних чинників, тощо.

Тривалий вплив підвищеного АТ сприяє пошкодженню органів – мішеней та призводить до серцево-судинних (ІХС, фібриляція передсердь, серцева недостатність, захворюваність клапанів та ін.) [33,34],

цереброваскулярних (інсульт і зниження когнітивних функцій) [35] і клінічних захворювань нирок [36,37]. Одним з найбільш загрозливих наслідків АГ є розвиток різноманітних аритмій, як надшлуночкових, так і шлуночкових. В дослідженнях вказується, що структурні зміни серця в результаті тривалої гіпертензії можуть призвести до фатальної аритмії і раптової серцевої смерті (РСС) [3]. Відзначається, що високий АТ призводить до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), зниження діастолічної функції з порушенням наповнення лівого шлуночка (ЛШ) з подальшим підвищенням тиску в лівому передсерді з гіпертрофією і збільшенням лівого передсердя, посиленням фіброзу передсердь і уповільненням імпульсної внутрішньопередсердної і міжпередсердної електричної активності [38,39], що в подальшому є предиктором розвитку фатальних аритмій (першочергово – фібриляції шлуночків (ФШ)), на що й вказують багато вчених [3,6,40]. При цьому, ГЛЖ значно збільшує ризики фатальних серцевих подій, СН і РСС [4,6] через провокування електрофізіологічних змін в міокарді шлуночків, які призводять до шлуночкової екстрасистолії, тахікардії та РСС [6,41,42]. При цьому, у 75,0–80,0 % хворих із ІХС причиною такої смерті є фібриляція шлуночків, якій передуює шлуночкова екстрасистолія, що переходить в нестійку, а потім в стійку шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків із асистолією та клінічну смерть [23,40,43]. Електрофізіологічні зміни, що пов'язані з ГЛШ відзначаються неоднорідністю по всій гіпертрофованій тканині, а фіброз міокарда створює області електричної нестабільності (зони з патологічною автономною продукцією і циркуляцією електричних імпульсів, частково ізольовані фіброзною тканиною від синусового вузла, які можуть формувати субстрат для шлуночкової екстрасистолії) [41].

Таким чином, ГЛШ є провідним фактором, який цілковито визначає розвиток фатальних аритмій та РСС при АГ; а гемодинамічні зміни, нейроендокринні фактори, структурне ремоделювання передсердь і шлуночків (наприклад, фіброз міокарда), проаритмогенний електрофізіологічний фенотип ГЛШ і подовжений інтервал QTc – все це вносить свій вклад в складну

патофізіологічну картину аритмогенезу при АГ. Значне ремоделювання серця (гіпертрофія, інтерстиціальний фіброз, аномальна активність симпатичної нервової системи серця та ін., що провокують фатальну фібриляцію шлуночків і застійну СН), викликане АГ [41]. Індуковане АГ ремоделювання серця відіграє ключову роль в розвитку електричної однорідності міокарда та клінічно проявляється розвитком фатальних надшлуночкових і шлуночкових серцевих аритмій.

Аритмії виникають на фоні тривалого перебігу АГ, що призводить до адаптаційних змін в організмі у вигляді ремоделювання стінки судин і міокарду, що (в свою чергу) провокує нестабільність провідної системи серця, на тлі якої й виникають передсердні і шлуночкові аритмії [39,43]. Механічне та електричне ремоделювання шлуночка серця являє собою адаптивну (дезадаптивну) зміну його структури і функції у відповідь на перевантаження тиском і/та об'ємом. Причому, порушення електричних і/та механічних властивостей одного шлуночка впливає на властивості й іншого; а правий шлуночок анатомічно і функціонально відрізняється від ЛШ; тому, тонка стінка правого шлуночка робить його більш чутливим до розширення, що також може спровокувати розвиток фатальних наслідків та РСС [41,43]. Аритмії провокують прискорене серцебиття, запаморочення, непритомність, відчуття «стиснення» в грудях, утруднене дихання, що також може призвести до розвитку СН, кардіогенного шоку та РСС [4,44].

Відзначається, що аритмії можуть розвинутися не тільки на фоні структурних захворювань серця, але й при відсутності них на тлі «нормального серця» [45-47].

Усі аритмії класифікують за частотою серцевих скорочень (ЧСС) (брадикардичні чи тахікардичні) [48] і підрозділяють в залежності від місця походження (надшлуночкові або шлуночкові) та виокремлюють доброякісні («безпечні») аритмії, потенційно небезпечні та життєзагрожуючі аритмії [49]

За патогенетичні механізми розвитку аритмій цілковито відповідальна АГ, яка провокує перевантаження тиском і/та об'ємом, у відповідь на яке

відбувається дилатація та розтягнення міокарду в лівому і правому передсерді, що (в свою чергу) призводить до структурної адаптації та адаптації іонних каналів, через що відбувається розвиток фібриляції та тріпотіння передсердь. Подальша втрата скорочення передсердь призводить до недостатнього наповнення шлуночка і зниження серцевого викиду. Слід вказати, що шлуночкові аритмії можуть провокуватися розширеним дисфункціональним шлуночком або рубцевими змінами стінки шлуночка [50], що викликає розвиток проаритмічного міокарду. В свою чергу, існуюча лівостороння СН також значно збільшує ризики розвитку аритмії [51] через те, що порушення функції ЛШ також провокує значні зниження серцевого викиду через недостатнє наповнення і скорочення, що призводить до компенсаторної гіпертрофії і дилатації ЛШ, яка провокує підвищення тиску в лівому передсерді, його компенсаторне збільшення і фіброзні зміни й інші проаритмічні патологічні ефекти [52]. Ці зміни збільшують довжину саркомера і змінюють чутливість до кальцію, що призводить до більш сильного скорочення шлуночків і ремоделювання іонних каналів [53], що викликає розвиток проаритмічного міокарду й різноманітні серцеві аритмії [53,54,55]. При цьому, вченими вказується, що функція лівого передсердя також може бути взаємопов'язана з ризиками розвитку негативних кардіоемболічних наслідків [56], що повністю підтверджується результатами проведення ультразвукової діагностики (УЗД), яка дозволяє провести точне діагностування діастолічної дисфункції ЛШ [57] чи будь-яких інших наслідків АГ та розвитку на її тлі структурних змін міокарду. Окрім визначення УЗД-паттернів порушеного міокарду передсердь, також виявляється важливим й УЗД оцінка зрушень міокарду шлуночків, що виникають на фоні АГ і призводять до різноманітних функціональних порушень нормального функціонування серця [58]. Так, УЗД-критеріями ремоделювання ЛШ при АГ є концентрична гіпертрофія, що відображає збільшення маси ЛШ і відносної товщини стінок. На рівні кардіоміоцитів це відбувається через паралельну збірку скорочувальних білкових одиниць, що призводить до збільшення ширини окремих міоцитів

[59].

1.2. Інтервал QT у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Відзначається, що УЗД оцінка розміру лівого передсердя разом із загальним серцево-легеневим УЗД підвищує точність діагностики гострої СН [60], яка розвивається через застійні явища, пов'язані з підвищеним тиском і/або перевантаженням рідиною [61,62,63], що є важливою терапевтичною метою. Для діагностування СН були розроблені нові УЗД методи виявлення підвищеного внутрішньосерцевого тиску і/або перевантаження рідиною, які більш чутливі і специфічні, що дозволяє проводити більш ранню і більш точну діагностику СН і полегшує подальші стратегії лікування [64].

Так, за допомогою УЗД діагностування можна виявити й ознаки, що відзначаються при АГ та цілковито пов'язані з ризиками аритмогенезу – подовженням QTс, яке виникає при гіпертензивній ГЛШ (із-за впливу АГ на геометрію ЛШ) через зміни в експресії і розподілі іонних каналів. Відзначається, що збільшення маси ЛШ через його гіпертрофію викликає зниження синхронізації процесів серцевої реполяризації та обумовлює подовження QT і збільшення його дисперсії (QTd). За іншими припущеннями щодо взаємозв'язку мінливості інтервалу QT і ГЛШ при АГ визначається, що гіпертрофія кардіоміоцитів провокує порушення активності іонних каналів (першочергово K^+ і Ca^{+}), що (в свою чергу) викликає зміну тривалості потенціалу дії й кількісні зниження потоків K^+ та різноманітні порушення регуляції внутрішньоклітинного Ca^{+} й дисфункції щілинних з'єднань [65]. Відзначається, що тривалість QTс цілковито пов'язана з індексом маси ЛШ, а збільшення тривалості QTс провокує ризики смерті у пацієнтів із ГЛШ (найвищі при QTс > 500 мс. [59]). Окрім цього, встановлено, що подовження інтервалу QT при ГЛШ через АГ виникає й із-за інших факторів, серед яких першочергово виокремлюють фіброз, ішемію міокарда та цукровий діабет [66-67]. При цьому, відзначається й подовження QTс при АГ й збільшенні ІМТ, що вказує на зміну вегетативного гомеостазу [68].

найден.]. Так, дослідженнями визначено значну роль автономної нервової системи в подовженні QT інтервалу [69]. Було констатовано, що викид катехоламінів при АГ викликає значні зміни в процесах реполяризації шлуночків, що призводить до подовження інтервалу QT і до розширення дисперсії в міокарді. Так, для хворих із підвищеним викидом катехоламінів є типовими зміни ЕКГ: погане прогресування зубця R, інвертовані зубці T, подовження інтервалу QT, відхилення осі вправо чи вліво, ГЛШ і його деформація, тощо [70**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Ще деякі вчені наголосили, що у хворих із АГ вранці (коли максимальний рівень катехоламінів), спостерігається пролонгація серцевої реполяризації в поєднанні з симпатичною гіперреактивністю; а інші дослідники вказали на відсутність підвищеного синтезу і реалізації катехоламінів у пацієнтів із АГ та, навпаки, зазначили знижену сприйнятливність міокарда до впливу катехоламінів у деяких хворих із АГ [65].

Слід вказати, що на сьогоднішній час для визначення тривалості інтервалу QT великого значення надається неінвазивним методам оцінки ризику виникнення шлуночкових аритмій, серед яких основне місце посідає проведення електрокардіографії (ЕКГ) у спокої і визначення показників варіабельності серцевого ритму (BCP) на основі амбулаторного моніторування ЕКГ (АМ ЕКГ). Багатьма вченими визначається, що інтервал QT є одним з найбільш клінічно значущих параметрів ЕКГ, подовження чи вкорочення якого є основним фактором ризику розвитку фатальних аритмій і РСС [71-76], що й підтверджується численними дослідженнями, які вказують, що у хворих з подовженим інтервалом QT в 13,0 % випадків причиною смерті є шлуночкова тахікардія типу «torsades de pointes» [77]. Вказується, що скоригований інтервал QT (QTc) є надійним предиктором розвитку ІХС і смертності від ССЗ із-за провокування фатальної аритмії і РСС. Хоча й за даними проведеного метааналізу й визначається провідна прогностична роль інтервалу QTc для моніторингу АТ й АГ [5], однак вона й на сьогодні повністю не вивчена.

Інтервал QT характеризує електричну систолу шлуночків і вимірюється

за ЕКГ від початку зубця Q до закінчення зубця T (деполяризація і реполяризація шлуночків). Було встановлено, що тривалість QT цілковито залежить від ЧСС, статі, прийому деяких фармакологічних засобів, тощо. Тривалість QT оцінюють, порівнюючи отримані у пацієнтів показники з нормативними даними, розрахованими за формулою Bazett (1918 р.):

$$QT_{\text{норм}} = K \times \sqrt{RR}, \quad (1.1)$$

де K – константа (для чоловіків – 0,37 і для жінок – 0,39);

RR – тривалість серцевого циклу в с.

Якщо інтервал QT вищий на 50 мс від нормативних рівнів, то в даному випадку говорять про патологічне подовження інтервалу QT. Окрім цього, ще загальноприйнято розраховувати й так званий скоригований інтервал QT (QTc) – розрахунковий показник, який відображає скоригований по ЧСС інтервал QT, нормативне значення якого є величина 0,42 с.:

$$QTc = QT_{\text{пацієнта}} / \sqrt{RR}, \quad (1.2)$$

де RR – тривалість серцевого циклу в с.

В історичному аспекті вимірювання інтервалу QT почали застосовувати з 1895 р., коли W. Einthoven на ЕКГ виділив зубець P, комплекс QRS і зубець T, а пізніше (1906 р.) і зубець U. Спочатку аномальна морфологія зубця T вважалася патологічною, але значенням інтервалу QT не надавали належної уваги, а подовження його реєструвалося переважно у пацієнтів в гострому періоді інфаркту міокарда, але, наприкінці 1950-х – початку 1960-х рр. інтервалу QT починають приділяти все більш поглибленої уваги, на що й вказують роботи A. Jervell і F. Lange-Nielsen й C. Romano [79,80]. В подальшому, інтервал QT починає ще більш інтенсивніше досліджуватися, що й відображається в численних наукових дослідженнях і публікаціях щодо випадків подовження інтервалу QT, об'єднаних ризиком виникнення злоякісних фатальних аритмій і асоційованих зі збільшеним ризиком РСС, який отримав загальну назву «синдром подовженого інтервалу QT» (LQTS). Інший стан, який отримав назву «синдром укороченого інтервалу QT», був описаний

в 2000 р I. Gussac і асоціювався зі збільшеними ризиками розвитку РСС через фібриляцію шлуночків [81]. Слід вказати, що інтервалу QT у якості альтернативи було запропоновано вимірювати інтервал JT, що виключав фазу деполяризації (QRS-комплекс) і вимірювався від початку ST сегмента до закінчення Т зубця. Це було досить актуальним для хворих із порушеннями внутрішньошлуночкової провідності. Так, P. Tabatabaei et al. вказували на розширення комплексу QRS у хворих із повною блокадою лівої ніжки Гіса, що провокує подовження інтервалу QT на 16,0 %, але не викликає зміну тривалості JT [82]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** За дослідженнями ж W. Zareba, у хворих із генотипом LQT₁ і LQT₃ і не зміненою внутрішньошлуночковою провідністю діагностична цінність інтервалів QT і JT повністю порівнянна, а у хворих із LQT₂ генотипом цінність JT інтервалу значно нижча й менше асоційована з аритмічними розладами [83-84].

Надалі багатьма науковцями проводилися вивчення збільшення тривалості інтервалу QT і QTc [85-91], які визначили, що інтервал QT відрізняється за тривалістю в різних відведеннях однієї і тієї ж ЕКГ. Історично було прийнято вимірювати інтервал QT в II-му стандартному відведенні ЕКГ (Lewis 1912 р., Bazett – 1920 р.). При цьому, в подальшому в інших клінічних дослідженнях багатьма пропонувалося вимірювати інтервал QT у всіх відведеннях: в стандартних, відведення V₂ і V₃, де тривалість комплексу QRS на 20 мс більша, ніж в інших; у відведенні з самим високим зубцем Т; у відведенні aVL, де зубець U розташований на ізолінії і в «квазі-ортогональних» відведеннях (I-е, aVF і V₂). Згідно ж з рекомендаціями міжнародних організацій АНА/ACC/HRS (2017 р.) (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) та канадського кардіоваскулярного товариства щодо стандартизації та інтерпретації ЕКГ, інтервал QT необхідно вимірювати у всіх 12 відведеннях ЕКГ, а в розрахунках використовувати отримані дані у відведенні з найдовшим значенням QT (зазвичай V₂ або V₃).

Слід вказати, що окрім відведень ЕКГ, інтервал QT різниться й під впливом інших чинників. Останнім часом відзначається посилення інтересу до

дослідження вторинних причин LQTS, серед яких виділяють вплив певних лікарських засобів, генетичні й електролітні порушення, структурні зміни серця, вегетативні впливи, гострі церебральні ураження, тощо [92,93,94]. Так, тривалість інтервалу QT має деякі відмінності за віко-статевими характеристиками. Тривалість QT у жінок приблизно на 20 мс більша порівняно з чоловіками [95], що відповідно до клітинної і тканинної електрофізіологічної теорії цілковито викликано дією статевих гормонів [96]. Існує й незначна різниця в інтервалі QTc між дівчатками і хлопчиками до статевого дозрівання. Ця гендерна відмінність з'являється в підлітковому віці, коли у хлопчиків проявляється ефект тестостерону, що прискорює струм калію через швидкі калієві канали і вкорочує інтервал QT. Ця різниця варіює у межах 12–15 мс у підлітків зменшуючись до 6–10 мс в старших вікових групах і нівелюється в подальшому. Окрім цього, й деякі фармакологічні препарати також можуть провокувати подовження інтервалу QTc (так зване «фармакологічне» подовження QTc) [97]. На сьогодні відомо більше за 190 фармакологічних препаратів, що спроможні провокувати подовження інтервалу QT (згідно зі списками центру освіти і досліджень в області терапії Арізони (AZCERT)). AZCERT підрозділяє усі препарати, що спроможні провокувати подовження інтервалу QTc на три групи, що відображають ступінь достовірності ризику розвитку шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes». Значна кількість цих препаратів широко використовується в сучасній клінічній практиці. До цих препаратів відносять представників антиаритмічних і антимікробних засобів, нейролептики, антидепресанти, фенотіазіни, опіати, прокінетики травного тракту, тощо [91,98,99].

Вплив всіх вищезазначених чинників на провокування подовження інтервалу QT і QTc цілковито підтверджується проведеними метааналізами, які включали аналіз оглядів і когортних досліджень 8453 пацієнтів [100], з яких 21,0 % (1772 осіб) відзначив подовження QTc. У більшості цих досліджень вірогідно ($p < 0,001$) подовження QTc було пов'язано з гіпокаліємією, жіночою статтю ($p < 0,05$); а ниркова недостатність і цукровий діабет визначили

можливості провокування подовження QTc ($p < 0,05$) [101,102]. Декілька досліджень визначили можливий вплив фармакологічних препаратів, що подовжують інтервал QT зі значними ризиками розвитку шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes» ($p < 0,01$).

Визначається, що подовження QTc часто характеризує затримку реполяризації шлуночків. За Roden et al., в нормі фізіологічні механізми утворюють певний буфер для підтримки нормальної реполяризації шлуночків (резерв реполяризації); але, визначені вище фактори ризику і генетична схильність спроможні значно знизити резерв реполяризації, через що й виникають порушення реполяризації шлуночків [92]. Інші дослідження вказують, що подовження QT пов'язане з порушеннями іонного гомеостазу усередині міоцитів [92] через їх схильність до підвищеного ризику виникнення гіперкінетичної аритмічної десинхронізації, які можуть призвести до поліморфних міоцитів, через що виникає «torsades de pointes», яка є причиною непритомності (якщо порушення нетривалі) та має тенденцію до прогресування у потенційно фатальну фібриляцію шлуночків при швидкому рецидиві чи значній тривалості (≥ 30 с) [91].

Окрім цього, до факторів ризику провокування LQTS відносять і гіпокаліємію, гіпомагніємію, захворювання серцево – судинної системи (ІХС, СН, аритмії, тощо) та ниркову недостатність. Однак, найбільш істотно тривалість інтервалу QT залежить від ЧСС. Історично, перша спроба стандартизувати інтервал QT за ЧСС була здійснена в 1920 р. англійським вченим-фізіологом G. Bazett, який запропонував розрахунок інтервалу QTc проводити наступним чином:

$$QTc = QT_{\text{пацієнта}} / \sqrt{ЧСС}, \quad (1.3)$$

В подальшому було запропоновано ще досить значну кількість інших розрахункових формул (Fridericia, Kovach, Arrowood, Kawataki, Sarma, Boudoulas, Ashman, Youshinaga (тільки для дітей), Framingham, Simonson, Mayeda, Adams, Kariäläinen, Ljung (для осіб із гіпокаліємією), Schlamowitz

(тільки для здорових), Akhras & Rickards, Hodges, Lecocq, Dmitrienko, Rautahajru, тощо). Більшість із них було засновано на більш складних методиках статистичного аналізу. Слід вказати, що одними з останніх досліджень, в яких було прийнято спроби систематизації формул для корекції QT інтервалу, були дослідження S. Rabkin (2015 р.) (включали аналіз 20 формул для вимірювання інтервалу QTc, на підставі якого для кожної з існуючих на даний час формул була побудована відповідна діаграма розсіювання і розрахований нахил лінії лінійної регресії, що був найменшим для формул Rautahajru і Dmitrienko, а найбільшим – для формул Mayeda і Bazett) та дослідження 2016 р., згідно з яким нахил лінійної регресії був мінімальним для формул Dmitrienko і Rautahajru, а наступною за ними була формула Bazett, що випередила Fridericia, Framingham і Hodges формули [103]. В подальшому (2017 р.) S. Rabkin, E. Szefer і D. Thompson вивели нову формулу для вимірювання QTc (так звана формула spline QTc) з модифікаціями для вікостатевих характеристик, що базувалася на проведеному дослідженні NHANES (13527 хворих) [104], яка була розрахована на основі функціонального агностичного моделювання показників ЕКГ і сплайн-регресійних моделей. На відміну від попередніх формул, де були використані стандартні математичні функціональні форми (лінійні і логарифмічні функції, експоненти, тощо) у формулі spline QTc не має конкретної функціональної форми залежності (логарифмічної, квадратичної, тощо), а застосовується гнучкий підхід сплайн-регресії, що дає змогу моделювати майже будь-яку форму співвідношення ЧСС і QT.

Однак на сьогодні частіш за все використовується формула Bazett через простоту і надійність. Саме за формулою Bazett було розраховано QTc за Рекомендаціями АНА/ACCF/HRS й ESC. Згідно з критеріями Шварца (використані в Рекомендаціях ESC і HRS/EHRA/APHRS по лікуванню пацієнтів з шлуночковими порушеннями ритму і профілактики РСС), подовженим слід вважати інтервал QTc, більший за 450 мс у чоловіків і 460 мс у жінок, а QTc, більший за 480 мс вказує на наявність LQTS навіть без клінічних проявів.

Відповідно до інших рекомендацій (Європейського медичного товариства) подовженим QTc визначається при ≥ 450 мс у чоловіків і ≥ 470 мс для жінок [6]. При цьому вказується, що в більшості випадків виникнення та розвиток аритмій виникає при інтервалі QTc ≥ 500 мс [6,43,49]. Синдром же укороченого інтервалу QT визначають при зменшенні тривалості інтервалу QTc менше за 340 мс (чоловіки) і 360 мс (жінки) при наявності синкопе і пароксизмальних шлуночкових тахікардій.

Ще одним, досить часто застосованим в клініці показником є так звана дисперсія QT (dQT) – різниця між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу QT, що отримані у всіх відведеннях ЕКГ. Дисперсія QT характеризує варіабельність різних проекцій просторової петлі зубця Т різних відведень та неоднорідність процесів реполяризації міокарда. Дослідженнями вказується, що порушення процесів реполяризації міокарда (більшістю при АГ) здійснюється на рівні серцевої регуляції синусового вузла, що пов'язано з підвищенням симпатичної і зниженням вагусної модуляції.

Дисперсія QT спочатку застосовували як маркер аритмогенності міокарда, так, як за гіпотезою, ризик розвитку фатальних аритмій прямо пропорційний збільшенню dQT, однак в подальшому інші дослідження довели, що показник dQT не може бути застосованим для кількісного визначення ступеня просторової неоднорідності шлуночкової реполяризації. На сьогодні норма dQT: 10–71 мс, збільшення її більше за 100 мс є прогностично досить несприятливим. Окрім цього, показники dQT застосовують для розрахунку варіабельності інтервалу QT (зміна його тривалості від скорочення до скорочення), що характеризує тимчасову лабільність реполяризації. Даний показник збільшується при ІХС, застійній СН, LQTS, гіпертрофічній кардіоміопатії, панічному розладі, тощо. Кількісно варіабельність QT представляють у вигляді індексу варіабельності QT (QTVI).

$$QTVI = \log_{10} [(QT_v/QT_{m2})/(RR_v / RR_{m2})], \quad (1.4)$$

де QT_v – дисперсія інтервалу QT;

QTm – середній інтервал QT;
 RRv – дисперсія інтервалу RR;
 RR – середній інтервал RR.

Визначається, що QTVI кількісно характеризує величину флуктуацій QT інтервалу, нормовану величиною коливань ЧСС і середньою тривалістю QT і залежить від конусного стану вегетативної нервової системи.

Слід вказати, що за відхиленнями показника dQT найкраще визначається виникнення та розвиток LQTS, етіологія якого не так давно ще була повністю не розкритою; але, дослідники наголошували на вродженому етіологічному принципі. З огляду на етіологію LQTS виділяють декілька основних патогенетичних теорій, основною з яких є теорія симпатичного дисбалансу іннервації (значного зниження правобічної симпатичної іннервації через слабкість або недорозвинення правого зірчастого ганглія і спровокованого цим переважання лівосторонніх симпатичних впливів). Ще має місце теорія патології іонних каналів [105,106]. Загальновідомо, що процеси деполяризації і реполяризації в кардіоміоцитах відбуваються завдяки руху електролітів ззовні клітини усередину за допомогою K^+ ; Na^+ і Ca^{2+} каналів сарколеми за допомогою енергії Mg^{2+} залежної АТФ-ази. З огляду на це, існує теорія щодо розвитку синдрому LQTS із-за порушення функції білків іонних каналів, що провокують подовження інтервалу QT через вроджені та набуті причини [107,108,109]. Слід вказати, що в деяких випадках і вроджене й придбане подовження інтервалу QT може перебігати без будь-яких клінічних супроводів і виявлятися лише за допомогою ЕКГ (так званий «феномен подовженого інтервалу QT»), а якщо подовження інтервалу QT супроводжується певними клінічними ознаками (напади посиленого серцебиття; запаморочення; втрати свідомості; реєстрація на ЕКГ «атак» двоспрямовано-веретенноподібної шлуночкової тахікардії, фібриляції або асистолії шлуночків), тоді застосовують формулювання LQTS. При цьому, M. Baumert et al вказують на певні особливості синкопальних станів при LQTS [110,111]: розвиток на піку психоемоційного (40,0 % хворих) або фізичного (50,0 % осіб) перенавантаження чи під час пробудження після

нічного сну (15,0 % хворих) або як реакція на різкі звукові подразники (5,0 % осіб); певні клінічні ознаки передсинкопального періоду (запаморочення, загальна раптова слабкість, потемніння в очах, відчуття серцебиття та тяжкості за грудиною, «дзвін» у вухах); швидке відновлення свідомості і відсутність анамнестичних зрушень в постприступному періоді; відсутність будь-яких змін особистості, які характерні при епілепсії.

Подовження QT інтервалу діагностується на стандартній ЕКГ із використанням психічних і фізичних навантажень. Слід вказати, що при нормальних значеннях QT інтервалу за ЕКГ спокою синдром LQTS діагностується за допомогою провокаційних проб (ін'єкція адреналіну або стрес-тест) і генетичного діагностування [112].

Найпоширенішими діагностичними критеріями для визначення LQTS є критерії Шварца (1985 р.) [113], які розподіляються на великі критерії (подовження інтервалу QT (QTc більше за 0,44 с); наявність в анамнезі синкопе; наявність у членів сім'ї LQTS) і малі (вроджена нейросенсорна глухота; епізоди альтернації хвилі T; брадикардія (у дітей); патологічна шлуночкова реполяризація). За визначеннями, LQTS синдром діагностується при наявності 2 «великих» або 1 «великого» та 2 «малих» критеріїв.

Що стосується вродженого LQTS синдрому, то, останніми роками встановлені основні генні мутації, які зумовлюють дану форму LQTS синдрому та, в залежності від локалізації мутованого гена, виокремлюються в його типи [6]. Згідно з патогенетичними механізмами, мутований ген перекодує синтез швидких і повільних K^+ і Na^+ каналів, значно порушуючи їх структурну характеристику, що викликає подовження електричної систоли серця, яка обумовлена складними іонними переміщеннями і сумарно відображає процеси деполяризації і реполяризації в кардіоміоцитах. Через це спостерігається поява ранніх чи пізніх постдеполяризацій і поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка відзначається зміною форми і напрямку основних зубців шлуночкового комплексу на протилежні в одному відведенні. Передвісниками «піруету» є: різка тахікардія (150–250 уд. за хв.) чи різка брадикардія,

шлуночкова екстрасистолія, перевищення dQT більше за 55 мс, зміна зубця Т (на гострий, інвертований, двофазний) зі збільшеною чи зниженою амплітудою, виражений зубець U, критичне подовження інтервалу QT перед самим нападом. За даними авторів, досить часто ці зміни відбуваються на фоні SLS-послідовності (short-long-short): послідовній зміні суправентрикулярної екстрасистолії, постекстрасистолічної паузи і повторної шлуночкової екстрасистолії [114], яка спостерігається при шлуночкових тахікардіях (згідно з класифікацією механізму їх розвитку відносяться до паузозалежних). Згідно з цією класифікацією, всі вроджені LQTS синдроми відносять до групи адренергічнозалежних (шлуночкова тахікардія виникає на тлі підвищеного симпатичного тону); а набуті – до паузозалежних (шлуночкова екстрасистолія, переважно «пірует», виникає на фоні зміни R-R інтервалу у вигляді SLS-послідовності) [115]. Даний розподіл є досить нечітким; так, як існують дані щодо наявності паузозалежного вродженого LQTS синдрому й випадки маніфестації раніше безсимптомного LQTS синдрому на тлі прийому певних медикаментів [116].

Слід вказати, що на сьогоднішній час загальноприйнятна класифікація LQTS синдрому відсутня. Є лише декілька класифікаційних проектів, в основі яких знаходяться ті чи інші класифікаційні критерії [117-119]. В цілому за усіма класифікаціями відзначається, що синдром LQTS може бути вродженим та набутим. На сьогодні, при вродженому LQTS синдромі вже ідентифіковані патогенні варіанти більш ніж 17 генів. При цьому вказується, що 75,0–90,0 % усіх вроджених LQTS синдромів виникають через порушення гену *Kv7.1*, що кодується білком *KCNQ1* (LQT₁), або порушення кодованим білком *KCNH2* гену *Kv11.1* (LQT₂), або порушення кодованим білком *SCN5A* гену *Nav1.5* (LQT₃). Інші (мінорні) генотипи виникнення синдрому LQTS займають не більше за 5,0 % [120,121]. Набутий LQTS синдром виникає через подовження інтервалу QT із-за певних захворювань, або через вживання певних лікарських засобів, або через певні порушення електролітного балансу, що провокують подовження інтервалу QT.

Згідно з МКХ-10 синдром LQTS (вроджений і набутий) відноситься до розділу I 49.8 – «Інші уточнені порушення серцевого ритму». В Україні поширена класифікація робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України, згідно з якою усі LQTS також підрозділяють на набуті та вроджені. До першої групи (набуті) відносять: гострі (при будь-яких отруєннях: кардіотоксичними речовинами, β -адреноміметиками, артеріальними вазодилататорами, антиаритмічними і психотропними засобами, антигістамінними препаратами, деякими антибіотиками, прокінетиками й діуретиками, тощо; через гострі порушення електролітного балансу; внаслідок порушень нормального функціонування центральної нервової системи; через інфекційні чи алергічні ураження міокарда та гострий інфаркт міокарда та хронічні (через хронічні захворювання серцево-судинної системи; із-за патологічних станів, що викликані ураженнями серця) подовження інтервалу QT. До другої групи (вроджені подовження інтервалу QT) відносять: класифікацію за етіологічними принципами (спадкові форми: синдром Джервелла-Ланге-Нільсена і Романа-Уорда; спорадичні форми, що викликані спонтанними мутаціями) і клінічними ознаками (ізольоване подовження інтервалу QT; синкопе з подовженням і без подовження QT й прихована форма – так званий латентний перебіг LQTS синдрому) та подовження, викликані молекулярно-генетичними порушеннями.

Таким чином, синдром LQTS є досить небезпечним через високу загрозу розвитку фатальних аритмій та РСС, попередити які цілковито можливо за допомогою моніторингу інтервалів QT і QTc із залученням ЕКГ діагностування. Слід вказати, що останнім часом визначені можливості вимірювання інтервалів QT і QTc за допомогою портативних ЕКГ пристроїв на базі смартфонів, які являють собою інноваційне і економічне рішення для проведення моніторингу в амбулаторних умовах. Отримані за допомогою таких пристроїв результати ЕКГ моніторингу передаються на віддалений сайт моніторингу QTc, де він оцінюється і контролюється протягом усього періоду лікування і спостереження за хворими [122,123], що є досить зручним

механізмом ведення таких хворих.

Як вже визначалося вище, інтервал QT і QTc є одним з найважливіших параметрів ЕКГ задля діагностування можливих ризиків розвитку фатальних аритмій, тривалість яких визначається тривалістю процесів активації міокарда шлуночків і їх відновлення (фаза деполяризації і реполяризації: від початку зубця Q до кінця хвилі T) [10]. Слід вказати, що всі існуючі на даний момент Керівництва вказують, що звичайна 12-канальна ЕКГ є стандартним методом для визначення інтервалів QT і QTc та виявлення ризиків розвитку аритмій (в першу чергу фатальних, таких, як ФШ [55,124-129] задля своєчасної корекції способу життя хворого і лікування супутніх станів, які є основними мішенями для лікування аритмій [128-129]) і для раннього діагностування ГЛШ [38,39,49]. Так, згідно з рекомендаціями LASH проведення ЕКГ-діагностування є основним механізмом дослідження хворих із АГ; а за рекомендаціями ESC/ESH і ISN [130], ЕКГ є тільки частиною комплексного дослідження пацієнтів із АГ, оскільки ЕКГ-діагностування є методом з невисокою чутливістю (до 40,0 %), а її прогностична цінність при виявленні ураження органів-мішеней, спровокованих АГ також невисока [10,39,49,130]. В інших же дослідженнях, навпаки, вказується на досить високу чутливість (93,0 %) і специфічність (97,0 %) проведення ЕКГ-діагностування в 12 стандартних відведеннях, а проведений метааналіз визначив чутливість цього дослідження в межах 68,0–100,0 % і специфічності – 76,0–100,0 % [132]. Тобто, таким чином було цілковито підтверджено важливість застосування ЕКГ-діагностування при визначенні ГЛШ й інших маркерних порушень, спровокованих АГ (першочергово характеризуються наявністю синдрому LQTS за показниками ЕКГ) і ризиків виникнення та розвитку різноманітних аритмій (в першу чергу фатальних) задля своєчасного втручання й попередження ризиків РСС. Слід вказати, що проведеними дослідженнями вказуються гарні можливості ранньої діагностики і втручання при АГ за допомогою ЕКГ, що потенційно може значно зменшити серцево-судинні наслідки в більш пізньому віці й наголошує на потребі впровадження точної, цілодобової, портативної мобільної системи

вимірювання АТ [5], враховуючи можливі помилки в показаннях при звичному вимірюванні АТ [133] й можливості різноманітних чинників впливати на АТ [134]; через що й надається перевага розробці альтернативних способів вимірювання АТ [135-139]. ЕКГ-діагностування цілковито надає необхідну цінну інформацію щодо стану міокарду й визначення, наприклад, ВСР і ГЛШ [140-141]. При цьому визначається, що ЕКГ особливо корисна для раннього діагностування аритмій, ішемії, гіпертрофії міокарду, що є негативними прогностичними маркерами при СН [5,142-144]; а проведені дослідження це цілковито підтверджують (до 93,0 % хворих із СН мають зміни на ЕКГ).

З огляду на дану проблему й враховуючи стрімке поширення мобільних пристроїв було напрацьовано механізми амбулаторного ЕКГ моніторингу таких хворих з використанням смартфонів. Дані передові технології застосування мобільних пристроїв використовують потужні можливості обробки отриманих даних на основі сучасних смартфонів і передачі на зовнішні ЕКГ датчики, що цілковито дозволяє проводити тривалий контроль за такими хворими, наприклад, так зване амбулаторне моніторування ЕКГ (АМ ЕКГ) за Холтером [10].

Визначенням різноманітних ЕКГ маркерів порушень нормального функціонування серця при проведенні добового моніторування пацієнтів із АГ та різноманітними захворюваннями серцево-судинної системи за допомогою АМ ЕКГ займалися багато світових науковців [142-153]. Було констатовано, що ретельний добовий аналіз динаміки QT у хворих із синдромом LQTS сприяє виявленню підвищених ризиків розвитку фатальних шлуночкових тахіаритмій. При цьому, були визначені й основні показання до добового холтерівського моніторування (ХМ) ЕКГ: аналіз порушень серцевого ритму і провідності, оцінка ефективності застосовуваної антиаритмічної або антиангінальної терапії, виявлення ішемічних атак та епізодів, тощо. Саме ХМ найбільш ефективно при визначенні різноманітних порушень серцевого ритму через те, що саме добові біоритми безпосередньо впливають на електрофізіологічну активність серця [10]. Найбільшого значення ХМ має при встановленні

наявності у хворого LQTS синдрому та його наслідків [49]. При проведенні ХМ у разі діагностування LQTS синдрому поряд із подовженням QT інтервалу можуть реєструватися брадикардія вдень і збільшене ЧСС вночі й зниження циркадного індексу (ЦІ). Окрім цього, при ХМ констатуються й інші ознаки LQTS синдрому: фіксування шлуночкових тахіаритмій; подовження всіх параметрів QT інтервалу; короткі пароксизми шлуночкової тахікардії; ригідний циркадний ритм ЧСС (ЦІ менше за 1,2); альтернація зубця Т; виявлення SLS-послідовності; зниження функції концентрації ритму; ознаки пароксизмальної готовності ритму серця.

У пацієнтів з АГ часто виявляються різні порушення серцевого ритму, зокрема брадикардії, тахікардії, ФП, надшлуночкові та шлуночкові таритмії та тахіаритмії. В залежності від ступеня ураження серця аритмії можуть перебігати з клінічною симптоматикою, або бути безсимптомними. На доцільність та важливість проведення АМЕКГ вказують й інші дослідження, при проведенні яких за допомогою ХМ було встановлено, що шлуночкові порушення ритму зустрічаються у 50,0–80,0 % осіб без ознак захворювань серця і у 90,0 % хворих на ІХС [6,10]. Тому, ХМ (визначення ЦІ, інтервалу QTс, ВСР) вважають за один із основних методів оцінки наявних ризиків розвитку фатальних аритмій та РСС у хворих із груп високого серцево-судинного ризику при наявності ССЗ [6,43,49] задля розробки показань для подальшого динамічного спостереження і контролю ефективності фармакологічної терапії [154-160]. Найбільш інформативним є визначення ЦІ (відношення середньої денної до середньої нічної ЧСС), так, як він є досить стійким показником організації циркадного ритму серця й має середні значення на рівні $1,33 \pm 0,05$. Зниження ЦІ менше за 1,2 констатується при захворюваннях, які спровоковані вегетативною денервацією серця (синдром LQTS, прогресуюча СН, діабетична вегетопатія й інш.) і цілковито пов'язані з негативним прогнозом і значним ризиком РСС. Збільшення ЦІ більше за 1,5 (так зване посилення циркадного профілю ритму серця) цілковито пов'язано з підвищеною чутливістю серцевого ритму до симпатичної стимуляції і фіксується при ідіопатичній

суправентрикулярній та шлуночковій тахікардії й інших захворюваннях.

Слід вказати, що й світові кардіологічні організації (ACC/АНА) також рекомендують використовувати ХМ для діагностування й оцінки ознак, які вказують на основні порушення серцевого ритму, включаючи незрозумілі безпричинні повторювані випадки серцебиття, непритомності, переднепритомні стани чи епізодичне запаморочення, що є передвісниками фатальних аритмій. Задля цього, ХМ необхідне на етапі надання первинної медико-санітарної допомоги задля своєчасного раннього виявлення можливої небезпечної для життя серцевої аритмії, що максимально може мінімізувати негативні ризики для хворих за рахунок скорочення часу на діагностику і своєчасне звернення до відповідного фахівця [161].

При АМЕКГ визначають так звані циркадні типи аритмій (денні, нічні і змішані). За дослідженнями в більш ніж половині випадків діагностують денні циркадні типи аритмій, в третини – змішані й у близько 15,0 % – нічні. При цьому, відзначається, що змішаний циркадний тип аритмій більш характерний для пацієнтів із парасистоліями, а при приєднанні до змішаного типу частої (більше за 1000/24) екстрасистолії такі хворі мають найбільші ризики провокування аритмогенної дилатації порожнин серця. А при наявності змішаних і нічних циркадних типів аритмії констатуються суправентрикулярні тахіаритмії, які є найбільш толерантними до терапії. Тому, проведення добового ХМ при LQTS синдромі й виділення при цьому циркадного типу тахіаритмії цілковито дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання й ефективно спланувати схему застосування антиаритмічних лікарських засобів в період максимальної частоти та/або тяжкості аритмії.

Що стосується лікувальної тактики то із п'яти основних груп антигіпертензивних препаратів тільки група бета блокаторів (ББ) довела свою ефективність при лікуванні набутого чи вродженого синдрому LQTS, то, відповідно до сучасних рекомендацій європейського товариства кардіологів (ESC) 2022р. [6], канадського кардіоваскулярного товариства (CCS), 2023р. [46] та товариств АНА/ACC/HRS (2017 р.) препаратами першої лінії являються ББ

[6,43,46].

При цьому, існуючі медикаментозні механізми базуються переважно на застосуванні ББ, вибір яких визначається теорією специфічного симпатичного дисбалансу, що знаходиться в основі патогенезу синдрому LQTS. Так, відзначається, що ББ – базис лікування пацієнтів з синдромом LQTS [162]. Із усіх ББ відзначається найбільша ефективність надолола і пропранолола, що пов'язано (скоріш за все) через можливість блокування Na^+ каналів, а використання яких констатує значні зниження ризиків розвитку РСС [163]. Слід вказати, що існують нещодавні результати досліджень, які вказують на ефективність використання ББ і при синдромі LQTS₃, при якому їх застосування раніше не рекомендувалося [164]. За рекомендаціями дослідників, ББ при LQTS призначаються при синкопальних станах в анамнезі, або при наявності більш ніж 4 предикторів життєнебезпечних станів досить тривалим курсом, часто до декількох років.

Ефективність застосування ББ підтверджується й рекомендаціями європейського товариства кардіологів (ESC) 2022р. [6], канадського кардіоваскулярного товариства (CCS), 2023р. [46] та рекомендаціями товариств АНА/ACC/HRS (2017 р.) [49], які також наголошують на необхідності індивідуального адаптування терапії LQTS синдрому ББ виходячи з оцінки індивідуальних ризиків розвитку ССЗ і інших супутніх захворювань.

За Rohatgi R. K. et al, стратегії лікування LQTS синдрому у обстежених ними пацієнтів включали в основному терапію ББ: відсутність активної терапії у 8,0 % усіх хворих, ББ у 58,0 %, імплантування кардіовертер-дефібрилятора у 4,0 % пацієнтів, ліву симпатичну денервацию у 3,0 % та комбіновану терапію ББ та іншими засобами – у 27,0 % обстежених [165]. При цьому вони вказували, що за середній період спостереження (6,7 років) за хворими з LQTS синдромом 92,0 % пацієнтів не відзначали будь-яких обтяжень чи загрозливих станів, викликаних LQTS.

Ефективність застосування ББ підтверджується й рекомендаціями європейського товариства кардіологів (ESC) 2022р. [6], канадського

кардіоваскулярного товариства (CCS), 2023р. [46] та рекомендаціями товариств АНА/ACC/HRS (2017 р.) [49], які також наголошують на необхідності індивідуального адаптування терапії LQTS синдрому ББ виходячи з оцінки індивідуальних ризиків розвитку ССЗ і інших супутніх захворювань.

За Rohatgi R. K. et al, стратегії лікування LQTS синдрому у обстежених ними пацієнтів включали в основному терапію ББ: відсутність активної терапії у 8,0 % усіх хворих, ББ у 58,0 %, імплантування кардіовертер-дефібрилятора у 4,0 % пацієнтів, ліву симпатичну денервацию у 3,0 % та комбіновану терапію ББ та іншими засобами – у 27,0 % обстежених [165]. При цьому вони вказували, що за середній період спостереження (6,7 років) за хворими з LQTS синдромом 92,0 % пацієнтів не відзначали будь-яких обтяжень чи загрозливих станів, викликаних LQTS.

Ефективність застосування ББ при лікуванні LQTS синдрому була підтверджена й проведеним Kim H. J. et al [166] метааналізом (включав 10 досліджень за участю 9727 пацієнтів), згідно з яким було доведено ефективність ББ при LQTS синдромі у напрямку зниження ризиків негативних серцевих подій (Hazard Ratio (відношення ризиків) (HR) – 0,49; $p < 0,001$ та Relative Risk (відносний ризик) (RR) – 0,39; $p < 0,001$). При цьому, було доведено ефективність ББ при LQT₁ і LQT₂, (HR 0,59 при LQT₁; HR 0,39 при LQT₂ й RR 0,29 при LQT₁; RR 0,48 при LQT₂), тоді, як інші застосовувані препарати показали різну ефективність в залежності від генотипу LQTS синдрому. Серед усіх застосовуваних ББ надолор відзначив найкращі результати зниження серцевих ризиків як для LQT₁, так і для LQT₂ (відповідно HR 0,47 і 0,27), тоді як атенолол і пропранолол знижували такі ризики тільки для LQT₁ (HR 0,36 і 0,46 відповідно). Використання метопрололу не констатувало значного зниження серцевих ризиків ні для одного з генотипів LQT. При LQT₃ лікування ББ було не таким ефективним порівняно із LQT₁ та LQT₂. Було доведено, що позитивні ефекти попередження негативних серцевих подій при лікуванні ББ LQTS синдрому пов'язані з їх антиадренергічним ефектом. Використання ББ

вважають найбільш ефективним у хворих із LQT_1 , що пов'язано з підвищеним симпатичним тонусом; тоді, як ББ найменш ефективні і навіть шкідливі для осіб із LQT_3 , у яких виникає фатальна шлуночкова аритмія. Слід вказати, що ефективність ББ навпаки була констатована у жінок із LQT_3 [167].

Резюме до розділу 1

Артеріальна гіпертензія є основним фактором ризику небажаних серцево-судинних подій у всьому світі, оскільки призводить до атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертензивну хворобу серця, різноманітних аритмій, серцеву недостатність, хронічної хвороби нирок, захворювання периферичних артерій, раптової серцевої смерті тощо.

У пацієнтів з АГ значно підвищується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та передчасної смерті. Основною причиною раптової серцевої смерті є електрична нестабільність міокарда, що виявляється важкими шлуночковими порушеннями ритму.

Як показник, що відображає електричну нестабільність міокарда та, відповідно, можливість розвитку шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті, застосовуються неінвазивні методи і прості маркери аритмогенезу, такі як тривалість інтервалу QT (QT_c) та дисперсія інтервалу QT (dQT), що характеризують неоднорідність процесів реполяризації міокарда.

Доведено, що подовжений інтервал QT_c , навіть без АГ, являється одним із важливих параметрів виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій, зокрема, після перенесеного інфаркту міокарда в осіб із СН. При поєднанні з АГ подовжений QT_c розглядається як неспецифічний маркер серцевої патології і може бути продромальним симптомом шлуночкової аритмії *torsade de pointes* та спровокованої нею раптової серцевої смерті.

Подовження або скорочення тривалості інтервалу QT за межі встановленого діапазону розглядається як фактор зростання ризику життєзагрожуючих аритмій

Питання подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), як одного із предикторів серцево-судинних ускладнень та передчасної смерті привертає увагу в зв'язку із недостатнім його вивченням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана відповідно до мети та завдань в рамках наукового дослідження Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та артеріальною гіпертензією» (номер державної реєстрації 0116U000973).

Робота розглянута і дозволена комісією з питань етики та біоетики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протоколи № 6/3 засідання від «05» 05. 2025 р.).

2.1. Дизайн дослідження.

Проведено проспективне крос-секційне дослідження, з відбором та обстеженням пацієнтів на базі КНП «Міська поліклініка №24» Харківської міської ради.

При виконанні дисертаційної роботи дотримувалися чинних етичних норм, а також правил, стандартів та принципів Гельсінської декларації та біоетики медичних досліджень згідно чинного законодавства України (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі анамнезу, клініки, лабораторних та інструментальних методів дослідження при наявності у хворого постійно підвищеного офісного артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт.ст. при «офісному» вимірюванні після виключення на підставі ДМАТ «замаскованої нормотензії» («гіпертензії білого халату»), з використанням Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [20].

Критерії включення у дослідження: вік від 30 до 80 років, які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні; АГ I – III стадії, рівень офісного систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм. рт. ст., або нижче, на тлі застосування пацієнтом антигіпертензивної терапії (АГТ), але ≤ 220 мм. рт. ст. та /або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм.рт.ст., але ≤ 120 мм. рт. ст..

Критерії виключення із дослідження (при наявності хоча б одного критерію, хворі не включались в дослідження): вік менше 30 або більше 80 років, відмова пацієнта приймати участь у науковому клінічному дослідженні на будь - якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому, будь-які гострі серцево-судинні захворювання (післяінфарктний кардіосклероз (ПІКС), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), реваскуляризація міокарда, перенесені менше ніж за 1 рік до включення в дослідження), блокади ніжок пучка Гіса, стабільна стенокардія напруження IV ФК, IV ФК ХСН за NYHA, вроджені та набуті гемодинамічно значущі клапанні вади серця, використання медикаментозних засобів, що продовжують тривалість інтервалу QT для лікування супутніх станів; порушення електролітного складу крові, гіпертрофічна кардіоміопатія, хронічна хвороба нирок (ХХН) IV – V стадії KDIGO, порушення функції щитоподібної залози, фібриляція передсердь, супутні інфекційні, онкологічні захворювання, хронічні захворювання в стадії загострення та декомпенсації.

При встановленні відповідності до клінічних критеріїв включення та виключення з дослідження пацієнти самостійно підписували інформовану згоду з дотриманням принципів Гельсінської декларації та біоетики медичних досліджень згідно чинного законодавства України.

Всім пацієнтам проводився клініко-анамнестичний збір інформації та обстеження відповідно до дизайну дослідження.

Аналіз показників ЕКГ при амбулаторному моніторингу проводився з автоматичним вимірюванням тривалості інтервалу QT та коригованого

інтервалу QT (QTc) за формулою Bazett [168], (при частоті серцевих скорочень (ЧСС) 100 в хвилину - за формулою Framingham) [169].

Вище норми інтервал QTc вважався при тривалості > 430 мс, для пацієнтів чоловічої статі, та > 450 мс, для пацієнтів жіночої статі (адаптоване за Bayes de Luna, 2011) [10].

Відповідно до дизайну дослідження пацієнти були поділені на основну групу, в яку увійшло 166 пацієнтів з АГ та групу контролю, в яку увійшло 29 пацієнтів без АГ. В основній групі було сформовано 2 підгрупи порівняння, залежно від тривалості середньодобового інтервалу QTc за даними амбулаторного моніторування ЕКГ (АМЕКГ): 1-ша група (20 пацієнтів) – з подовженим інтервалом QTc, 2-га група (146 пацієнтів) - з нормальним інтервалом (Рис. 2.1).

Дизайн дослідження

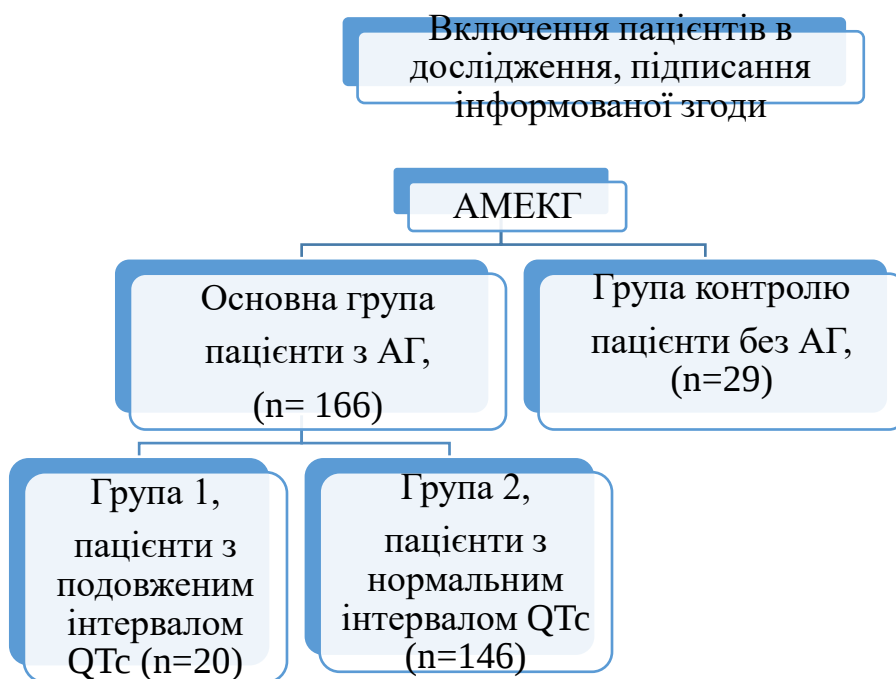


Рис. 2.1. Дизайн дослідження, розподіл пацієнтів на основну групу та контролю

2.2. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Відповідно до критеріїв в дослідження включено 195 пацієнтів, із них 66 (33,8%) чоловіків та 129 (66,2%) жінок, віком від 35 до 80 років (середній вік 59.28 ± 9.72).

Середній вік усіх обстежених пацієнтів склав $59,1 \pm 9,6$ років (серед жінок — $60,6 \pm 8,3$ років та серед чоловіків — $56,1 \pm 11,3$ роки ($p = 0,023$)). Слід вказати, що середній вік обстежених жінок достовірно переважав над віком чоловіків.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів, включених в дослідження, з урахуванням факторів ризику та супутніх захворювань представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів, включених в дослідження, з урахуванням факторів ризику та супутніх захворювань

Характеристика	Кількість пацієнтів (n = 195)	Відносна кількість (%)
Стать (чоловіча)	66	33,8%
Спадкова схильність до серцево - судинних захворювань	56	28,7%
Вік > 55 років	139	71,3%
Куріння, алкоголь в анамнезі	28	14,4 %
Ожиріння/надлишкова вага	161	82,6%
Артеріальна гіпертензія	166	85,1%
Гострі коронарні події в анамнезі	8	4,1%
Перенесений ішемічний інсульт/TIA	13	6,7%
Ішемічна хвороба серця	66	33,8%
ХСН	71	36,4%

<i>Продовж. таблиці 2.1</i>		
Хронічна хвороба нирок	11	5,6%
ЦД 2 типу	22	11,3%
Пре-діабет	15	7,7%
Дисліпідемія	99	50,8%

В основну групу увійшли 166 пацієнтів із АГ, із них 56 (33,7%) чоловіків та 110 (66,3%) жінок, середній вік $59,28 \pm 9,72$, в групу контролю 29 пацієнтів без АГ, із них 10 (34,5%) чоловіків та 19 (65,5%) жінок, середній вік $57,93 \pm 9,16$. Статистично значущої різниці за віко – статевими характеристиками між групами пацієнтів з АГ та без АГ не встановлено (таблиця 2.2).

При включенні в дослідження 85,1% пацієнтів із АГ пред'являли скарги на періодичні головні болі, головокружіння, дискомфорт за грудиною, відчуття почервоніння обличчя, 22,6% - на періодичні стискаючі болі/дискомфорт за грудиною при фізичному та/або психо-емоційному навантаженні, у 39,5% пацієнтів було відчуття задухи або скарги на набряклість нижніх кінцівок, слабкість та швидку стомлюваність.

При біохімічному обстеженні крові були виявлені підвищені рівні показників ліпідного профілю у 50,8% обстежених пацієнтів; рівні креатиніну знаходилися в діапазоні від 49,9 мкмоль/л до 135,4 мкмоль/л і в середньому склали $(81,7 \pm 12,46)$ мкмоль/л. Значення рШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ 2021 [170] за креатиніном коливалися в межах 34 - 128 мл/хв/1,73м² і в середньому склали $(78,0 \pm 17,81)$ мл/хв/1,73м². При аналізі змін рШКФ у 4,6% пацієнтів спостерігалось зниження рШКФ до категорії G3a (<60 мкмоль/л). Показники рівня калію знаходилися в межах 3,4 – 5,6 ммоль/л та в середньому склали $4,42 \pm 0,49$.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з АГ та без АГ

Показники	Основна група (n=166)	Група контролю (n=29)	p
Чол, n (%)	56 (33,7%)	10 (34,5%)	0,937*
Жінки, n (%)	110 (66,3%)	19 (65,5%)	
Вік, роки (M ± Sd)	59,28±9.72	57,93±9.16	0,821**
Шкідливі звички	25 (15,1)	3 (10,3)	0,504
Порушення толерантності (15)	15 (9,0%)	0 (0,0%)	0,019*
ЦД 2 типу (22)	22 (13,3%)	0 (0,0%)	
ІМТ (M ± SD)	30,5 ± 5,2	28,4 ± 5,2	0,034**
Ожиріння/надлишко ва вага (161)	141 (33,7)	20 (27,6)	0,558
ІХС	60 (36,1)	6 (20,7)	0,661
ХСН за NYHA	70 (42,2)	1 (3,4)	<0,001*

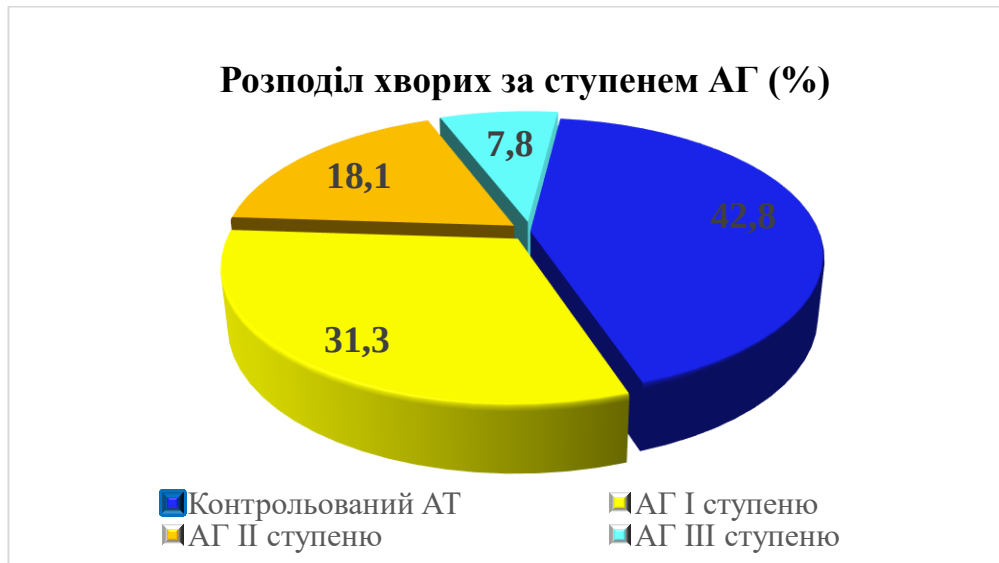
*хі-квадрат

**Манна-Вітні

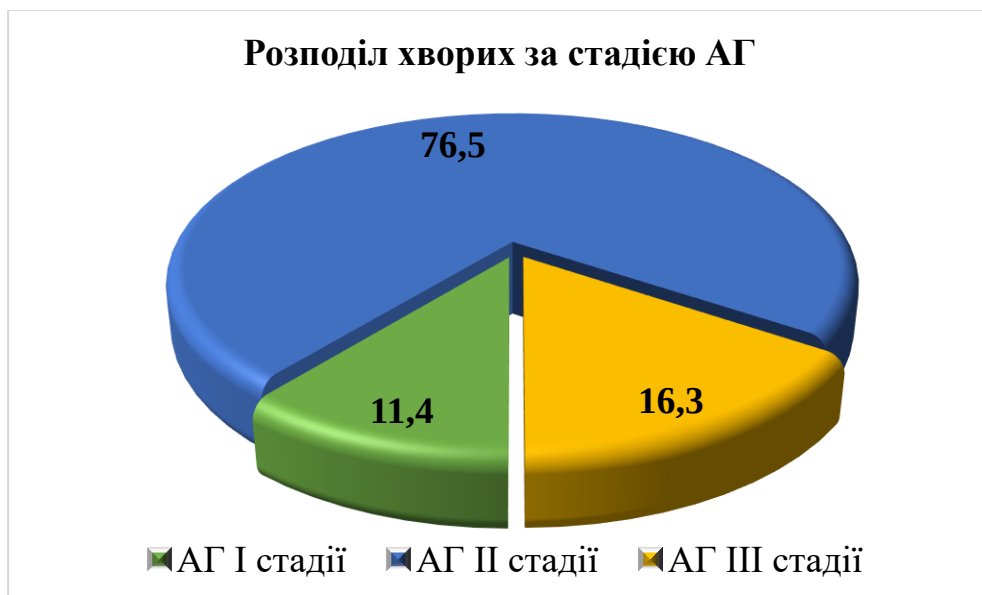
За статтю та віком хворі були співставні, шкідливі звички, ІМТ наявність ожиріння, ЦД та порушення толерантності до глюкози, ІХС та ХСН були більшими в основній групі в порівнянні з контрольною, але статистично значуща різниця встановлена лише за показниками ІМТ, порушення толерантності до глюкози та ХСН (таблиця 2.2).

Рівень офісного САТ під час взяття в дослідження знаходився в межах 100-220 мм. рт. ст., ДАТ - в межах 60 - 120 мм. рт. ст.. Серед всіх обстежених пацієнтів рівень САТ в середньому склав $135,45 \pm 19,39$, в тому числі серед пацієнтів з АГ $138,63 \pm 18,94$, серед пацієнтів без АГ $117,24 \pm 9,31$. Рівень діастолічного артеріального тиску в середньому склав $83,63 \pm 11,08$, в тому числі серед пацієнтів з АГ $84,94 \pm 11,11$, серед пацієнтів без АГ $76,14 \pm 7,49$.

Ступінь артеріальної гіпертензії та стадія у хворих визначались згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [20]. Розподіл хворих за ступенем та стадією АГ наведено на рис. 2.2.



А



Б

Рис. 2.2. Розподіл хворих основної групи за ступенем (А) та стадією (Б) АГ

Залежно від ступеня ураження органів – мішеней, АГ I-ї стадії встановлена у 19 осіб (11,4%), достовірно констатована більшість осіб із II-ю стадією – 120 (72,3%), III - я стадія - у 27 осіб (16,3%). Відповідно до рівня

підвищення АТ пацієнти були поділені наступним чином: контрольований артеріальний тиск на фоні антигіпертензивної терапії - 71 пацієнт (42,8%), 1-й ступінь АГ - 52 пацієнти (31,3%), 2-й ступінь - 30 пацієнтів (18,1%), 3-й ступінь - 13 пацієнтів (7,8%).

Залежно від наявних факторів, що впливають на серцево-судинний ризик, у пацієнтів з АГ визначено кардіоваскулярний ризик (КВР): у 29 пацієнтів (17,5%) – помірний, високий – у 98 пацієнтів (59,0%) та дуже високий КВР - у 39 пацієнтів (23,5%).

Для лікування АГ, її ускладнень та супутньої патології пацієнти приймали препарати із груп: інгібіторів АПФ (іАПФ), блокаторів ангіотензин перетворюючого ферменту II (БРА II), діуретики, антагоністи кальцію (АК), ББ. Перелік препаратів, які пацієнти приймали при включенні в дослідження, з урахуванням наявності АГ, ІХС, ХСН, представлений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл препаратів, які отримували пацієнти на момент включення в дослідження (абс., %)

Фармакологічні препарати	Код	Абс.	%
іАПФ	C09A	66	48,5%
БРА II	C09C	44	32,4 %
Діуретики	C03	51	37,5%
ББ	C07A	63	46,3%
АК	C08C A	37	27,2%

Блокатори РААС приймала більша частина пацієнтів з АГ 110 (80,9%), в тому числі іАПФ (48,5%), БРА II (32,4 %), діуретики приймали 37,5%, ББ - 46,3% і найменше приймали препарати із групи АК - 27,2% (таблиця 2.3).

2.3. Методи дослідження

Відповідно до мети та дизайну дослідження проводилися загальноклінічні, біохімічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

2.3.1. Клініко-інструментальні методи дослідження

У хворих з АГ проводились загальноклінічні методи дослідження згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [171].

Усім пацієнтам проводилося фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників: зросту, ваги з розрахунком індексу маси тіла і окружності талії.

При кожному зверненні до лікаря було проведено вимірювання АТ за методом Короткова тонометром «Microlife BP AG1–20», з рекомендацією пацієнтам проведення моніторингу АТ в домашніх умовах та записом у щоденник.

Методи обстеження, які використовувалися в дослідженні:

1. Вимірювання офісного АТ.
2. Обстеження антропометричних показників: зріст, вага з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) та окружність талії.
3. Визначення факторів ризику та попередня оцінка загального серцево-судинного ризику. Стратифікація ризику для оцінки прогнозу у пацієнтів з АГ.
4. Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС); біохімічні показники крові: визначення рівня глікемії, АЛТ, АСТ, сечової кислоти, креатиніну, з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), натрій, калій, рівень загального холестерину (ЗХС), ЛПНЩ, ЛПВЩ.
5. Реєстрація ЕКГ в 12-ти відведеннях.
6. Амбулаторне моніторування ЕКГ та добове моніторування АТ.
7. Ехокардіографія, ультразвукове дослідження нирок.

Вимірювання офісного АТ відповідно до Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [10].

Вимірювання артеріального тиску проводилося у спокійному стані після 5-хвилинного відпочинку. Манжета охоплювала не менше ніж 80 % окружності плеча і покривала 2/3 його довжини. Розміщувалася манжета посередині плеча на рівні серця так, аби її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Вимірювання АТ проводилося не менше двох разів з інтервалом 2-3 хв. При розходженні результатів більше, ніж на 5 мм рт.ст., проводилися повторні виміри через декілька хвилин. Середній САТ і ДАТ вимірювався за результатами підрахунку середнього значення після 3-кратного вимірювання на двох руках.

Обстеження антропометричних показників проводилося за допомогою сертифікованих вагів та ростоміра. Індекс маси тіла розраховували за допомогою формули Адольфа Кетле:

$$\text{ІМТ} = m \text{ (кг)} / h^2 \text{ (м}^2\text{)}$$

де m - маса тіла людини в кілограмах, h - зріст людини в метрах.

Відповідно до класифікації ВООЗ проведено розподіл пацієнтів за індексом маси тіла: нормальна маса тіла - $\text{ІМТ} = 18,5\text{-}24,9 \text{ кг / м}^2$; надлишкова - $\text{ІМТ} = 25,0\text{-}29,9 \text{ кг / м}^2$; 1 ступінь ожиріння - $\text{ІМТ} = 30,0\text{-}34,9 \text{ кг / м}^2$; 2 ступінь ожиріння – $\text{ІМТ} = 35,0\text{-}39,9 \text{ кг / м}^2$; 3 ступінь ожиріння – $\text{ІМТ} = 40,0 \text{ кг / м}^2$ і більше.

Попередня оцінка загального серцево-судинного ризику визначалась за ступенем підвищення АТ, наявністю факторів ризику, а також ускладнень і супутніх клінічних станів. Стратифікація 10-річного кардіоваскулярного ризику для оцінки прогнозу у пацієнтів з АГ проводилася за шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation system).

Лабораторні методи дослідження були виконані в умовах клінічної лабораторії КНП «Міська поліклініка № 24» ХМР.

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації проводили за формулою СКД-EPI-2009 [170]:

$$ШКФ = 141 \times хв (СКр / \kappa, 1)^{\alpha} \times макс (СКр / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{вік} \times 1,018 [для жінок] \times 1,159 [для афроамериканців]$$

Де СКр - рівень креатиніну сироватки крові (мг/дл), κ – коефіцієнт, який дорівнює 0,7 для жінок і 0,9 для чоловіків, α – коефіцієнт, який відповідає – 0,329 для жінок і – 0,411 для чоловіків, хв - мінімальне значення СКр/ κ або 1, макс – максимальне значення СКр/ κ або 1.

Для оцінки ліпідного профілю у обстежених пацієнтів визначалися рівні загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛПВЩ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підрахованого з використанням формули Фрідвальда за винятком випадків, коли підвищений рівень ТГ > 4,5 ммоль / л (> 400 мг / дл), або прямим методом. Оцінка ліпідного спектра також передбачає визначення рівня холестерину, не пов'язаного з ЛПВЩ (Х-не-ЛПВЩ), і співвідношення ЗХ / Х-ЛПВЩ.

Формула Фрідвальд при визначенні ліпідних параметрів в ммоль/л:

$$X-ЛПНЩ = ОХ-Х-ЛПВЩ-ТГ / 2,2; \text{ при визначенні в мг / дл: } X-ЛПНЩ = ОХ-Х-ЛПВЩ-ТГ / 5.$$

Реєстрація стандартної ЕКГ в 12-ти відведеннях проводилася на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab+» ХАІ – МЕДИКА (Україна) зі швидкістю 50 мм/с. Дослідження виконувалося відповідно до стандартних вимог (після 10-хв. відпочинку, не раніше ніж через 2 год. після прийому їжі).

Амбулаторне добове моніторування ЕКГ (АМЕКГ) та АТ проводилося із застосуванням комбінованого холтерівського монітору ЕКГ та АТ - Кардіосенс АТ» ХАІ–МЕДИКА (Україна). Розрахунок показників проводився за допомогою програми «КардіоСенс». При реєстрації ЕКГ постійне моніторування відбувалося протягом 24 годин під час повсякденної діяльності за допомогою портативного 3-х канального електрокардіографа. Усі пацієнти вели щоденник, з вказанням часу та зміни діяльності впродовж всього періоду дослідження. Потім показники АМЕКГ порівнювалися з даними, отриманими при аналізі щоденника. Під час АМЕКГ аналізували порушення ритму і

провідності, епізоди ішемії міокарду та показники варіабельності серцевого ритму.

При отриманні результатів АМЕКГ проводився аналіз ЕКГ показників: ЧСС, ЦІ ЧСС, тривалості інтервалу QT та корегованого інтервалу QT (QTc), протягом всіх періодів моніторингу (доба, день, ніч) визначалися показники середнього QT (QTc), максимального QT (QTc), мінімального QT (QTc), дисперсія інтервалу QT (QTc (dQTc)), питомої ваги подовженого інтервалу QT (QTc) за добу та виявлення аритмій.

Стандартна ЕКГ проводилася з використанням 12-ти каналного електрокардіографа «КАРДІОЛАБ» ХАІ-МЕДИКА (Україна). Розрахунок показників проводився за допомогою програми «КардіоЛаб», зі швидкістю 50 мм/с, у стані спокою, лежачи на спині. Вимірювання інтервалу QT проводили не менше ніж у 3 послідовних циклах з обчисленням середніх значень, у відведенні II або V5, де це було найкраща якість візуалізації. Інтервал QTc розраховували за формулою Bazett у пацієнтів із синусовим ритмом (при частоті серцевих скорочень (ЧСС) 100 в хвилину - за формулою Framingham).

Не аналізувалися ЕКГ з нечіткою диференціацією зубця T, з блокадою ніжок пучка Гіса, частковим і повним порушенням внутрішньшлуночкової провідності, фібриляцією передсердь. Не оцінювалися величини інтервалу QT у комплексах екстрасистол, комплексах перед екстрасистолами та наступних за екстрасистолами. У загальному вигляді цей інтервал визначають як відстань між початком зубця Q (або точкою відхилення кардіограми від ізолінії після закінчення зубця P) і закінченням зубця T і вимірюють у мілісекундах.

Вище норми інтервал QTc вважався при тривалості > 430 мс, для чоловіків, та > 450 мс, для жінок (адаптоване за Bayes de Luna, 2011) [10].

Для аналізу dQT, яка відображає неоднорідність шлуночкової реполяризації міокарда, визначалась різниця між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу QT у 12 стандартних відведеннях ЕКГ, дисперсія корегованого інтервалу QT (dQTc) обчислювалася за формулою визначення

dQT до коригованих інтервалів QT. При використанні автоматичного методу обробки ЕКГ критерієм верхньої межі нормального значення dQT вважалось 50 мс.

Залежно від тривалості подовженого інтервалу QTc за добу було визначено три групи: група 1 — питома вага подовженого за добу інтервалу QTc від 0 до 33,3 %, група 2 — від 33,4 до 66,6 %, група 3 — від 66,6 до 100 %. В групах було визначено денні та нічні індекси ДМАТ.

Для вимірів АТ використовували дорослу середню манжету. Вимірювання АТ проводилися впродовж 24 годин з інтервалом 15 хвилин у денні часи та 30 хвилин вночі. В дослідженні використовувалися обстеження, в яких більше 70% вимірів АТ були задовільними протягом доби.

Перед проведенням аналізу отриманих даних ДМАТ, відповідно до міжнародних рекомендацій [171,172], виконувалось редагування з виключенням таких результатів вимірювання: систолічний АТ > 250 або < 70 мм рт.ст., діастолічний АТ > 150 або < 40 мм рт.ст., пульсовий АТ > 150 або < 20 мм рт.ст., та частота серцевих скорочень (ЧСС) > 200 або < 20 ударів за хвилину, відсутність вимірювань АТ протягом 2 годин і більше, $\geq 30\%$ невдалих вимірювань, незвична для пацієнта активність під час моніторування, період нічного сну менше 6 або більше 12 годин, менше 48 валідних вимірювань АТ протягом усього періоду моніторування [171,172].

Також виключали вимірювання, якщо різниця між поточним та попереднім значеннями САТ дорівнювала або була більше 50 мм рт.ст., ДАТ – 40 мм рт.ст., ПАТ – 50 мм рт.ст.

Проводилася оцінка максимальних, мінімальних і середніх величин САТ, ДАТ, АТ_{ср}, пульсового АТ (ПАТ) і ЧСС та їх динаміки за період спостереження.

Середні значення САТ, ДАТ, ПАТ та середнього пульсу визначалися як середньоарифметичні значення АТ. Нормальним рівнем середньоденного тиску вважали тиск $< 135/85$ мм рт. ст., середньонічного — $< 120/70$ мм рт. ст. Підвищеним вважався АТ вище $140/90$ мм рт. ст. та $125/75$ мм рт. ст. у денний

та нічний час, відповідно. Рівень середнього АТ відображає величину периферичного опору [10, 173-176]. Нормальним рівнем середнього пульсового АТ вважали тиск <46 мм рт. ст., підвищенням ≥ 53 мм рт. ст. [10,174]. За нормальні величини середньої ЧСС в активний період доби вважали 75–85 ударів на хвилину, під час сну — 55–65 уд./хв [174].

Профіль добового ритму АТ визначався в залежності від питомої ваги зниження АТ вночі: *dipper* (10% - 20%) - оптимальний ступінь нічного зниження АТ, *non-dipper* (0 - 10%) - недостатній ступінь нічного зниження АТ, *over-dipper* ($>20\%$) - підвищений ступінь нічного зниження АТ, *night-peaker* ($<0\%$) - стійке підвищення нічного АТ.

Варіабельність АТ (ВАР АТ) при добовому моніторингу розраховувалася як стандартне відхилення від середньої величини за активний та пасивний період доби ($BPVR = SDCAT/SDDAT$) [177]. Межі систолічного АТ: доба до 15,2, день до 15, ніч до 15; діастолічного АТ: доба до 12,3, день до 14, ніч до 12. Пацієнт відносився до групи підвищеної варіабельності при перевищенні хоча б одного з чотирьох критичних значень.

При аналізі показників ДМАТ враховувалися дані щоденника, з обов'язковою фіксацією фізичних, психоемоційних навантажень, зміни активності протягом дня та періодів відпочинку та сну. Всі показники ДМАТ оцінювалися згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіології та американської асоціації серця [171,172].

Ехо-КГ, УЗД нирок проводилось на приладі УЗД «MyLab-30». Вимірювали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ), індекс маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла (ІММЛШ (ППТ)). Гіпертрофія міокарда ЛШ визначалася при ІММЛШ (ППТ) > 95 г для жінок та >115 г для чоловіків.

2.3.2. Методи статистичної обробки отриманих даних

Статистичний аналіз отриманих результатів був проведений наступним чином. Характер розподілу кількісних ознак оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовувалися непараметричні статистичні методи.

Так, для характеристики варіабельності кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) визначали середнє значення (M) та стандартне квадратичне відхилення (SD, σ). Результат надавали у вигляді $M \pm SD$.

Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Відмінність в 2 та більше непов'язаних групах визначали за Н-тестом Краскела-Уоліса (Kruskal-Wallis H test).

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описували в абсолютних та відносних (процентних) величинах із розрахунком стандартного відхилення. Результат надавали у вигляді абс. (%).

Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося за допомогою формування чотирипільних чи довільних таблиць та застосування критерію спряженості χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test).

Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (відношення шансів (ВШ; OddsRatio)) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ; Confidence intervals). Перевірка якості моделі була проведена із розрахунком критерію Нагелькерке R^2 (Nagelkerke R^2). Моделі формували групуванням клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників за призначенням. Для фінальної моделі було розроблено рівняння множинної

біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Визначення лінійних асоціацій показників було проведено із використанням множинної лінійної регресії із розрахунком коефіцієнтів β та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ; Confidence intervals). Якість моделі та перевірка на наявність множинних лінійних зв'язків між незалежними змінними була оцінена відповідно за показниками R та статистикою Дарбіна-Уотсона (Durbin-Watson Statistic).

В регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу (Enter), покрокового (Stepwise) включення (Forward) та виключення (Backward) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів виникнення шуканої події. В першому випадку усі змінні, які тестували, були одночасно включені в модель для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. В другому випадку з закладеного переліку в кінцеву модель включалися лише змінні, які достовірно змінювали її значення. В третьому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключалися змінні, які не впливали на залежну. У випадку множинної біноміальної регресії використовувався метод найбільшої правдоподібності для покрокового включення та виключення змінних.

Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (Sensitivity) та специфічності (Specificity). Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних та псевдопозитивних відповідей. Результат надавали у відсотках.

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята 0,05 ($p = 0,05$) з вказанням точного значення рівня достовірності « p » із трьома

знаками після коми. У випадку множинних порівнянь для корекції рівня достовірності була застосована поправка Бенджаміні-Хохберга (False Discovery Rate, Benjamini-Hochberg correction).

В таблицях з середніми значеннями кількісних показників надавали значення Н-критерію Краскела-Уоліса та відповідний рівень достовірності «р». В описі вказували отримані розрахункові значення достовірності «р» за результатами U-тесту Мана-Уїтні. Не вказували скореговані значення достовірності «р», отримані після застосування корекції на множинні порівняння.

Для ведення банку даних та проведення вищезазначених розрахунків було використано наступне програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel 2013 та статистичні розрахунки у пакеті програм IBM SPSS Statistics 20.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-АНТРОПОМІТРИЧНИМИ ФАКТОРАМИ

Наявність у пацієнтів АГ підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. АГ має зв'язок з електричною нестабільністю міокарда та розвитком фатальних шлуночкових аритмій [6], однією з основних причин якої є негомогенність процесів реполяризації в шлуночках, яку можна оцінити шляхом вивчення тривалості та дисперсії QT (QTc) інтервалу [49]. При АГ подовження інтервалу QT (QTc) є предиктором як коронарних подій, так і серцево-судинної смерті, за умови додаткових факторів ризику. В дослідженні проведено вивчення впливу факторів, які впливають на тривалість інтервалу QTc у пацієнтів з АГ при АМЕКГ та стандартному ЕКГ дослідженнях.

3.1 Зв'язок клініко-антропомітричних факторів з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ

Одним із завдань цього дослідження було вивчення змін інтервалу QTc у пацієнтів з АГ і їх зв'язок з клініко-антропомітричними факторами. З цією метою проведено порівняльний аналіз медико-епідеміологічних та клінічних характеристик хворих із АГ, в групах з подовженим та нормальним середньодобовим інтервалом QTc за АМЕКГ.

За віком хворі з АГ були співставні, за статтю чоловіки переважали в групі 1, з артеріальною гіпертензією та подовженим інтервалом QTc, а жінки в групі 2, АГ з нормальним інтервалом QTc, що мало статистично значущу різницю. Також відмічаються більші показники офісних САТ, ДАТ, ПАТ та часу зі встановлення АГ в групі 1, в порівнянні з групою 2, але різниця не мала статистичної значущості (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Клініко-антропометричні характеристики пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від тривалості середньодобового інтервалу QTс (абс., %, $M \pm Sd$, Me [Min; Max])

Показник, одиниці виміру		Основна група		p
		Група 1 (n=20)	Група 2 (n=146)	
Анамнез	Вік, років	58,6 $\pm$ 11,4	59,4 $\pm$ 9,5	0,986
	Чоловіки	11 (55,0%)	44 (30,1%)	0,027
	Жінки	9 (45,0%)	102 (69,9%)	
	Час зі встановлення АГ, років (Me [Min; Max], $M \pm SD$)	4,5 [0,0; 21,0] 7,7 $\pm$ 5,9	5,0 [0,0; 30,0] 7,1 $\pm$ 6,51	0,518
	Оф. САТ, мм рт. ст	141,3 $\pm$ 23,3	138, 3 $\pm$ 18,3	
	Оф. ДАТ, мм рт. ст.	88,5 $\pm$ 13,3	84,5 $\pm$ 10,7	0,207
	Оф. ПАТ, мм рт. ст.	54,3 $\pm$ 16,2	53,6 $\pm$ 12,8	0,972

Примітка. Me – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

При проведенні аналізу для встановлення зв'язку факторів що впливають на серцево-судинний ризик з тривалістю інтервалу QTс у пацієнтів з АГ та без АГ половина показників мала статистично значущу різницю. При аналізі зв'язку шкідливих звичок і тривалості QTс встановлено, що переважна більшість пацієнтів у всіх групах не мали шкідливих звичок і найбільше в контрольній групі (89,7 %). При цьому, протягом дослідження та в анамнезі тютюнопаління та алкоголь зафіксований найбільше в групі 1 - 20% і найменше в групі контролю – 10,3% (таблиця 3.2).

Фактори, що впливають на серцево-судинний ризик залежно від середньодобової тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (абс., %)

Фактори		Основна група (n=166)		Контроль на група (n=29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
		Група 1 (n=20)	Група 2 (n=146)				
Шкідливі звички	Відсутні	16 (80,0)	125 (85,6)	26 (89,7)	0,422	0,770	0,511
	Тютюнопаління, алкоголь	4 (20,0)	21 (14,4)	3 (10,3)	0,422	0,770	0,508
Порушення жирового обміну	Нормальна маса	2 (10,0)	23 (15,1)	9 (31,0)	0,162	0,066	0,741
	Надлишкова маса	4 (20,0)	53 (36,3)	11 (37,9)	0,221	1,000	0,210
	Ожиріння I-III стадії	14 (70,0)	70 (47,9)	9 (31,0)	0,010	0,106	0,093
Порушення вуглеводного обміну	Переддіабет	2 (10,0)	13 (8,9)	0 (0,0)	0,162	0,130	1,000
	ЦД 2-го типу	2 (10,0)	20 (13,7)	0 (0,0)	0,162	0,048	1,000
IMT (M ± SD)		32,6 ± 4,43	30,2 ± 5,34	28,3±4,9	0,003	0,078	0,056
Кардіоваскулярний ризик :Низький		0 (0,0)	0 (0,0)	18 (62,1)	0,000	0,000	N/A
помірний		3 (15,0)	26 (17,8)	9 (31,0)	0,313	0,127	1,000
високий		11 (55,0)	87 (59,6)	2 (3,4)	0,000 5	0,0000	0,809
дуже високий		6 (30,0)	33 (22,6)	0 (0,0)	0,002 8	0,0016	0,573

1-к -група 1 vs контрольна, 2-к -група 2 vs контрольна, 1-2 - група 1vs група 2

При аналізі зв'язку порушення жирового обміну с тривалістю інтервалу QTс встановлено що більша питома вага пацієнтів з нормальною масою тіла зареєстрована в групі контролю, в порівнянні з основною групою, а ожиріння I – III ступеня найбільше зареєстрована в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTс, в порівнянні з групою 2, АГ з нормальним інтервалом та контролю, але статистично значущість різниці ($p = 0,010$) мала місце тільки при порівнянні групи 1 з контролем, де показник був більшим в 2 рази (таблиця 3.2).

Порушення метаболізму глюкози визначено тільки в основній групі, в групі контролю не зареєстровано жодного пацієнта. Переддіабет та ЦД 2 типу зареєстрований в групі 1 по 10,0 %, в групі 2, відповідно 8,9% та 13,7 % (таблиця 3.2).

При аналізі зв'язку тривалості інтервалу QTс з рівнем ІМТ у пацієнтів з АГ та без АГ встановлено, що ІМТ був вищим в групі 1, у пацієнтів з АГ і подовженим інтервалом QTс в порівнянні з групами 2 та контролю і мав статистично значущу різницю ($p=0,003$).

Встановлено збільшення низького, високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику у пацієнтів в групах АГ з подовженим та нормальним інтервалом QTс в порівнянні з групою контролю, що мало статистичну значущість різниці (таблиця 3.2.).

Зв'язок тривалості інтервалу QTс із стадією та ступенем представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл обстежених пацієнтів за стадією та ступенем АГ залежно від тривалості середньодобового інтервалу QTс (абс., %)

Показники		Основна група (n=166)		p
		Група 1 (n=20)	Група 2 (n=146)	
Стадія	I-а	3 (15,0)	16 (11,0)	0,331
	II-а	16 (80,0)	104 (71,2)	

	<i>Продовження таблиці 3.3</i>			
	III-а	1 (5,0)	26 (17,8)	
Ступінь	Контрольований АГ	9 (45,0)	62 (42,5)	0,041
	1-й	2 (10,0)	50 (34,2)	
	2-й	5 (25,0)	25 (17,1)	
	3-й	4 (20,0)	9 (6,2)	

Серед пацієнтів з АГ питома вага більшості показників була вищою в групі з подовженим інтервалом QTc (група 1), в порівнянні з нормальною тривалістю інтервалу (група 2), але статистично значуща різниця встановлена тільки для ступенів АГ.

За ступенем ураження органів мішеней найбільша питома вага АГ I-ї та II-ї стадії була в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTc, а АГ III-ї стадії в групі 2, АГ з нормальною тривалістю QTc, але статистично значущої різниці між 1 та 2 групами не встановлено (таблиця 3.3).

Статистична значущість різниці показників встановлена при аналізі за ступенем АГ ($p = 0,041$). Визначено, що більша питома вага контрольованого під дією антигіпертензивних препаратів АГ, АГ 2-го та 3-го ступенів зареєстровано в групі 1, а АГ 1-го ступеня – в групі 2 (таблиця 3.3).

За даними світових досліджень скоригований інтервал QT (QTc) є надійним предиктором розвитку ІХС, що може бути причиною життєзагрожуючих аритмій і раптової смерті [131], а подовження інтервалу QT з корекцією частоти серцевих скорочень (QTc) може призвести до розвитку шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [132], маркерами яких є показники тривалості інтервалу QT і QTc [133, 134] та враховуючи наявність у більшості (166 осіб) пацієнтів обох груп (із нормальним і подовженим QTc) АГ різного ступеня ми визначили наявність найбільш можливих ускладнень АГ: ХСН та ІХС (таблиця 3.4).

**Фактори, що впливають на серцево-судинний ризик у пацієнтів з
артеріальною гіпертензією в залежності від середньодобової тривалості
інтервалу QTc (абс., %)**

Фактори		Основна група (n=166)		Контроль на група (n=29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
		Група 1 (n=20)	Група 2 (n=146)				
ХСН	Стадія А	3 (15,0)	15 (10,3)	3 (0,3)	<0,001*		
	Стадія В	10 (50,0)	67 (45,9)	1 (3,4)			
	Стадія С	7 (35,0)	63 (43,2)	1 (3,4)			
ФК ХСН за NYHA	I	0 (0,0)	7 (4,8%)	0 (0,0)	<0,001*		
	II	7 (35,0)	44 (30,1)	1 (3,4)			
	III	0 (0,0)	12 (8,2)	0 (0,0)			
ІХС	ІХС	8 (40,0)	52 (35,6)	6 (20,7)	0,661		
	Стабільна стенокардія	6 (30,0)	29 (19,7)	4 (13,8)			
	ПІКС	0 (0,0)	7 (4,8)	0 (0,0)			
ХХН	ХХН (рШКФ <60мл/хв/1,73 м2	0 (0,0)	11 (7,5%)	0 (0,0)	<0,001*		

р 1-к - група 1 vs контрольна, р 2-к - група 2 vs контрольна, р 1-2 - група 1 vs група 2

При аналізі зв'язку тривалості інтервалу QTc з наявністю стадій та функціональних класів ХСН за NYHA у пацієнтів з АГ та без АГ встановлена статистично значуща різниця. Так стадія А визначена в 15,0 % пацієнтів 1-ї групи, що більше в порівнянні з 2-ю (10,3) групою та групою контролю (0,3). Стадія В встановлена найбільше в 1-й та 2 -й групах в порівнянні з групою контролю, відповідно: 50,0%, 45,9%, та 3,4% пацієнтів. Стадія С визначалася також більше в 1-й та 2-й групах, в порівнянні з контролем, відповідно: 35,0%,

43,2%, та 3,4%. При аналізі зв'язку тривалості інтервалу QTc з наявністю функціональних класів ХСН за NYHA встановлено, що більшість пацієнтів I - го та III-го ФК ХСН зареєстрована в групі 2, пацієнтів з АГ та нормальною тривалістю QTc в порівнянні з групами 1 та контролю, що мало статистично значущу різницю. Пацієнтів II-го ФК ХСН зареєстровано більше в групі з АГ та подовженим інтервалом QTc (група 1) в порівнянні з групами 2 та контролю, що також мало статистично значущу різницю.

При аналізі зв'язку тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з АГ та без АГ з ІХС встановлено, що ІХС найчастіше реєструвалася в основній групі в порівнянні з групою контролю, але статистично значущої різниці не мала. Стабільна стенокардія більше реєструвалася в групі 1, в порівнянні з групою 2 та контролю, а ПІКС зареєстрований тільки в групі 2 (таблиця 3.4).

При аналізі зв'язку тривалості інтервалу QTc з ХХН встановлено що пацієнти з ХХН зареєстровані тільки в групі 2, АГ з нормальною тривалістю QTc, при порівнянні з групами 1 та контролю, що мало статистично значущу різницю ($p < 0,001$).

Для визначення факторів подовження інтервалу QTc також проаналізовано клініко-лабораторні показники (глюкоза, калій, ХС, ШКФ, ІМТ, стать) та антигіпертензивні препарати (іАПФ, БРА II, ББ, АК та діуретики) (рис. 3.1).

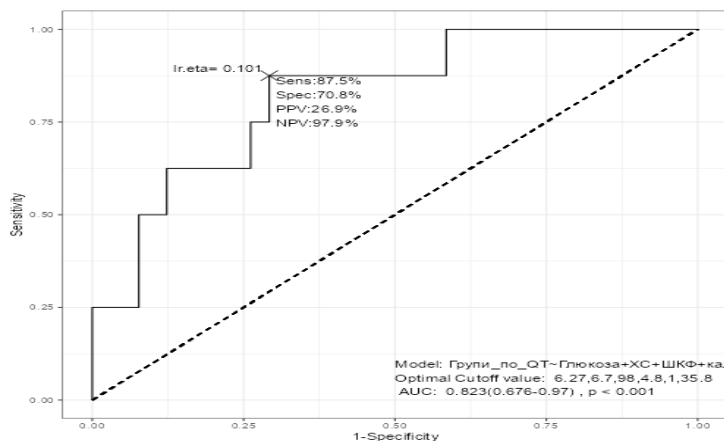


Рис. 3.1 ROC-крива розробленої моделі (AUC = 0.82 [95.0 % ДІ 0.68–0.97], $p < 0.001$)

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%. Отримана модель була статистично значущою на рівні $p < 0,001$. 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 (рис. 3.1).

3.2. Зв'язок артеріального тиску з тривалістю та варіабельністю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ

Серед усіх серцево-судинних захворювань АГ займає найбільшу питому вагу, обтяжує перебіг і являється провідним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті.

З метою виявлення зв'язку АГ та тривалості інтервалу QTc проведено дослідження основних показників варіабельності QTc і АТ.

Ризик кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з АГ залежить не лише від абсолютного рівня АТ але й від його варіабельності [178,179] та середніх значень АТ [180-183].

Середні значення АТ відповідають дійсному його рівню, з урахуванням повсякденної діяльності та мають більш виражений зв'язок із гіпертензивним ураженням органів мішеней (ГУОМ) та кращим прогнозуванням АГ, серцево-судинних ускладнень і смертності [184,185].

Пульсовий АТ характеризує динамічну складову пресорної дії на органи-мішені. Підвищення пульсового тиску свідчить про збільшення ригідності артерій, що має негативний прогностичний вплив, який посилює несприятливі наслідки підвищення САТ у людей середнього й похилого віку [186,187].

Варіабельність АТ вважається фізіологічним маркером контролю вегетативної нервової системи і ступінь її підвищення призводить до ураження органів – мішеней, розвитку серцево-судинних подій та смерті [188,189]. El Mokadem M. et al. в дослідженні встановили, що варіабельність АТ навіть у пацієнтів з контрольованим АТ пов'язана з ураженням органів мішеней

[190]. Дослідження зв'язку ВАР АТ та тривалості інтервалу QTc являється не з'ясованою і має дуже велике значення в тактиці ведення пацієнтів з АГ.

Одним із завдань дослідження було вивчення зв'язку АТ з тривалістю та варіабельністю інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. З цією метою проведено порівняльний аналіз основних показників АТ і його варіабельності у пацієнтів з АГ та без АГ (таблиця 3.5- 3.2.9).

Таблиця 3.5

Значення середньодобових показників циркадного ритму АТ залежно від тривалості QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (M ± SD)

Показники	Основна група		Контрольна група (n = 29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
Значення ЦІ	1,24 ± 0,12	1,23 ± 0,11	1,26 ± 0,11	0,561	0,189	0,841
Середній PS	75,0 ± 11,3	72,1 ± 8,17	72,3 ± 9,0	0,402	0,926	0,283
Середній САТ	141,2±18,6	131,9 ± 14,4	120,2±14,3	0,001	<0,001	0,039
Середній ДАТ	84,7±11,6	78,4 ± 9,79	72,9±6,51	0,001	0,004	0,014
Середній ПАТ	63,5±29,6	53,5 ± 9,25	46,1±8,1	0,001	<0,001	0,0247
ВАР 1 САТ	17,5±8,5	14,7 ± 3,23	12,9±2,67	0,001	0,006	0,087
ВАР 2 САТ	16,2±4,0	15,35 ± 3,74	14,1±3,87	0,038	0,038	0,459
ВАР 3 САТ	13,5±2,80	12,99 ± 2,87	11,5±2,36	0,016	0,005	0,369
ВАР 1 ДАТ	12,68±2,26	11,84 ± 3,69	10,1±2,65	<0,001	0,007	0,056
ВАР 2 ДАТ	12,51±3,57	11,85 ± 4,38	10,33±2,86	0,027	0,061	0,339
ВАР 3 ДАТ	10,7±2,24	10,31 ± 3,29	8,65±2,38	0,001	0,002	0,263

Примітка. М – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. p1-к - група 1 vs контрольна, p 2-к - група 2 vs контрольна, p 1-2 - група 1 vs група 2

Середні значення показників АТ та його варіабельності протягом всіх періодів моніторування були більшими в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTc в порівнянні з групою 2, АГ з нормальним інтервалом QTc та контрольною групою. Статистично значуща різниця протягом всіх періодів моніторування визначена тільки за середніми САТ, ДАТ, ПАТ та ВАР 1 САТ, ДАТ та ВАР 3 САТ, ДАТ при порівнянні між групою 1 і групою контролю та групою 2 і групою контролю. Звертає на себе увагу що для циркадного індексу ЧСС, середнього пульсу та показників ВАР 2 статистично значущої різниці між групами 1, 2 та контролю не встановлено протягом всіх періодів моніторування (таблиці 3.5 - 3.7).

Середні показники АМЕКГ та ДМАТ протягом доби були більшими в групі 1 порівняно з групою 2 та контролю. Для більшості середніх показників виявлена статистично значуща різниця (таблиця 3.2.12). Привертає увагу що тільки для середньодобового пульсу не встановлено статистично значущої різниці між групою 1 та групою 2 і контролю. Показники варіабельності САТ та ДАТ не різнилися при аналізі групи 1 та 2, а середньодобовий QTc – при аналізі групи 2 та контролю (таблиця 3.5).

При порівнянні середньодобових показників групи 1 та контролю, групи 2 та контролю статистично значуща різниця встановлена майже за всіма показниками. Середні показники групи 1 та групи 2 мали статистично значущу різницю тільки за середніми САТ, ДАТ та ПАТ (таблиця 3.5 - 3.7).

Середньоденні показники АТ та його варіабельності були більшими в групі 1 в порівнянні з групою 2 та контролю. Статистичну значущість різниці визначено для середніх САТ та ПАТ при порівнянні групи 1 та 2 з контрольною групою та середньоденного ДАТ у всіх групах порівняння (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Значення середньоденних показників циркадного ритму АТ залежно від тривалості QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії ($M \pm SD$)

Показники	Основна група		Контрольна група n = 29	p 1-к	p 2-к	p 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
Середній PS	77,9 ± 12,3	74,7 ± 8,7	75,6 ± 9,35	0,522	0,766	0,285
Середній САТ	139,7 ± 28,8	134,4 ± 14,9	121,4 ± 11,3	0,002	<0,001	0,110
Середній ДАТ	91,3 ± 17,5	81,0 ± 10,5	75,5 ± 6,5	<0,001	0,009	0,004
Середній ПАТ	58,3 ± 14,4	53,9 ± 10,2	46,1 ± 8,2	0,003	<0,001	0,380
ВАР 1 САТ	14,5 ± 2,92	13,9 ± 3,3	12,4 ± 2,91	0,006	0,0013	0,335
ВАР 2 САТ	16,0 ± 4,0	15,7 ± 4,1	14,61 ± 4,88	0,104	0,088	0,743
ВАР 3 САТ	13,9 ± 3,2	13,2 ± 3,2	11,9 ± 2,77	0,015	0,015	0,326
ВАР 1 ДАТ	11,1 ± 2,52	10,8 ± 3,9	9,24 ± 3,3	0,002	0,005	0,278
ВАР 2 ДАТ	12,5 ± 3,75	12,2 ± 5,2	10,77 ± 3,8	0,061	0,114	0,451
ВАР 3 ДАТ	10,6 ± 2,35	10,55 ± 3,87	9,0 ± 3,2	0,008	0,005	0,351

Примітка. М – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. Р 1-к - група 1 vs контрольна, p 2-к - група 2 vs контрольна, p 1-2 - група 1 vs група 2

Середньоденні показники ВАР САТ та ДАТ були найменшими в групі контролю і статистично значуща різниця була визначена між нею та 1-ю і 2-ю групами. В той же час показник ВАР 2 не мав статистично значущої різниці з жодною групою порівняння (таблиця 3.6).

Середні нічні показники були найвищими також в групі 1 порівняно з групою 2 та контролю, але статистичну значущість різниці виявлено лише для середніх САТ, ДАТ, ПАТ при порівнянні з групою контролю. Для показників варіабельності статистична значущість різниці була підтверджена при порівнянні групи 1 з групою контролю тільки для ВАР 1 САТ, ВАР 3 САТ та ВАР 1 ДАТ і ВАР 3 ДАТ при порівнянні групи 1 та 2 з групою контролю (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7.

Середньонічні показники циркадного ритму АТ залежно від тривалості QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (M ± SD)

Показники	Основна група		Контрольна група (n = 29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
Середній PS	65,8 ± 9,1	63,6 ± 7,94	62,0 ± 8,6	0,223	0,444	0,388
Середній САТ	129,6±18,1	123,6 ± 14,0	110,9 ± 13,6	0,002	<0,001	0,198
Середній ДАТ	74,9±12,1	69,9 ± 9,2	64,6±6,8	0,004	0,007	0,067
Середній ПАТ	56,6±10,1	54,0 ± 9,6	45,8±11,5	0,005	0,002	0,308
ВАР 1 САТ	11,78±4,15	11,56 ± 3,50	10,1±2,94	0,040	0,150	0,765
ВАР 2 САТ	14,4±6,0	14,33 ± 4,55	13,6±6,0	0,676	0,161	0,620
ВАР 3 САТ	12,7±3,8	12,3 ± 3,43	10,5±2,9	0,063	0,008	0,748
ВАР 1 ДАТ	10,4±3,16	9,58 ± 2,73	7,9±2,39	0,008	0,011	0,352
ВАР 2 ДАТ	12,52±6,67	10,5 ± 3,44	10,8±7,0	0,218	0,279	0,296
ВАР 3 ДАТ	10,4±3,16	9,58 ± 2,73	7,9±2,39	0,008	0,011	0,352

Р 1-к- група 1 vs контрольна, р 2-к - група 2 vs контрольна, р 1-2- група 1 vs група 2

Ці дані цілковито співпадають з іншими, отриманими раніше в альтернативних дослідженнях. Так, було доведено, що з прогресуванням АГ визначається подальше підвищення середньодобового, середньоденного та середньонічного рівнів САТ та ДАТ, як і добового індексу варіабельності АТ [10,189].

При проведенні порівняльного аналізу зв'язку тривалістю QTc з циркадними ритмами АТ у пацієнтів з АГ та без АГ статистично значуща різниця встановлена тільки для показників ДАТ (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Типи циркадного ритму АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії, %

Показники	Основна група		Група контролю (n = 29)	р
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)		
САТ				
Діппер	5 (25,0)	40 (27,4)	10 (34,5)	0,760
Нондіппер	11 (55,0)	96 (65,7)	14 (48,3)	
Овердіппер	1 (5,0)	4 (2,7)	1 (4,0)	
Найтпікер	1 (5,0)	8 (5,4)	0 (0,0)	
ДАТ				
Діппер	8 (40,0)	55 (37,8)	16 (64,0)	0,017
Нондіппер	1 (5,0)	48 (32,9)	5 (20,0)	
Овердіппер	9 (45,0)	38 (26,0)	4 (16,0)	
Найтпікер	7 (35)	0 (0,0)	0 (0,0)	

За отриманими результатами встановлено, що найчастішим типом профілю артеріального тиску за САТ в усіх групах порівняння був «non-dipper». Звертає на себе увагу що в групі 1 та групі 2 профіль «non-dipper» реєструвався більше ніж в 2 рази в порівнянні з «dipper», «dipper» найчастіше реєструвався в групі контролю і найменше в групі 1. «Over-dipper» та «night-peaker» зустрічалися з однаковою частотою у пацієнтів з подовженим інтервалом QTc, в той же час в контрольній групі не зареєстровано жодного профілю «night-peaker» (таблиця 3.8).

При аналізі типів профілю за ДАТ у всіх групах порівняння найчастіше зустрічалися «dipper» та «non-dipper», враховуючи що «dipper» найчастішим

був в групі контролю, а «non-dipper» - в групі 2. «Over-dipper» визначався також у всіх групах порівняння, але найчастіше в групі 1, у пацієнтів з АГ із подовженим інтервалом QTс. Профіль «night-peaker» визначений тільки в групі 1. Враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що у пацієнтів в групі 1 частіше реєструвалися типи профілю ДАТ «over-dipper», «dipper» та «night-peaker», при цьому у пацієнтів в групі 2, як і в групі контролю частіше визначали типи «dipper», «non-dipper» та «over-dipper». Міжгруповий аналіз підтвердив статистичну значущість різниці для показників за циркадними ритмами ДАТ ($p = 0,017$).

Враховуючи отримані результати можна зробити висновки, що «non-dipper» та «dipper» являються основними типами профілю за САТ у обстежених пацієнтів з АГ та без АГ, в тому числі і у пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTс. Звертає на себе увагу що в групі АГ профіль «dipper» реєструвався в 2 рази менше в порівнянні з «non-dipper» і незначно менше в порівнянні з групою контролю. Визначені закономірності були збережені при проведенні аналізу в групах АГ. За профілем ДАТ в групі АГ та контролю зберігаються визначені закономірності, але в групі АГ з подовженим інтервалом QTс основними типами профілю визначені «over-dipper», «dipper» та «night-peaker». Статистично значуща різниця виявлена тільки для циркадних ритмів ДАТ.

Одним із завдань дослідження було вивчення змін тривалості інтервалу QTс у пацієнті з АГ. З метою виявлення відхилень інтервалу протягом доби, проведено порівняльний аналіз тривалості QTс у пацієнтів з АГ та без АГ (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9.

Показники тривалості інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії ($M \pm Sd$)

Показники	Пацієнти з АГ (n=166)	Група контролю (n=29)	p
-----------	--------------------------	--------------------------	---

<i>Продовж. таблиці 3.9</i>			
Середньодобовий QTc	416,4 ± 22,8	412,2 ± 17,4	0,155
Середньоденний QTc	417,1 ± 21,2	414,7 ± 16,0	0,425
Середньонічний QTc	417,7 ± 23,8	411,7 ± 17,9	0,111

M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

Середні значення тривалості інтервалу QTc протягом усіх періодів добового моніторування ЕКГ були більшими в групі з АГ, в порівнянні з контрольною, але статистично значущої різниці не мали (таблиця 3.9).

З метою виявлення відхилень інтервалу QTc у пацієнтів з АГ, було досліджено різноманітні показники QTc залежно від ступеня АГ. Встановлено, що найбільша частота подовженого інтервалу зареєстрована в групі АГ 2-го ступеня 30,0 % та АГ 3-го ступеня - 15,4 %. В групі з контрольованим АТ частота подовження середньодобового інтервалу QTc становила 8,5 %. Найменшу частоту було визначено в групі з АГ 1-го ступеня та групи контролю: 1,9 % та 6,9 % відповідно (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10.

Питома вага тривалості середніх показників інтервалу QTc за даними АМЕКГ залежно від груп артеріальної гіпертензії (%)

QTc		Групи за рівнем АТ				
		контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)
Середньо- добовий	Нормальний	93,1	91,5	98,1	70,0	84,6
	Подовжений	6,9	8,5	1,9	30,0	15,4
Середньо- денний	Нормальний	96,6	93,0	96,2	70,0	92,3
	Подовжений	3,4	7,0	3,8	30,0	7,7
Серед- ньо-	Нормальний	93,1	88,7	98,1	80,0	84,6

	<i>Продовж. таблиці 310</i>					
	Подовжений	6,9	11,3	1,9	20,0	15,4

Примітки: коефіцієнт спряженості Пірсона для середньодобового QTс: $\chi^2 = 17,607$, $p = 0,001$; для середньоденного QTс: $\chi^2 = 18,844$, $p = 0,001$; для середньонічного QTс: $\chi^2 = 18,844$, $p = 0,001$. К — контрольна група; 1- контрольований АТ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Для подовженого середньоденного QTс найбільша кількість випадків визначилася в групі АГ 2-го ступеня порівняно з групами контрольованого АТ та АГ 3-го ступеня, де частота була майже однаковою. Найменша кількість подовженого середньоденного QTс була зафіксована в групі контролю та АГ 1-го ступеня (таблиця 3.10).

Найбільша кількість подовженого середньонічного інтервалу QTс була визначена в групі АГ 2-го ступеня та в групі АГ 3-го ступеня. При цьому, в групі контрольованого АТ визначено 11,3 %, а найменше констатовано в групах АГ 1-го ступеня та контролю, відповідно: 1,9 % та 6,9 %.

Варто зазначити що питома вага подовженого інтервалу QTс у всіх періодах АМЕКГ була більшою в групах АГ 2-го та 3-го ступенів, а найменшою в групах контролю та 1-го ступеня та мала статистично значущу різницю (таблиця 3.10).

Враховуючи вищезазначене можна зробити висновок що чим більше рівень АТ тим більше питома вага подовженого інтервалу QTс у всіх періодах амбулаторного моніторингу ЕКГ.

При аналізі зв'язку максимальних та мінімальних показників тривалості інтервалу QTс з рівнем АТ протягом усіх періодів моніторингу встановлено, що максимальні добові значення інтервалу QTс в 3-ій та 4-ій групах перевищували межові в усіх групах і складали по 100 % випадків. В той же час, в 1-ій та 2-ій групах відповідні показники також мали значні кількісні рівні. Найменша частка випадків з максимальним подовженим добовим та максимальним подовженим нічним інтервалом QTс була в групі контролю,

відповідно: 93,1 % та 79,3%. Статистично значущої різниці за частотним розподілом між групами дослідження не встановлено (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11.

Показники тривалості інтервалу QTc за даними АМЕКГ залежно від груп артеріальної гіпертензії (%)

Показники		Групи за рівнем АТ				
		контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)
Максимально-добовий	Нормальний	6,9	1,4	5,8	0,0	0,0
	Подовжений	93,1	98,6	94,2	100	100
Максимально-денний	Нормальний	6,9	2,8	7,7	0,0	0,0
	Подовжений	93,1	97,2	92,3	100	100
Максимально-нічний	Нормальний	20,7	11,3	21,2	16,7	7,7
	Подовжений	79,3	88,7	78,8	83,3	92,3
Мінімально-нічний	Нормальний	100	100	100	100	100
	Подовжений	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примітки: коефіцієнт спряженості Пірсона для максимального добового QTc: $\chi^2 = 4,710$, $p = 0,318$; для максимального денного QTc: $\chi^2 = 4,416$, $p = 0,352$; для максимального нічного QTc: $\chi^2 = 3,379$, $p = 0,497$; мінімального нічного QTc: $\chi^2 = 6,944$, $p = 0,139$. К — контрольна група; 1- контрольований АТ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Порівняльний аналіз середніх показників варіабельності інтервалу QTc залежно від тривалості QTc у пацієнтів з АГ та без АГ у всіх періодах моніторингу представлений в таблицях 3.12 - 3.14.

Середньодобові показники тривалості та варіабельності інтервалу QTc в групі 1 були вищими (крім мінімального QTc), у порівнянні з показниками

групи 2 та контролю (таблиця 3.12).

Таблиця 3.12

Показники середньодобової варіабельності інтервалу QTc залежно від тривалості QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (M ± SD)

Показник	Основна група		Група контролю (n = 29)	p1-к	p2-к	p1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
dQTc, мс	175,7 ± 76,7	161,6 ± 66,8	143,9 ± 51,2	0,140	0,212	0,494
QTc вище норми, %	51,8 ± 22,5	5,52 ± 9,1	7,3 ± 13,7	<0,001	0,554	<0,001
Середній QTc, мс	429,1 ± 91,1	412,2 ± 20,9	412,7 ± 17,3	<0,001	0,955	<0,001
Max QTc, мс	518,5 ± 27,7	500,3 ± 31,8	497,9 ± 32,4	0,012	0,617	0,013
Min QTc, мс	342,8 ± 60,4	342,6 ± 41,2	353,3 ± 35,2	0,968	0,159	0,466

Примітка. M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

P1-к - 1 та контроль група, P2-к - 2 група та контроль, P1-2 - 1 та 2 група

Статистичну значущість цієї різниці було визначено тільки для питомої ваги подовженого інтервалу QTc за добу, середнього добового та Max QTc між показниками 1-ї групи і групи контролю та між 1-ю та 2-ю групами (таблиця 3.12).

Таблиця 3.13

Середньодобові показники тривалості та варіабельності інтервалу QTc залежно від груп АГ (M ± SD)

Показники	Групи за рівнем АГ					Н	р
	контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)		

<i>Продовж. таблиці 3.13</i>							
dQTc, мс	152,8 ± 60,2	169,0 ± 78,8	158,5 ± 55,6	157,3 ± 55,2	144,9 ± 66,2	2,119	0,714
QTc вище норми, %	6,9 ± 13,8	10,5 ± 17,6	6,1 ± 8,1	20,4 ± 28,3	13,8 ± 23,4	2,701	0,609
Середній QTc, мс	412,2 ± 17,4	416,5 ± 22,2	411,1 ± 21,6	421,7 ± 26,6	425,3 ± 17,3	8,247	0,083
Max QTc, мс	498,8 ± 35,5	504,7 ± 32,7	497,6 ± 29,7	509,4 ± 27,5	491,8 ± 33,6	5,613	0,230
Min QTc, мс	345,8 ± 41,3	339,9 ± 45,6	342,1 ± 41,0	351,8 ± 41,7	354,5 ± 39,5	2,442	0,655

Примітки: М – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, р – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. К — контрольна група; 1- контрольований АТ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Таблиця 3.14

Показники статистичної значущості розподілу середньодобової тривалості та варіабельності інтервалу QTc залежно від груп артеріальної гіпертензії

Показники QTc	К та 1	К та 2	К та 3	К та 4	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та 4	3 та 4
dQTc, мс	0,393	0,503	0,606	0,505	0,676	0,699	0,268	0,946	0,251	0,296
QTc вище норми, %	0,414	0,634	0,309	0,216	0,510	0,511	0,504	0,193	0,391	0,831
Середній QTc, мс	0,133	0,910	0,103	0,025	0,127	0,442	0,192	0,100	0,034	0,672
Max QTc, мс	0,337	0,654	0,084	0,505	0,401	0,431	0,162	0,106	0,279	0,039
Min QTc, мс	0,553	0,574	0,744	0,438	0,941	0,317	0,196	0,433	0,244	0,791

Примітки: К — контрольна група; 1, 2, 3 та 4 — відповідно 1-а, 2-а, 3-я та 4-а групи.

Статистично значуща різниця підтверджена при міжгруповому порівнянні середньодобових QTc між групою контролю та 4-ю групою і поміж 2-ю та 4-ю групами, максимального добового QT поміж 2-ю та 3-ю групами і

максимального добового QTс між 3-ю та 4-ю групами проте, при застосуванні корекції на множинні порівнянні усі вказані показники статистичної значущості не знайшли свого підтвердження (таблиці 3.13, 3.14).

При аналізі середньоденних показників тривалості інтервалу QTс у пацієнтів з АГ та без АГ зберігаються тенденції отримані для середньодобових показників (таблиці 3.15, 3.16).

Таблиця 3.15

Показники середньоденної варіабельності інтервалу QTс залежно від тривалості QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (M ± SD)

Показники	Основна група (n = 166)		Контрольна група (n = 29)	p1-к	p2-к	p1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
dQTс, мс	167,8 ± 68,3	151,1 ± 54,6	134,4 ± 44,7	0,093	0,160	0,367
QTс вище норми, %	50,5 ± 23,1	5,8 ± 9,4	8,17 ± 14,3	<0,001	0,283	<0,001
Середній QTс, мс	446,9 ± 10,3	413,1 ± 19,0	416,2 ± 15,8	<0,001	0,449	<0,001
Max QTс, мс	510,6 ± 21,8	492,7 ± 32,2	489,8 ± 25,3	0,005	0,533	0,008
Min QTс, мс	342,9 ± 60,5	344,4 ± 39,7	355,4 ± 35,1	0,879	0,118	0,567

Примітка. M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.
p1-к - 1 група та контроль, p2-к- 2 група та контроль, p1-2 - 1 та 2 група

Середні значення варіабельності інтервалу QTс протягом дня були більшими в групі 1 в порівнянні з групою 2 та контролю. Для майже половини показників ця різниця мала статистичну значущість. Привертає увагу що тільки показники dQTс та Min QTс не різнилися між жодною групою порівняння, як і при аналізі середньодобових показників. При міжгруповому порівнянні показники не мали статистично значущої різниці (таблиці 3.16, 3.17)

Таблиця 3.16

Середньоденні показники тривалості та варіабельності інтервалу QTc залежно від груп АГ (M ± SD)

Показники	Групи за рівнем АГ					H	p
	контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)		
dQTc, мс	141,6 ± 54,3	153,3 ± 55,0	154,8 ± 53,6	151,3 ± 56,7	133,2 ± 63,7	4,24	0,374
QTc вище норми, %	7,6 ± 14,3	10,0 ± 15,3	6,7 ± 8,7	22,3 ± 30,4	11,5 ± 22,1	1,970	0,741
Середній QTc, мс	414,7 ± 16,0	417,4 ± 18,1	413,3 ± 16,9	418,8 ± 31,0	423,5 ± 15,8	5,178	0,27
Max QTc, мс	489,5 ± 27,0	495,5 ± 25,8	491,1 ± 39,8	502,9 ± 27,4	488,9 ± 28,9	3,862	0,425
Min QTc, мс	347,9 ± 41,6	344,4 ± 40,9	342,8 ± 41,4	349,8 ± 43,8	352,6 ± 45,9	1,932	0,748

Примітки: M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. К — контрольна група; 1- контрольований АЕ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Таблиця 3.17

Показники статистичної значущості розподілу середньоденної тривалості та варіабельності інтервалу QTc залежно від груп артеріальної гіпертензії

Показники	К та 1	К та 2	К та 3	К та 4	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та 4	3 та 4
dQTc, мс	0,272	0,229	0,444	0,362	0,852	0,749	0,112	0,758	0,071	0,204
QTc вище норми, %	0,725	0,917	0,371	0,783	0,546	0,311	0,822	0,140	0,817	0,883
Середній QTc, мс	0,410	0,848	0,288	0,079	0,226	0,492	0,216	0,138	0,078	0,761
Max QTc, мс	0,296	0,347	0,098	0,849	0,971	0,384	0,293	0,391	0,337	0,104
Min QTc, мс	0,582	0,442	0,885	0,462	0,84	0,613	0,263	0,644	0,192	0,597

Примітки: К — контрольна група; 1, 2, 3 та 4 — відповідно 1-а, 2-а, 3-я та 4-а групи.

При аналізі середньонічних показників (крім мінімального QTc) відмічається переважання їх в групі 1 порівняно з групою 2 та контролю

(таблиця 3.18).

Таблиця 3.18

Показники середньонічної варіабельності інтервалу QTc залежно від тривалості QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (M ± SD)

Показник	Основна група		Група контролю (n = 29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
dQTc, мс	105,6 ± 54,7	103,5 ± 51,1	92,5 ± 42,9	0,355	0,336	0,850
QTc вище норми, %	53,2 ± 34,5	5,22 ± 13,9	5,31 ± 16,8	<0,001	0,393	<0,001
Середній QTc, мс	448,7 ± 22,1	413,5 ± 20,7	411,9 ± 18,7	<0,001	0,496	<0,001
Max QTc, мс	505,6 ± 38,1	474,1 ± 49,7	476,1 ± 41,4	0,005	0,663	0,002
Min QTc, мс	402,2 ± 23,6	376,9 ± 31,9	382,7 ± 20,7	0,004	0,203	<0,001

Примітка. M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. p1-к - 1 група та контроль, p2-к -- 2 група та контроль, p1-2 - 1 та 2 група

Для більшості показників встановлено статистично значущу різницю між групою 1, з АГ та подовженим інтервалам QTc та контрольною групами і групами 2 та контролю. Привертає увагу що тільки показники dQTc не різнилися між жодною групою порівняння.

За розподілом середньонічних показників інтервалу QTc залежно від груп АГ статистично значущу різницю виявлено для значень подовженого середньонічного QTc в групі контролю у порівнянні із 3-ю та 4-ю групами та для середніх значень нічного QTc, які були нижчими у групі контролю при порівнянні зі значенням в 4-ій групі. При застосуванні корекції на множинні порівнянні отримані статистично значущі різниці зберегли свою значимість (H = 9,558; p = 0,049) тільки для середніх значень нічного QTc (таблиця 3.19, 3.20).

Таблиця 3.19

Середньонічні показники тривалості та варіабельності інтервалу QTc залежно від груп артеріальної гіпертензії (M ± SD)

QT, QTc	Групи за рівнем АТ					Н	р
	контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)		
dQTc, мс	98,1 ± 48,5	107,7 ± 60,3	95,5 ± 38,4	103,7 ± 47,5	105,2 ± 41,8	0,971	0,914
QTc вище норми, %	5,4 ± 16,8	11,1 ± 24,6	5,4 ± 14,5	17,4 ± 28,7	18,0 ± 30,1	8,062	0,089
Середній QTc, мс	411,7 ± 18,0	418,9 ± 21,8	411,2 ± 21,2	421,3 ± 30,7	428,5 ± 22,5	9,558	0,049
Мах QTc, мс	479,8 ± 45,3	484,1 ± 41,8	462,3 ± 60,5	483,7 ± 42,3	482,2 ± 37,6	5,464	0,243
Min QTc, мс	380,6 ± 20,8	379,7 ± 39,1	378,1 ± 21,1	379,9 ± 27,6	392,4 ± 36,3	1,374	0,849

Примітки: М – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, р – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні. К — контрольна група; 1- контрольований АЕ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Таблиця 3.20

Значення статистичної значущості різниці розподілу середньонічних показників тривалості та варіабельності інтервалу QTc та QT залежно від груп АГ

QT, QTc	К та 1	К та 2	К та 3	К та 4	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та 4	3 та 4
dQTc, мс	0,659	0,719	0,500	0,318	0,882	0,841	0,599	0,668	0,446	0,692
QTc вище норми, %	0,233	0,345	0,031	0,036	0,748	0,160	0,124	0,079	0,063	0,778
Середній QTc, мс	0,072	0,844	0,108	0,022	0,074	0,795	0,184	0,118	0,018	0,341
Мах QTc, мс	0,436	0,478	0,422	0,596	0,050	0,800	0,995	0,038	0,286	0,643
Min QTc, мс	0,902	0,601	0,838	0,505	0,473	0,88	0,552	0,693	0,244	0,435

Примітки: К — контрольна група; 1, 2, 3 та 4 — відповідно 1-а, 2-а, 3-я та 4-а групи.

Значення максимального QTc переважали в 1-й групі порівняно з 2-ю та в 3-ій групі, порівняно з 2-ю та мали статистично значущу різницю. При міжгруповому порівнянні показники не мали статистично значущої різниці (таблиці 3.19, 3.20).

Враховуючі отримані результати можна зробити висновок що середні показники тривалості та варіабельності інтервалу QTc були найбільшими в групі 1, в порівнянні з групами 2 та контролю, у всі періоди моніторингу і мали статистично значущу різницю, яка зберіглася і при проведенні міжгрупового аналізу але при застосуванні корекції на множинні порівняння отримані статистично значущі різниці були підтверджені тільки для середніх значень нічного QTc ($p = 0,049$).

3.3. Зміни інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на стандартному ЕКГ

Одним із завдань дослідження було проведення аналізу змін тривалості інтервалу QTc при стандартного ЕКГ у пацієнтів з АГ. З цією метою було проведено аналіз показників стандартного ЕКГ у пацієнтів з АГ та без АГ.

Динамічність АМЕКГ обумовлює різницю результатів отриманих при стандартному ЕКГ дослідженні, отриманих в стані спокою в певний фіксований час в короткий проміжок. При холтерівському моніторингу реєструється серцева діяльність протягом доби, що дозволяє врахувати коливання інтервалу QTc у різні періоди, з урахуванням фізичної активності, психоемоційних факторів, добових ритмів тощо. Тому пацієнти, які в певний момент мають подовжений інтервал, можуть бути своєчасно ідентифіковані, що не завжди відображається на стандартній ЕКГ. Холтер забезпечує більш комплексну оцінку, що дозволяє врахувати інтермітуючі подовження QTc. Зважаючи на різницю у методах діагностики (середньодобові значення за холтером проти окремого вимірювання за ЕКГ) це спричиняє розбіжності в кількості зареєстрованих випадків подовженого інтервалу при дослідженнях [49,130].

Проведення стандартного ЕКГ залишається обов'язковим, доступним і важливим обстеженням пацієнтів з АГ, для діагностики аритмій, ГЛШ, ішемії [19,129]. Враховуючи вище зазначене, в нашому дослідженні із 166 пацієнтів з АГ подовжений інтервал QTc визначений у 6 пацієнтів за даними стандартного ЕКГ, проти 20 при АМЕКГ. Беручи до уваги кількість пацієнтів аналіз зв'язку АГ з змінами на ЕКГ проводився залежно від груп АГ визначених за даними офісного АТ.

За результатами аналізу визначено, що серед всіх показників стандартної ЕКГ статистично значуща різниця встановлена тільки для середнього значення фронтального кута α QRS. В групі контролю значення показника були статистично більшим за відповідні значення в 2-ій, 3-ій та 4-ій групах. Також, значення даного кута в 4-ій групі було меншим за відповідний показник в 1-ій та 2-ій групах. Міжгрупова різниця була статистично значущою ($H = 11,960$; $p = 0,018$). Варто додати, що при застосуванні корекції на множинні порівняння залишилася статистична значущість цієї різниці між середніми значеннями фронтальних кутів α QRS групи контролю та 4-ї групи (таблиця 3.3.1.). При цьому, середні фронтальні кути α зубця Р були достовірно нижчими в 4-ій групі порівняно з 1-ю та 3-ю групами, але при міжгруповому аналізі статистична різниця не набула своєї значущості. Поправка на множинні порівняння нівелювала встановлені рівні статистичної значущості середніх значень кута α зубця Р. При цьому, показники тривалості QRS та QT також мали статистично значущу різницю і при порівнянні були меншими в групі контролю за відповідні значення в 1-ій групі (таблиця 3.21.).

Таблиця 3.21.

Середні показники стандартного ЕКГ залежно від груп артеріальної гіпертензії ($M \pm SD$)

Показники	Групи за рівнем АТ					Н	р
	контроль (n = 29)	1-а (n = 71)	2-а (n = 52)	3-а (n = 30)	4-а (n = 13)		
α FQRS	39,0 $\pm$	23,8 $\pm$	20,8 $\pm$	17,7 $\pm$	-3,1 $\pm$	11,96	0,018

	34,4	44,6	40,1	33,9	21,3		
<i>Продовж. таблиці 3.21</i>							
QTstd, мс	9,6 ± 3,4	9,7 ± 3,2	10,2 ± 3,6	10,2 ± 3,0	8,1 ± 2,4	3,915	0,418
± QTс, мс	31,9 ± 12,4	32,5 ± 11,9	34,7 ± 12,2	49,3 ± 66	29,3 ± 11,8	2,849	0,583
QTс, мс	396,3 ± 20,9	398 ± 23,7	398,8 ± 24,0	397,4 ± 27,9	405,9 ± 20,7	2,415	0,660

Примітки: К — контрольна група; 1- контрольований АЕ на АГТ, 2 – АГ 1 ступеня, 3 – АГ 2 ступеня та 4 — АГ 3 ступеня

Таблиця 3.22

Значення статистично значущої різниці розподілу середніх показників ЕКГ залежно від груп АГ

Показники	К та 1	К та 2	К та 3	К та 4	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та 4	3 та 4
αFQRS	0,115	0,028	0,039	0,002 *	0,541	0,356	0,027	0,766	0,015	0,135
± QT, мс	0,620	0,326	0,295	0,644	0,517	0,486	0,329	0,671	0,172	0,181
QTstd, мс	0,860	0,564	0,464	0,254	0,591	0,440	0,139	0,759	0,071	0,062
± QTс, мс	0,824	0,417	0,307	0,571	0,466	0,350	0,398	0,584	0,220	0,157
QT, мс	0,037	0,317	0,057	0,081	0,572	0,698	0,772	0,554	0,553	0,913
QTс, мс	0,873	0,889	0,847	0,106	0,905	0,840	0,155	0,857	0,177	0,215

Примітки: К — контрольна група; 1, 2, 3 та 4 — відповідно 1-а, 2-а, 3-я та 4-а групи.

Отже, враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що в контрольній групі значення середнього кута αFQRS знаходяться в діапазоні нормальної електричної вісі серця. При порівнянні значень контрольної групи з 2-ю, 3-ю та 4 -ю групами електрична вісь серця поступово зміщується у більш від'ємну сторону, хоча її значення залишаються в межах нормального діапазону. Максимальне зміщення у більш від'ємну сторону зареєстровано в

<i>Продовж. таблиці 3.23</i>						
Пульс	70,9 ± 8,3	71,7 ± 8,5	74,7 ± 9,3	0,469	0,037	0,210
САТ	130,7 ± 12,1	131,8 ± 16,8	136,5 ± 15,9	0,968	0,052	0,118
ДАТ	77,1 ± 8,2	78,5 ± 11,3	81,2 ± 10,4	0,884	0,018	0,077
ПАТ	53,5 ± 8,1	53,4 ± 9,8	57,3 ± 18,8	0,697	0,544	0,403
Денний QTc						
Показник	1 група 0,0–33,3 % (n = 57)	2 група 33,3–66,7 % (n = 50)	3 група 66,7–100 % (n = 59)	p1-2	p1-3	p2-3
Пульс	73,2 ± 9,1	75,0 ± 8,8	77,3 ± 10,0	0,162	0,049	0,439
САТ	132,2 ± 12,3	137,0 ± 15,9	136,4 ± 20,9	0,160	0,100	0,808
ДАТ	79,4 ± 9,0	81,9 ± 11,0	82,8 ± 16,7	0,484	0,048	0,315
ПАТ	52,7 ± 7,7	55,0 ± 10,2	56,2 ± 13,4	0,317	0,398	0,968
Нічний QTc						
Показник	1 група 0,0–33,3 % (n = 52)	2 група 33,3–66,7 % (n = 53)	3 група 66,7–100 % (n = 61)	p1-2	p1-3	p2-3
Пульс	60,4 ± 7,6	64,3 ± 8,6	66,2 ± 7,5	0,020	<0,001	0,244
САТ	121,9 ± 14,0	124,2 ± 14,0	123,9 ± 22,7	0,453	0,202	0,490
ДАТ	67,8 ± 8,5	71,1 ± 9,5	71,8 ± 14,0	0,124	0,047	0,629
ПАТ	52,3 ± 8,2	52,9 ± 11,1	56,3 ± 12,1	0,408	0,751	0,643

Примітки: p1-2 - 1 група та 2, p 1-3 -1 група та 3, p 2-3 -2 та 3 група

Середні показники пульсу протягом всіх періодів моніторингу були вищими в групах з більшою питомою вагою подовженого інтервалу QTc. Статистично значуща різниця встановлена між групами 1 та 3 у всіх періодах моніторингу та між 1-ю та 2-ю групами в нічний період. Варто зазначити що різниця пульсу між групами 2 та 3 у всіх періодах моніторингу не мала статистичної значущості (таблиця 3.23).

Середні значення САТ та ПАТ протягом всіх періодів моніторингу також були більшими в 2-й групі та найбільшими в 3-й групі в порівнянні з 1-ю групою, але встановлена різниця не мала статистичної значущості (таблиця 3.23).

Для середніх показників ДАТ встановлена статистично значуща різниця між 3-ю групою, значення якої переважали, в порівнянні з 1-ю групою у всіх періодах моніторингу (таблиця 3.23).

Враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що середній пульс та ДАТ в нашому дослідженні показали статистично підтверджений вплив на подовження інтервалу QTс за добу у пацієнтів з АГ.

З метою встановлення частоти зустрічаємості типів профілю АТ залежно від питомої ваги подовженого інтервалу QTс за добу у пацієнтів з АГ проведено аналіз показників АМЕКГ та ДМАТ (таблиця 3.24).

Таблиця 3.24.

Частота зустрічаємості типів профілю АТ залежно від добової питомої ваги подовженого інтервалу QTс у пацієнтів з АГ (%)

Показник	Група 1 0,0–33,3 % (n = 60)	Група 2 33,3–66,7 % (n = 48)	Група 3 66,7–100 % (n = 58)	p
САТ				
Dipper	19 (31,7)	11 (22,9)	15 (25,9)	0,213
Non-dipper	36 (60,0)	35 (72,9)	36 (62,1)	
Over-dipper	0 (0,0)	1 (2,1)	4 (6,9)	
Night-peaker	5 (8,3)	1 (2,1)	3 (5,2)	
ДАТ				
Dipper	23 (38,3)	20 (41,7)	19 (32,8)	0,135
Non-dipper	15 (25,0)	17 (35,4)	17 (29,3)	
Over-dipper	17 (28,3)	9 (18,8)	22 (37,9)	
Night-peaker	5 (8,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	

Основними типами профілю артеріального тиску за САТ в усіх групах порівняння були «Non-dipper». Звертає на себе увагу що із збільшенням питомої ваги подовженого інтервалу росте відсоток «Non-dipper». В 1-й та 3-й групах «Non-dipper» було більше ніж в 2 рази в порівнянні з «Dipper», а в 2-й групі – більше ніж в 3 рази. Профіль «Over-dipper» частіше зустрічався у пацієнтів в 3-й групі, а «Night-peaker» тільки в 1-й та 3-й групах (таблиця 3.24).

При аналізі циркадного ритму ДАТ типи профілю різнилися. Так в 1-й і 2-й групах основними були «Dipper», а в 3-й групі - «Over-dipper». Майже на одному рівні в 1-й групі були «Non-dipper» та «Over-dipper» і найменше - «Night-peaker». В 2-й групі «Non-dipper» реєструвалися в 2 рази частіше порівняно з «Over-dipper» і найменше - «Night-peaker». В 3-й групі «Dipper» та «Non-dipper» реєструвалися майже на одному рівні, а «Night-peaker» - не зареєстрований.

Враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що із збільшенням питомої ваги подовженого інтервалу QTc основними профілями САТ залишаються «non-dipper» та «dipper», для ДАТ відмічається зменшення відсотку «dipper» і збільшення «over-dipper» та «non-dipper». Варто зазначити, що між групами порівняння за циркадними ритмами САТ та ДАТ не встановлено статистично значущих розбіжностей (таблиця 3.24.).

Резюме розділу 3

Артеріальна гіпертензія в поєднанні із збільшеним інтервалом QTc значно підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. У процесі дослідження встановлено низку важливих факторів та асоціацій між тривалістю інтервалу QTc та клініко-функціональними характеристиками пацієнтів з АГ. Було встановлено, що чоловіки переважали в групі подовженого інтервалу в порівнянні з жінками ($p=0,027$), що мала статистично значущу різницю [6,49].

В порівнянні з показниками які були отримані при стандартному ЕКГ статистично значущої різниці щодо превалювання чоловічої статі не було

зафіксовано і чоловіки і жінки в групі подовженого інтервалу QTc були в однаковому співвідношенні (50%).

Було встановлено статистично значущу різницю між тривалістю інтервалу QTc та функціональним класом ХСН за NYHA. Зокрема, пацієнти II-го ФК ХСН частіше мали QTc вище норми (група 1), тоді як пацієнти I та III ФК переважали серед осіб з нормальною тривалістю QTc. (група 2), що мало статистично значущі відмінності ($p < 0,001$). Це дозволяє припустити, що помірна серцева дисфункція (II ФК) може мати тісніший зв'язок із процесами електричної нестабільності, ніж крайні клінічні стани (I та III ФК), можливо, внаслідок компенсаторної активації нейрогуморальних механізмів [192,193].

В дослідженні виявлено, що пацієнти з ХХН були зареєстровані виключно в групі пацієнтів з АГ та нормальною тривалістю QTc (група 2), що мало статистичну значущість ($p < 0,001$), що не співпадає з результатами попередніх досліджень, де зазначено, що подовження QTc є поширеним серед пацієнтів з ХХН і пов'язане з підвищеним ризиком аритмій та смертності від усіх причин [194]. Можливо, це пов'язано з особливостями вибірки або відмінностями в розрахунках та може відображати складність у взаємодії між функцією нирок, медикаментозною терапією та електролітними показниками.

У проведеному дослідженні виявлено значущий вплив рівнів глюкози, калію, загального холестерину, ШКФ, ІМТ та чоловічої статі на тривалість інтервалу QTc у пацієнтів з АГ та встановлено зв'язок комбінації даних факторів з ризиком подовження інтервалу у пацієнтів з АГ. Дані чинники є добре відомими предикторами електричної нестабільності міокарда та можуть відігравати роль у стратегії стратифікації ризику. Ці результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які підкреслюють роль метаболічних та електролітних порушень у зміні реполяризації міокарда [195-197].

В дослідженні встановлено, що гіперглікемія та підвищений ІМТ асоціюються з подовженням інтервалу QTc. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу виявлено, що середній рівень глюкози є незалежним предиктором подовження QTc >440 мс ($\beta = 2,192$; $p < 0,001$) [198,199].

Встановлений зв'язок рівня калію та ШКФ з тривалістю QTc. Зниження рівня калію в межах нормальних значень асоціюється з подовженням QTc. У великому популяційному дослідженні виявлено, що нижчі рівні калію пов'язані з підвищеним ризиком подовження QTc, особливо у жінок (OR: 2,02; 95% CI: 1,36–3,01) [200]. Зниження ШКФ також асоціюється з подовженням QTc, що може бути зумовлено накопиченням уремичних токсинів та електролітними порушеннями [201-202].

В дослідженні виявлений зв'язок загального холестерину з тривалістю QTc. Підвищений рівень ЗХС може впливати на тривалість QTc через зміни в мембранній стабільності кардіоміоцитів та порушення електрофізіологічних процесів. Хоча механізми цього впливу потребують подальшого вивчення, деякі дослідження вказують на можливу асоціацію між дисліпідемією та подовженням QTc [203].

У проведенному дослідженні було встановлено статистично значущий зв'язок подовження інтервалу QTc при АМЕКГ зі ступенем АГ. Тривалість середньодобового, середньоденного та середньонічного QTc була більшою у пацієнтів з АГ 2-м та 3-м ступенем. Найменшу частоту відхилень було визначено серед пацієнтів з АГ 1-го ступеня та групи контролю. Ці результати узгоджуються з даними сучасної літератури, де підвищення середнього АТ розглядається як незалежний фактор ризику електрофізіологічної дестабілізації міокарда, включаючи порушення реполяризації шлуночків серця [204-206].

В результаті проведеного дослідження встановлено що питома вага пацієнтів з контрольованим АТ під дією АГП була найбільшою в групі з нормальною тривалістю інтервалу QTc, чого не спостерігалось в інших групах. Так у пацієнтів з АГ 2-го та 3-го ступенів група подовженого інтервалу QTc була вищою. Частотний розподіл між групами достовірно різнився ($\chi^2 = 17,607$; $p = 0,001$).

При розподілі пацієнтів на групи тривалості інтервалу QTc по стандартному ЕКГ також встановлено що питома вага пацієнтів з контрольованим АТ під дією АГП була найбільшою в групі з нормальною

тривалістю інтервалу QTc, а пацієнтів з АГ 1-го та 2 -го ступеня було більше в групі подовженого інтервалу QTc, в 3 -й групі не було зареєстровано жодного пацієнта. Частотний розподіл між групами достовірно не різнився.

В дослідженні було встановлено що із збільшенням питомої ваги подовженого інтервалу QTc за добу достовірно збільшувалися показники САД і ДАТ. Стосовно денного інтервалу QTc також було встановлене достовірне переважання САТ і ДАТ [191,207-209].

Ці дані цілковито співпадають з іншими, отриманими раніш в альтернативних дослідженнях. Із збільшенням питомої ваги подовженого інтервалу QTc, у всіх періодах моніторування, показники середнього пульсу та ДАТ були вищими, що мало статистично значущу відмінність. Так, було доведено, що з прогресуванням АГ визначається подальше підвищення середньоденного, середньодобового та середньонічного рівнів САТ та ДАТ, як і добового індексу варіабельності АТ [206,207].

Крім того, у пацієнтів з вищою варіабельністю АТ протягом доби, особливо в нічний період, виявлено достовірно більші значення QTc. Згідно з даними Li et al. (2020), підвищена варіабельність тиску асоціюється з більш високим ризиком розвитку шлуночкових аритмій та може бути предиктором раптової серцевої смерті [204].

В результаті дослідження було встановлено що усі середні значення максимального нічного QT достовірно відрізнялися між собою в групах АТ ($p = 0,043$) і достовірно переважали в групі контрольованого АТ ($p = 0,009$) та АГ 2 ступеня ($p = 0,008$) у порівнянні зі значенням серед пацієнтів АГ 1 ступеня. Також встановлене достовірне переважання максимального QTc в групі АГ 2 ступеня, порівняно з АГ 1 ступеня ($p = 0,038$).

Встановлено, що основними типами профілю за САТ у обстежених пацієнтів з АГ та без АГ являються «non-dipper» та «dipper». В групі АГ профіль «dipper» реєструвався в 2 рази менше в порівнянні з «non-dipper» і незначно менше в порівнянні з групою контролю. Основними типами профілю за ДАТ в групі АГ з подовженим інтервалом QTc визначені «over-dipper», «dipper» та

«night-peaker». Статистично значуща різниця виявлена тільки для циркадних ритмів ДАТ ($p = 0,010$) [208]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Це може свідчити про вплив порушень добових коливань артеріального тиску на тривалість QTc. [Liyuan Yan et 2020](#).el в своєму дослідженні встановили що, що інтервал QTc є незалежним фактором ризику для типів профілю АТ «non-dipper» (відношення шансів 1,049; 95% ДІ 1,01-1,089; $P=0,012$) та зворотно «dipper» (відношення шансів 1,051; 95% ДІ 1,007-1,098; $P=0,023$) у молодих та середнього віку пацієнтів з АГ [205].

За результатами аналізу розподілу ЦІ ЧСС залежно від рівня АТ встановлено, що найбільша кількість пацієнтів була з нормальним та зниженим типом. Серед усіх груп нормальний ЦІ превалював в групі контролю (51,9) та АГ 1 ступеня (53,8). В той же час встановлено збільшення рівня зниженого ЦІ із зростанням рівня АГ і він був найвищим у пацієнтів з АГ 3 ступеня (53,8%), нормалізованим АТ на тлі АГТ (50,7) та АГ 2 ступеня (50,0). Але за частотним розподілом досліджувані групи достовірно не різнилися. При цьому, найбільша частота хворих із збільшеним ЦІ зареєстрована в групі контролю (7,4 %) та серед пацієнтів з АГ 3-го ступеня (7,7 %) порівняно з обстеженими 1-ї та 2-ї групи (відповідно 4,2 % і 1,9 %). За частотним розподілом досліджувані групи достовірно не різнилися. Отримані дані відповідають результатам попередніх досліджень [10].

При проведенні дослідження інтервалу QTd встановлено, що значення середньонічної QTd мало статистично значущу різницю та переважало серед пацієнтів із АГ 2 – го ступеня у порівнянні з контролем ($p=0,029$) та з АГ 1-го ступеня ($p=0,043$).

Що стосується показників дисперсії ($\pm$ QTc) при стандартному ЕКГ то, найменші показники фіксувалися в 4-ій групі ($29,3 \pm 11,8$ мс), а найвищі — в 3-ій ($49,3 \pm 66$ мс), в інших групах констатувалися практично однакові рівні $\pm$ QTc, але різниця не мала статистичної значущості.

Показник дисперсії інтервалу QT (QTd) запропоновано використовувати в якості маркера аритмогенності міокарда, оскільки за результатами досліджень

була висунута гіпотеза, що ризик виникнення життєзагрожуючих аритмій прямо пропорційний збільшенню QTd, а не тільки ступеню подовження інтервалу QT [49,210].

Дані розділу 3 опубліковані:[191,207,208,209]

1. Tselik N.E., Yabluchansky M.I. The proportion of patients with hypertension in the groups of terms prolonged QTc intervals per day data of ambulatory ECG monitoring in dependence from clinical signs. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2018. No 35. P.66-71. doi.org/10.26565/2313-6693-2018-35.
2. Целік Н.Є., Макієнко Н.В., Яблучанський М.І. Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018, С.29-32. https://issuu.com/promedosvity/docs/_02_2018
3. Целік Н.Є., Мартиненко О.В., Більченко О.В. Залежність тривалості QT (QTc), від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Вісник Харківського університету ім. В.Н.Каразіна, Серія «Медицина»*. 2020, 40, с. 80-89. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-10>
4. Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І. Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску залежно від добової питомої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2018. 3 (167). С. 49 – 52. journals.onmedu.od.ua/index.php/med/issue/view/89

РОЗДІЛ 4

ЗВ'ЯЗОК ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ, ЗОКРЕМА ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc, З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найбільш поширених хронічних захворювань серцево-судинної системи, що має глибокі наслідки для електрофізіологічної стабільності серця. У сучасних дослідженнях значну увагу приділено взаємозв'язку між АГ та порушеннями серцевого ритму, зокрема подовженню коригованого інтервалу QT (QTc), як предиктору аритмічних подій та раптової серцевої смерті.

Під впливом хронічного підвищення артеріального тиску в серці відбуваються структурні й функціональні зміни. Серед них — гіпертрофія лівого шлуночка, збільшення лівого передсердя, фіброз міокарда, діастолічну дисфункцію, зміни електрофізіологічної провідності. Ці процеси сприяють формуванню електричної нестабільності та підвищенню неоднорідності реполяризації, що є передумовою для подовження QTc та виникнення шлуночкових аритмій [211].

Пацієнти з АГ часто мають дисбаланс вегетативної нервової системи з переважанням симпатичного тону. Така дисфункція зменшує варіабельність серцевого ритму, підвищує тонус міокарда та реполяризаційну лабільність, що також пов'язано з подовженням інтервалу QTc (Kario, 2020) [212].

Крім того, у гіпертензивному серці можуть порушуватись механізми функціонування калієвих та кальцієвих каналів, що також впливає на фазу реполяризації потенціалу дії (TeBay, et al., 2022) [202].

4.1. Зв'язок інтервалу QTc з порушеннями ритму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії.

Контроль артеріального тиску АГП може призвести, принаймні частково, до регресу ГЛШ і, таким чином, знизити ризик розвитку ФП та РСС.

Існують докази, що подовження інтервалу QT у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію може бути продромальним симптомом шлуночкової аритмії torsade de pointes і спровокованої нею РСС [6,49].

З метою аналізу зв'язку аритмій з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ проведений кореляційний аналіз (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Кореляційний зв'язок аритмій з тривалістю QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показники інтервалу QTc	24 години		день		ніч	
	г	р	г	р	г	р
Всього аритмій						
Тривалість інтервалу QTc	0,19	0,012	0,19	0,013	0,17	0,032
Всього ШЕ						
Тривалість інтервалу QTc	0,18	0,021	0,17	0,030	0,17	0,025
Всього НШЕ						
Тривалість інтервалу QTc	0,14	0,077	0,12	0,109	0,14	0,069

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками, тобто зі збільшенням інтервалу QTc збільшується загальна кількість аритмій та ШЕ протягом всіх періодів моніторингу, що мало статистично значущу різницю (таблиця 4.1).

Проведено порівняльний аналіз зв'язку АГ та тривалості інтервалу QTс з розвитком порушень ритму у пацієнтів з АГ та без АГ (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2.

Кількість порушень ритму залежно від тривалості інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії (Me [Min; Max])

Показник	Основна група		Група контролю (n = 29)	p 1-к	p 2-к	p 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
Всього аритмій	545 [40,0–16623,0]	158,5 [6,0–13519,0]	172 [18,0–19646,0]	0,425	0,564	0,013
ШЕ	26,0 [0,0–13774,0]	3,0 [0,0–6538,0]	3,0 [0,0–7925,0]	0,579	0,486	0,123
ШЕ (день)	23,5 [0,0–7304,0]	2,0 [0,0–3962,0]	3,0 [0,0–7583,0]	0,938	0,192	0,258
ШЕ (ніч)	1,5 [0,0–6470,0]	0,0 [0,0–2576,0]	0,0 [0,0–3305,0]	0,762	0,243	0,112
НШЕ	109,5 [2,0; 11193,0]	22,0 [0,0; 13193,0]	18 [0,0; 19422,0]	0,051	0,449	0,030
НШЕ (день)	38,5 [1,0–1462,0]	13,0 [0,0–15025,0]	11,0 [0,0–13242,0]	0,017	0,282	0,035
НШЕ (ніч)	12,0 [0,0–2449,0]	11,0 [0,0–6188,0]	10,0 [0,0–3704,0]	0,250	0,398	0,377
Тахікардії	53,5 [3,0–2449,0]	72,0 [0,0–298,0]	68,0 [4,0–263,0]	0,393	0,171	0,783
Тахікардії (день)	49,5 [3,0–248,0]	62,0 [0,0–273,0]	71,0 [4,0–235,0]	0,375	0,105	0,620
Тахікардії (ніч)	1,0 [0,0–82,0]	1,0 [0,0–41,0]	1,0 [0,0–42,0]	0,733	0,989	0,716

<i>Продовж. таблиці 4.2</i>						
Брадикардії	0,0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–75,0]	0,0 [0,0–32,0]	0,163	0,166	0,386
Паузи	0,0 [0,0–6,0]	0,0 [0,0–60,0]	0,0 [0,0–16,0]	0,857	0,491	0,743

Примітка. Ме – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні: 1-к - 1 група та контроль, p2-к - 2 група та контроль, p1-2 - 1 та 2 група

При проведенні аналізу розподілу порушень ритму протягом доби медіани загальної кількості аритмій, в тому числі шлуночкових екстрасистол (ШЕ) і надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) були більшими в групі АГ з подовженим інтервалом QTс (група 1) відносно груп АГ з нормальним інтервалом QTс (група 2) та контролю (таблиця 4.2).

При розподілі аритмій залежно від тривалості інтервалу QTс визначено, що медіани всіх видів аритмій переважали в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTс протягом всіх періодів моніторування, але статистично значуща різниця встановлена тільки при порівнянні груп 1 та 2 ($p = 0,013$). Так ШЕ в групі подовженого інтервалу QTс в порівнянні з нормальним QTс переважали у всіх періодах моніторування, але не мали статистично значущої різниці (таблиця 4.2).

Медіана НШЕ протягом всіх періодів моніторування значно переважала в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTс, в порівнянні з групою 2, АГ з нормальною тривалістю QTс та групою контролю, але статистично значуща різниця встановлена при порівнянні групи 1 та 2 лише для добового ($p = 0,030$) та денного ($p = 0,035$) періодів моніторування, а групи 1 та контролю для денного періоду ($p = 0,013$) (таблиця 4.2).

При проведенні аналізу розподілу порушень ритму в межах визначених груп АГ, відмічається збільшення значень медіани із збільшенням рівня артеріального тиску. Для всіх видів аритмій рівень медіани був більшим в 4 групі (таблиці 4.3).

Кількість порушень ритму за групами АГ (Me [Min; Max])

Показник	Контроль (n = 29)	Групи за рівнем АТ			
		1 група (n = 71)	2 група (n = 52)	3 група (n = 30)	4 група (n = 13)
Продовж. таблиці 4.3					
ШЕ (доба)	3,0 [0,0; 7925,0]	2,0 [0,0; 611,0]	5,0 [0,0; 4618,0]	4,0 [0,0; 13774,0]	5,0 [0,0; 1076,0]
ШЕ (день)	3,0 [0,0; 7583,0]	2,0 [0,0; 603,0]	4,0 [0,0; 2829,0]	4,0 [0,0; 7304,0]	5,0 [0,0; 963,0]
ШЕ (ніч)	0,0 [0,0; 3305,0]	0,0 [0,0; 233,0]	0,0 [0,0; 1789,0]	0,0 [0,0; 6470,0]	0,0 [0,0; 113,0]
НШЕ (доба)	18,0 [0,0; 16946,0]	20,0 [0,0; 9586,0]	36,5 [0,0; 19422,0]	39,0 [1,0; 2818,0]	42,0 [3,0; 2043,0]
НШЕ (день)	11,0 [0,0; 13242,0]	11,0 [0,0; 6565,0]	15,0 [0,0; 15025,0]	29,5 [0,0; 1462,0]	9,0 [2,0; 1291,0]
НШЕ (ніч)	10,0 [0,0; 3704,0]	8,0 [0,0; 6188,0]	13,5 [0,0; 4397,0]	14,5 [0,0; 1356,0]	16,0 [0,0; 786,0]
Тахікардії	74,0 [4,0; 263,0]	77,0 [0,0; 280,0]	60,0 [1,0; 298,0]	58,5,0 [0,0; 309,0]	113,0 [9,0; 187,0]
Тахікардії (день)	71,0 [4,0; 235,0]	72,0 [0,0; 248,0]	59,0 [1,0; 273,0]	52,0 [0,0; 264,0]	118,0 [8,0; 182,0]
Тахікардії (ніч)	1,0 [0,0; 42,0]	1,0 [0,0; 80,0]	1,0 [0,0; 44,0]	0,5 [0,0; 141,0]	3,0 [0,0; 37,0]
Брадикар дії	0,0 [0,0; 32,0]	0,0 [0,0; 25,0]	0,0 [0,0; 175,0]	0,0 [0,0; 36,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Паузи	0,0 [0,0; 16,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 60,0]	0,0 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]

Примітка. Ме – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні: 1-к -1 група та контроль, p2-к - 2 група та контроль, p1-2 -1 та 2 група

Таблиця 4.4

Значення достовірностей розподілу порушень ритму залежно від груп АГ

Показник	К та 1	К та 2	К та 3	К та 4	1 та 2	1 та 3	1 та 4	2 та 3	2 та 4	3 та 4
ШЕ	0,205	0,642	0,405	0,707	0,296	0,874	0,598	0,576	0,842	0,804
НШЕ	0,808	0,129	0,021	0,332	0,197	0,020	0,400	0,254	0,967	0,557
ШЕ (день)	0,143	0,534	0,348	0,707	0,352	0,819	0,437	0,637	0,940	0,686
ШЕ (ніч)	0,324	0,604	0,385	0,374	0,511	0,901	0,763	0,596	0,517	0,886
НШЕ (день)	0,523	0,205	0,023	0,629	0,399	0,056	0,809	0,167	0,883	0,410
НШЕ (ніч)	0,954	0,160	0,213	0,374	0,077	0,139	0,403	0,981	0,850	0,845
Тахікардії	0,201	0,263	0,208	0,610	0,774	0,732	0,500	0,776	0,818	0,705
Тахікардії (день)	0,145	0,200	0,074	0,809	0,665	0,496	0,325	0,408	0,583	0,254
Тахікардії (ніч)	0,664	0,862	0,721	0,257	0,472	0,960	0,096	0,595	0,280	0,184
Брадикардії	0,119	0,461	0,313	0,610	0,415	0,870	0,543	0,633	0,379	0,865
Паузи	0,782	0,272	0,958	0,727	0,320	0,814	0,383	0,287	0,617	0,744

Примітки: К — контрольна група; 1, 2, 3 та 4 — відповідно 1-а, 2-а, 3-я та 4-а групи.

При міжгруповому аналізі НШЕ за добу відмічається статистично значуща різниця тільки при порівнянні 3-ї групи з 1-ю та групою контролю, а НШЕ за день, тільки групи контролю з 3-ю групою (таблиці 4.3; 4.4).

4.2. Зв'язки електрофізіологічних процесів шлуночків серця, зокрема тривалості інтервалу QTс, з морфофункціональними та гемодінамічними показниками серця у пацієнтів з АГ.

Своєчасна діагностика ЕхоКГ ознак гіпертонічної хвороби серця у пацієнтів з АГ має велике значення для визначення тактики ведення пацієнтів.

Для визначення зв'язку морфофункціональних показників кровообігу з тривалістю інтервалу QTc у обстежених пацієнтів були визначені показники ЕхоКГ залежно від тривалості середньодобового інтервалу QTc.

Встановлено, що всі середні параметри ЕхоКГ були вищим в групі 1, у пацієнтів з АГ і подовженим інтервалом QTc в порівнянні з групами 2 та контролю але статистично значущу різницю мали тільки показники ММЛШ, КДР, КДО, УОЛШ при порівнянні групи 1 і групи 2 та УОЛШ при порівнянні групи 1 та контролю (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Середні значення основних параметрів ЕхоКГ залежно від тривалості середньодобового QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії, $M \pm SD$

Параметри ЕхоКГ, одиниці виміру	Основна група		Контрольна група (n = 29)	р 1-к	р 2-к	р 1-2
	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 146)				
ММЛШ, г	246,1 $\pm$ 51,9	203,1 $\pm$ 49,2	185,5 $\pm$ 47,1	0,068	0,474	0,041
ТМШП, см	1,21 $\pm$ 0,12	1,14 $\pm$ 0,16	1,07 $\pm$ 0,15	0,142	0,230	0,401
ТЗСЛШ, см	1,17 $\pm$ 0,14	1,14 $\pm$ 0,15	1,06 $\pm$ 0,13	0,340	0,200	0,820
КДР, см	5,17 $\pm$ 0,33	4,74 $\pm$ 0,54	4,76 $\pm$ 0,35	0,068	0,896	0,007
КСР, см	3,38 $\pm$ 0,38	3,11 $\pm$ 0,40	3,24 $\pm$ 0,39	0,432	0,616	0,208
КДО, мл	128,7 $\pm$ 20,1	107,1 $\pm$ 20,8	106,0 $\pm$ 17,7	0,068	0,954	0,007
КСО, мл	47,6 $\pm$ 14,2	39,2 $\pm$ 10,9	43,1 $\pm$ 17,7	0,616	0,482	0,208
УОЛШ, мл	80,6 $\pm$ 12,7	66,9 $\pm$ 18,3	62,0 $\pm$ 15,2	0,022	0,474	0,023
ФВЛШ, %	63,1 $\pm$ 6, 4	61,0 $\pm$ 19,8	59,4 $\pm$ 10,1	0,482	0,301	0,906
ІММЛШ (ППТ), г/м ²	111,2 $\pm$ 26,4	105,6 $\pm$ 23,3	93,6 $\pm$ 16,4	0,167	0,094	0,784

Примітка. Ме – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні: p1-к - 1 група та контроль, p2-к - 2 група та контроль, p1-2 - 1 та 2 група

Таблиця 4.6

Середні значення основних параметрів ЕхоКГ залежно від тривалості QTc за стандартною ЕКГ, $M \pm SD$

Параметри ЕхоКГ, одиниці виміру	Основна група		p
	Група 1 (n = 6)	Група 2 (n = 160)	
ММЛШ, г	224,7 ± 48,0	204,2 ± 51,0	0,452
ТМШП, см	1,13 ± 0,06	1,14 ± 0,16	0,647
ТЗСЛШ, см	1,13 ± 0,12	1,14 ± 0,14	0,962
КДР, см	5,10 ± 0,46	4,75 ± 0,55	0,278
КСР, см	3,57 ± 0,40	3,11 ± 0,41	0,095
КДО, мл	124,7 ± 26,6	108,4 ± 20,4	0,293
КСО, мл	54,0 ± 14,7	39,3 ± 11,5	0,095
УОЛШ, мл	70,7 ± 17,4	68,2 ± 15,5	0,514
ФВЛШ, %	56,6 ± 7,9	63,6 ± 7,6	0,198
ІММЛШ (ППТ), г/м ²	106,0 ± 26,1	104,9 ± 23,1	0,938

Примітка. Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні

Більшість середніх показників ЕхоКГ переважали в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTc в порівнянні з групою 2, АГ з нормальним QTc, але не мали статистично значущої різниці. Показники КСР та КСО мали тенденцію до достовірного переважання у пацієнтів з подовженим інтервалом QTc за ЕКГ, порівняно з пацієнтами з нормальною тривалістю інтервалу: відповідно 3,57 ± 0,40 см та 3,11 ± 0,41 см (p = 0,095) й 54,0 ± 14,7 мл та 39,3 ± 11,5 (p = 0,095), але не досягли статистично значущої різниці. Відносно інших показників ЕхоКГ статистично значущої різниці між групами визначено

не було, проте середні значення ММЛШ, КДР, КДО, УОЛШ, ФВЛШ та ІММЛШ за ППТ були більші саме в групі 1, АГ з подовженим інтервалом QTc за ЕКГ (таблиця 4.5).

Включення усіх вище перелічених показників ЕхоКГ до аналізу з використанням методу покрокового виключення Вальда, показав статистично значущий зв'язок ($p = 0,017$) з подовженням середньодобового QTc лише відносно показника КДО (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Аналіз шансів основних параметрів ЕхоКГ з подовженням середньодобового QTc за АМЕКГ (метод покрокового включення Вальда)

Предиктор	ВШ	95,0 % ДІ		р
		Нижня межа	Верхня межа	
КДО, мл	1,046	1,008	1,086	0,017

Так, збільшення КДО на 1,0 мл збільшує шанс розвитку подовження середньодобового QTc за АМЕКГ на 4,6 %: ВШ = 1,046 [95,0 % ДІ 1,008–1,086], $p = 0,017$ (таблиця 4.7).

Таблиця 4.8

Аналіз шансів основних параметрів ЕхоКГ з подовженням QTc за ЕКГ (метод покрокового включення Вальда)

Предиктор	ВШ	95,0 % ДІ		р
		Нижня межа	Верхня межа	
КСО, мл	1,079	0,998	1,167	0,055

В той же час за даними стандартного ЕКГ обстеження збільшення КСО на 1,0 мл збільшувало шанс подовження QTc майже на 8% збільшенням шансу подовження QTc, але показник був на межі статистичної значущості: ВШ = 1,079 [95,0 % ДІ 0,998–1,167], $p = 0,055$ (таблиця 4.8).

Резюме до розділу 4

Артеріальна гіпертензія має прямий і опосередкований вплив на формування електричної нестабільності серця. Подовження інтервалу QTc у таких пацієнтів слід вважати важливим маркером ризику аритмій, що потребує ретельного моніторингу та корекції супутніх факторів.

Артеріальна гіпертензія має значну асоціацію з розвитком клінічно значимих негативних наслідків, серед яких найбільш загрозливим ускладненням АГ є розвиток різноманітних аритмій, як надшлуночкових, так і шлуночкових. Дослідженнями вказується, що структурно-функціональні зміни серця в результаті тривалого впливу підвищеного тиску можуть стати тригером фатальної аритмії і раптової серцевої смерті [211].

Подовження інтервалу QTc є безумовним предиктором розвитку шлуночкових аритмій. Однією з гіпотез є неоднорідність процесів реполяризації міокарду, зокрема й у пацієнтів з АГ, в наслідок підвищення симпатичної нервової системи та зниженням вагусної.

Оцінка ризику виникнення шлуночкових та надшлуночкових аритмій, проведений з урахуванням тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з АГ. Широко досліджено, що інтервал QT є одним з найбільш клінічно значущих параметрів ЕКГ, зміна тривалості якого є основним фактором ризику розвитку фатальних аритмій і РСС [71-76]. Останнє підтверджується дослідженнями, де встановлено, що у пацієнтів з подовженим інтервалом QT в 13,0 % випадків причиною смерті є шлуночкова тахікардія типу «torsades de pointes» [77].

В нашому дослідженні встановлено що протягом доби медіани загальної кількості аритмій, в тому числі шлуночкових екстрасистол (ШЕ) і надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) були більшими в групі АГ з подовженим інтервалом QTc (група 1) відносно груп АГ з нормальним інтервалом QTc (група 2) та контролю. Відмічається збільшення значень медіани із збільшенням рівня артеріального тиску і для всіх видів аритмій рівень медіани був більшим в групі АГ 3-го ступеня.

Визначено, що показник медіани всіх видів аритмій переважав в групі 1 протягом всіх періодів моніторування, але статистично значуща різниця встановлена тільки при порівнянні груп 1 та 2 ($p = 0,013$). Медіана ШЕ також переважала у всіх періодах моніторування в групі подовженого інтервалу QTc, але не мала статистично значущої різниці з групою АГ з нормальним QTc та групою контролю.

Медіана НШЕ протягом всіх періодів моніторування значно переважала в групі 1, в порівнянні з групами 2 та контролю, але статистично значуща різниця встановлена при порівнянні групи 1 та 2 лише для добового ($p = 0,030$) та денного ($p = 0,035$) періодів моніторування, а групи 1 та контролю для денного періоду ($p = 0,013$).

У цьому дослідженні було виявлено, що більшість середніх параметрів ЕхоКГ, як при стандартному ЕКГ, так і при АМЕКГ — були вищими в групі пацієнтів з АГ та подовженим інтервалом QTc. Найбільш значущими відмінностями виявилися показники маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-діастолічного об'єму (КДО), а також ударного об'єму лівого шлуночка (УОЛШ).

Ці результати підтверджують гіпотезу про тісний зв'язок між структурною перебудовою лівого шлуночка та подовженням QTc, що вже неодноразово висвітлювалося в сучасних роботах. Зокрема, дослідження Zhong et al. (2023) показало, що збільшення КДО асоціюється з нестабільністю електричної реполяризації, що клінічно проявляється через подовження QTc у пацієнтів з гіпертензією [213].

У нашому дослідженні за методом покрокового включення Вальда було встановлено, що кожне збільшення КДО на 1 мл достовірно підвищувало шанси розвитку подовження середньодобового QTc за АМЕКГ. Це свідчить про те, що зміни об'ємного навантаження на міокард відіграють ключову роль у порушенні процесів реполяризації. Подібні дані були оприлюднені в роботі Yang et al. (2021), де збільшення КДО розглядалося як незалежний прогностичний фактор аритмогенності в пацієнтів з АГ [214].

Аналіз показників стандартного ЕКГ виявив, що лише показник кінцево-сistolічного об'єму (КСО) мав зв'язок із подовженням QTс, але показник був на межі статистичної значущості. Це узгоджується з даними систематичного огляду Li et al. (2022), де показано, що збільшення КСО у пацієнтів із серцевою гіпертрофією підвищує ризик фібриляцій завдяки зниженню ефективності систоли та затримці реполяризації [170].

Отримані результати підкреслюють важливість регулярної ехокардіографічної оцінки у пацієнтів з АГ, з особливим акцентом на КДО та КСО, як потенційних маркерів ризику аритмогенних ускладнень.

Матеріали розділу опубліковані:

Целік Н. Є., Більченко О.В., Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219. <https://eu-conf.com/events/research-work-in-the-system-of-training-teachers-in-technological-fields>.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Доведено що АГ досить тісно взаємопов'язана з розвитком значних негативних наслідків, зокрема СН, ІХС, різноманітних аритмій, гіпертензивної хвороби серця [33-34], інсультів, ниркової недостатності та значних когнітивних порушень, тощо [35-37].

Подовжений інтервал QTc в поєднанні з АГ розглядається як неспецифічний маркер серцевої патології [49] і може бути продромальним симптомом шлуночкової аритмії *torsade de pointes* та спровокованої нею раптової серцевої смерті (РСС) [77].

Отже, визначення достовірних факторів ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у хворих з АГ залишається актуальним, оскільки дасть змогу здійснити своєчасну діагностику таких ризиків і коригувати тактику ведення пацієнтів.

Визначення впливу клініко-антропометричних характеристик пацієнтів, середньодобових показників та варіабельності АТ на тривалість інтервалу QTc проведено на підставі аналізу показників АМЕКГ, стандартного ЕКГ та ДМАТ.

В даному розділі надано результати математичного аналізу щодо визначення незалежних факторів збільшення тривалості інтервалу QTc. У випадку, якщо фактор мав декілька груп, для нього було обрано «референсну групу», яка визначала або відсутність ознаки (наприклад, немає шкідливих звичок), або найнижчий ступінь прояву (наприклад, ХСН І-го ФК), або нормальний показник (наприклад, *dipper*).

5.1. Аналіз шансів подовження середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з АГ залежно від клініко-антропометричних та фізикальних показників

При аналізі отриманих шансів клініко-епідеміологічних та фізикальних показників зі змінами середнього добового QTc встановлено, що обстежені

пацієнти чоловічої статі мають майже в 2,5 рази вищі шанси до збільшення середньодобового QTc: ВШ = 2,412 [95,0 % ДІ 0,917–6,345], порівняно з жінками, вік пацієнтів також може на 2,1 % збільшувати середньодобовий QTc (ВШ = 0,979 [95,0 % ДІ 0,935–1,025]), але показники не мали статистичної значущості, відповідно $p = 0,075$ та $p = 0,368$ (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Аналіз шансів впливу медико-епідеміологічних та фізикальних показників на зміни середнього добового QTc

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Чоловіча стать	0,075	2,412	0,917	6,345
Вік, років	0,368	0,979	0,935	1,025

Слід вказати, що додавання додаткових факторів (час встановлення АГ, ІМТ та наявність ожиріння) суттєво не змінило отримані результати, проте вплив статі на розвиток подовження середньодобового інтервалу QTc збільшився: чоловіки, порівняно з жінками мали в 3 рази вищі шанси до розвитку подовження середнього добового QTc ($p = 0,032$). Додані до аналізу фактори не мали статистично значущої різниці. При цьому вік пацієнтів може впливати на зменшення шансів подовження середньодобового QTc на 3,5 % та їх можливе збільшення на 5,2 % при збільшенні тривалості АГ на 1 рік ($p = 0,236$) та на 7,8 % при збільшенні ІМТ на 1 кг/м^2 ($p = 0,151$) та наявності ожиріння в 2,5 рази, $p = 0,411$ (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Аналіз шансів подовження середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від клініко-епідеміологічних та фізикальних показників

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа

<i>Продовж.таблиці 5.2</i>				
Чоловіча стать	0,032	3,094	1,102	8,685
Вік, років	0,189	0,965	0,916	1,018
Час від встановлення діагнозу АГ, роки	0,236	1,052	0,967	1,145
ІМТ, кг/м ²	0,151	1,078	0,973	1,195
Ожиріння	0,411	2,564	0,272	24,211

Окрім цього, встановлено, що наявність у пацієнтів АГ 2-го ступеня збільшує в 5,7 разів шанси розвитку подовження середньодобового QTс у порівнянні з пацієнтами з нормальним АТ ($p = 0,035$). Проте, наявність у хворого контрольованого АТ, АГ 1-го та 3-го ступенів не було пов'язане зі збільшенням шансу змін середньодобового інтервалу QTс. Але, наявність контрольованого АТ та АГ 3-го ступеня збільшують шанси на подовження середньодобового QTс порівняно з пацієнтами з нормальним АТ: відповідно в 1,2 рази ($p = 0,795$) і в 2,4 рази ($p = 0,398$); а наявність АГ 1-го ступеня навпаки, знижує шанси ($p = 0,287$) на подовження середньодобового QTс на 73,5 % (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Аналіз шансів подовження середньодобового інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів АГ

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Контрольований АТ	0,795	1,246	0,236	6,567
АГ 1-го ступеня	0,287	0,265	0,023	3,053
АГ 2-го ступеня	0,035	5,786	1,128	29,673
АГ 3-го ступеня	0,398	2,455	0,306	19,678

Слід вказати, що додавання до аналізу показника наявності шкідливих

звичок показало наступні зміни. Як і попередньо, наявність АГ 2-го ступеня, порівняно з нормальним АТ збільшувало в 6,8 разів шанси розвитку подовження середньодобового QTс ($p = 0,030$); на відміну від АГ 1-го ступеня, наявність якої може зменшувати відповідні шанси на 73,5 % ($p = 0,287$), а при АГ 3-го ступеня збільшувати їх у 2,4 рази ($p = 0,398$). Встановлено що чоловіча стать пацієнтів порівняно з жінками збільшувала шанси розвитку подовження середньодобового QTс в 2,4 рази, але різниця не була статистично значущою ($p = 0,093$). Проведений аналіз шансів підтвердив зв'язок шкідливих звичок та подовження тривалості середньодобового інтервалу QTс, зокрема вживання алкоголю в анамнезі збільшувало шанс ($p = 0,048$) розвитку подовження середньодобового QTс майже в 10 разів порівняно з відсутністю шкідливих звичок (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Аналіз шансів подовження середньодобового інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів АГ, статі та наявності шкідливих звичок

Фактори		р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
				Нижня межа	Верхня межа
Контрольований АТ		0,617	1,568	0,270	9,107
АГ 1-го ступеня		0,204	0,191	0,015	2,454
АГ 2-го ступеня		0,030	6,857	1,203	39,076
АГ 3-го ступеня		0,554	1,990	0,204	19,387
Чоловіча стать		0,093	2,448	0,861	6,961
Шкідливі звички	Відсутні	0,109	Референсна група		
	Тютюнопаління	0,299	2,016	0,537	7,575
	Алкоголь	0,048	9,311	1,018	85,151

При визначенні зв'язку клініко-епідеміологічних та фізикальних показників зі змінами середньоденного QTс встановлено, що порівняно з жінками, у чоловіків визначалися в 4 рази вищі шанси на розвиток подовження

середньоденного інтервалу QTc ($p = 0,007$). При цьому, вік обстежених пацієнтів не мав зв'язку з подовженням середньоденного QTc, але міг впливати на зменшення відповідних шансів на 1,4 %, $p = 0,571$ (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від статі та віку

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Чоловіча стать	0,007	4,276	1,487	12,294
Вік, років	0,571	0,986	0,941	1,034

Варто зазначити, що після додавання до аналізу додаткових показників, зокрема тривалості АГ, значення ІМТ та наявності ожиріння, встановлено підвищення шансу впливу статі на розвиток подовження середньоденного QTc у чоловіків, порівняно з жінками, до 6 разів ($p = 0,003$). В той же час, збільшення віку на 1 рік знижувало шанс на розвиток подовження середньоденного QTc на 6,6 % ($p = 0,044$). Виявлено зв'язок тривалості АГ, зі збільшенням шансу подовження середньоденного QTc, зокрема збільшення «стажу» АГ на 1 рік подовжувало інтервал на 14,3 % ($p = 0,002$). В той же час, не встановлено статистично значущого зв'язку між збільшенням ІМТ та наявністю ожиріння зі зміною середньоденного QTc у пацієнтів з АГ (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від клініко-епідеміологічних та фізикальних показників

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Чоловіча стать	0,003	5,972	1,845	19,326

<i>продовж. табл. 5.6</i>				
Вік, років	0,044	0,944	0,893	0,998
Час зі встановлення АГ, роки	0,002	1,143	1,050	1,244
ІМТ, кг/м ²	0,432	1,051	0,928	1,191
Ожиріння	0,842	1,219	0,174	8,545

При аналізі шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з АГ залежно від ступенів АГ встановлено, що пацієнти з АГ 2-го ступеня мали в 12,0 разів вищі шанси подовження середньоденного QTc ($p = 0,023$). Поряд з цим, пацієнти з контрольованим АТ, АГ 1-го та 3-го ступенів також збільшували шанси на подовження середньоденного QTc, але не мали статистично значущої різниці (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів АГ

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АТ	0,005	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АТ	0,501	2,121	0,237	18,993
АГ 1-го ступеня	0,928	1,120	0,097	12,909
АГ 2-го ступеня	0,023	12,000	1,409	102,203
АГ 3-го ступеня	0,561	2,333	0,135	40,464

Слід вказати, що мультиваріативний аналіз з урахуванням ступенів АГ, статі пацієнтів та наявності шкідливих звичок показав, що як і попередньо, АГ 2-го ступеня збільшувала шанси подовження середньоденного QTc в 17,1 разів ($p = 0,016$). При цьому, в 4,5 разів збільшувався шанс до подовження середньоденного QTc у чоловіків порівняно з жінками ($p = 0,010$). Вживання алкоголю в анамнезі порівняно з відсутністю шкідливих звичок ($p = 0,047$)

збільшувало шанси в 8,5 разів на подовження середньоденного QTс (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів АГ, статі та наявності шкідливих звичок

Фактори		р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
				Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АГ		0,004	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АГ		0,332	3,180	0,307	32,932
АГ 1-го ступеня		0,933	0,896	0,069	11,651
АГ 2-го ступеня		0,016	17,143	1,701	172,798
АГ 3-го ступеня		0,692	1,876	0,083	42,230
Чоловіча стать		0,010	4,499	1,442	14,033
Шкідливі звички	Відсутні	0,138	<i>Референсна група</i>		
	Тютюнопаління	0,595	1,489	0,344	6,442
	Алкоголь	0,047	8,525	1,024	70,969

Після включення до аналізу додаткових анамнестичних показників, зокрема тривалості АГ в роках, наявності ХСН та її ФК й наявності та типу ІХС, встановлено збільшення шансу подовження середньоденного QTс, яке мало статистично значущу різницю лише для статі пацієнтів. Так, чоловіча стать пацієнтів порівняно з жіночою збільшувала шанси на розвиток подовження середньоденного QTс в 6,0 разів ($p = 0,002$). В той же час АГ 2-го ступеня зберігала асоціацію зі збільшенням шансів в 7,5 разів, порівняно з групою контролю і збільшення тривалості АГ на 1 рік асоціювалося з збільшенням шансу розвитку подовження середньоденного QTс на 7,1 %, проте показники не досягли статистично значущої різниці, відповідно $p = 0,086$ та $p = 0,088$ (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів артеріальної гіпертензії, статі та тривалості артеріальної гіпертензії

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АТ	0,024	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АТ	0,683	1,624	0,158	16,690
АГ 1-го ступеня	0,711	0,617	0,048	7,957
АГ 2-го ступеня	0,086	7,507	0,750	75,103
АГ 3-го ступеня	0,727	1,694	0,088	32,550
Чоловіча стать	0,002	6,065	1,930	19,066
Час зі встановлення АГ, роки	0,088	1,071	0,990	1,159

Проаналізовано взаємозв'язки подовження середньоденного інтервалу QTc з показниками денної варіабельності серцевого ритму. Так, до аналізу було додано значення ЦІ, середні денні значення пульсу, САТ, ДАТ, ПАТ, та середні показники денної варіабельності САТ та ДАТ. За результатами аналізу було визначено предиктор: середній денний пульс. Встановлено, що збільшення середньоденного пульсу на 1 уд/хв збільшувало шанси ($p = 0,052$) подовження середньоденного QTc на 5,3 %, показник був на межі статистичної значущості (таблиця 5.10).

Таблиця 5.10

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від денної варіабельності артеріального тиску

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа

<i>продовж. табл. 5.10</i>				
Середньоденний PS	0,052	1,053	1,000	1,110

При визначенні зв'язку клініко-антропомітричних та фізикальних показників зі змінами середньонічного QTс встановлено, що порівняно з жінками, у чоловіків визначалися в 4 рази вищі шанси на розвиток подовження середньонічного інтервалу QTс ($p = 0,007$). При цьому, вік обстежених пацієнтів не мав зв'язку ($p = 0,571$) з подовженням середньонічного QTс (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від статі та віку

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Чоловіча стать	0,007	4,276	1,487	12,294
Вік, років	0,571	0,986	0,941	1,034

Після додавання до аналізу інших показників, зокрема тривалості АГ, значення ІМТ та наявності ожиріння, встановлено підвищення шансу впливу статі на розвиток подовження середньонічного QTс у чоловіків, порівняно з жінками до 6 разів ($p = 0,003$). В той же час, збільшення віку на 1 рік зменшувало шанси на розвиток подовження середньонічного QTс на 6,6 % ($p = 0,044$). Встановлено зв'язок тривалості АГ зі зростанням шансу розвитку подовження середньонічного QTс, зокрема збільшення «стажу» захворювання на 1 рік призводило до подовження інтервалу на 14,3 % ($p = 0,002$). В свою чергу, зв'язку між збільшенням ІМТ та наявністю ожиріння зі зміною середньонічного QTс у пацієнтів з АГ не встановлено (таблиця 5.12).

Таблиця 5.12

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від клініко-

антропометричних та фізикальних показників

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Чоловіча стать	0,003	5,972	1,845	19,326
Вік, років	0,044	0,944	0,893	0,998
Час зі встановлення АГ, роки	0,002	1,143	1,050	1,244
ІМТ, кг/м ²	0,432	1,051	0,928	1,191
Ожиріння	0,842	1,219	0,174	8,545

При аналізі шансів подовження середньонічного інтервалу QTс у пацієнтів з АГ залежно від ступенів АГ встановлено, що пацієнти з АГ 2-го ступеня мали в 12,0 разів вищі шанси до подовження середньонічного QTс ($p = 0,023$). Поряд з цим, пацієнти з контрольованим АТ, АГ 1-го та 3-го ступенів також збільшували шанси на подовження середньоденного QTс, але не мали статистично значущої різниці (таблиця 5.13).

Таблиця 5.13

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів артеріальної гіпертензії

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АТ	0,005	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АТ	0,501	2,121	0,237	18,993
АГ 1-го ступеня	0,928	1,120	0,097	12,909
АГ 2-го ступеня	0,023	12,000	1,409	102,203
АГ 3-го ступеня	0,561	2,333	0,135	40,464

При цьому, мультиваріативний аналіз з урахуванням ступеня АГ, статі пацієнтів та наявності шкідливих звичок показав, що, як і попередньо, тільки

АГ 2-го ступеня збільшувала в 17,1 разів шанси подовження середньонічного QTс ($p = 0,016$). Окрім цього, в 4,5 рази збільшувався шанс до подовження середньонічного QTс у чоловіків порівняно з жінками ($p = 0,010$). Вживання алкоголю в анамнезі, порівняно з відсутністю шкідливих звичок, збільшувало в 8,5 разів шанси ($p = 0,010$) на подовження середньонічного QTс (таблиця 5.14).

Таблиця 5.14

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів артеріальної гіпертензії, статі та наявності шкідливих звичок

Фактори		р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
				Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АТ		0,004	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АТ		0,332	3,180	0,307	32,932
АГ 1-го ступеня		0,933	0,896	0,069	11,651
АГ 2-го ступеня		0,016	17,143	1,701	172,798
АГ 3-го ступеня		0,692	1,876	0,083	42,230
Чоловіча стать		0,010	4,499	1,442	14,033
Шкідливі звички	Відсутні	0,138	<i>Референсна група</i>		
	Тютюнопаління	0,595	1,489	0,344	6,442
	Алкоголь	0,047	8,525	1,024	70,969

Після включення до аналізу додаткових анамнестичних показників, зокрема тривалості АГ в роках, наявності ХСН та її ФК й наявності та типу ІХС, встановлено збільшення шансу подовження середньонічного QTс, яке мало статистично значущу різницю лише для статі пацієнтів. Так, чоловіча стать пацієнтів порівняно з жіночою збільшувала шанси на розвиток подовження середньоденного QTс в 6,0 разів ($p = 0,002$). В той же час АГ 2-го ступеня зберігала асоціацію зі збільшенням шансів в 7,5 разів, порівняно з групою контролю і збільшення тривалості АГ на 1 рік асоціювалося з збільшенням

шансу розвитку подовження середньонічного QTc на 7,1 %, проте показники не досягли статистично значущої різниці, відповідно $p = 0,086$ та $p = 0,088$ (таблиця 5.15).

Таблиця 5.15

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступенів артеріальної гіпертензії, статі та тривалості артеріальної гіпертензії

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Нормальний АТ	0,024	<i>Референсна група</i>		
Контрольований АТ	0,683	1,624	0,158	16,690
АГ 1-го ступеня	0,711	0,617	0,048	7,957
АГ 2-го ступеня	0,086	7,507	0,750	75,103
АГ 3-го ступеня	0,727	1,694	0,088	32,550
Чоловіча стать	0,002	6,065	1,930	19,066
Час зі встановлення АГ, роки	0,088	1,071	0,990	1,159

Проаналізовано взаємозв'язки подовження середньонічного інтервалу QTc з показниками нічної варіабельності серцевого ритму. Так, до аналізу було додано значення ЦІ, середньонічні значення пульсу, САТ, ДАТ, ПАТ, та середні показники нічної варіабельності САТ та ДАТ. За результатами аналізу визначено предиктор: середній нічний пульс, збільшення якого на 1 уд/хв збільшувало шанс ($p = 0,052$) подовження середньонічного QTc на 5,3 %, показник був на межі статистичної значущості (таблиця 5.16).

Таблиця 5.16

Аналіз шансів подовження середньонічного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від нічної варіабельності артеріального тиску

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Середньонічний PS	0,052	1,053	1,000	1,110

При аналізі шансів подовження QTc на стандартній ЕКГ встановлено, що при збільшенні ЧСС на 1 уд/хв збільшувався шанс ($p = 0,005$) подовження інтервалу на 11,1 % (таблиця 5.17).

Таблиця 5.17

Аналіз шансів подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від предикторів стандартної ЕКГ

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
ЧСС, уд/хв	0,005	1,117	1,035	1,206

Проведено аналіз взаємозв'язку стажу захворювання на АГ і тривалості середньодобового інтервалу QTc. Встановлено, що середній час від встановлення діагнозу АГ до моменту розвитку подовження середньодобового інтервалу QTc у хворих із контрольованим тиском становить 25,100 років; у пацієнтів же з АГ 1-го ступеня — 26,458 років; у осіб із з АГ 2-го ступеня: 16,152 років та у хворих із АГ 3-го ступеня — 15,867 років. Слід також вказати, що Лог-ранк тест показав статистично значущу відмінність ($\chi^2 = 11,458$; $p = 0,009$), отриманих середніх значень (таблиця 5.18, рис. 5.18).

Таблиця 5.18

Середній час від встановлення діагнозу АГ на момент визначення наявності подовження середньодобового інтервалу QTc

Групи за ступенем АГ	Час зі встановлення діагнозу АГ	95,0 % ДІ	
		Нижня межа	Верхня межа
Контрольований АТ	25,100	21,073	29,127

продовж. табл. 5.18			
АГ 1-го ступеня	26,458	25,408	27,509
АГ 2-го ступеня	16,152	12,130	20,175
АГ 3-го ступеня	15,867	11,593	20,141

Примітки: Лог-ранк тест: $\chi^2 = 11,458$; $p = 0,009$.

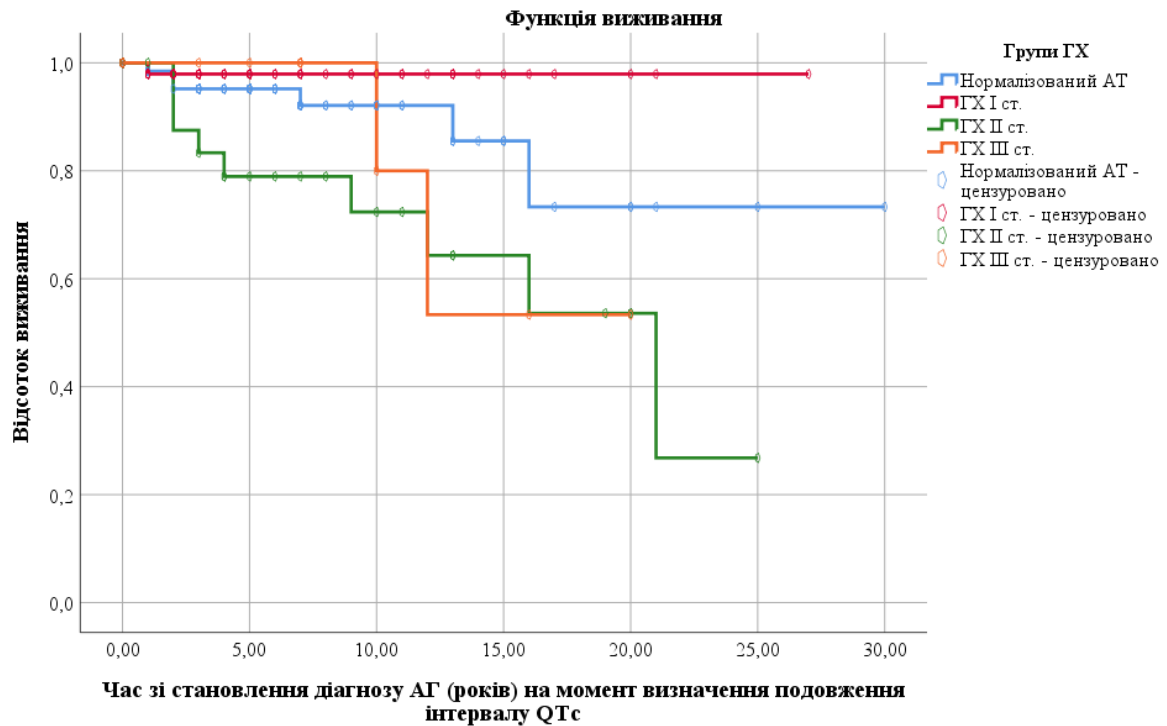


Рис. 5.1 Час від встановлення діагнозу АГ відповідних груп на час визначення подовження середньодобового інтервалу QTc.

При цьому, за аналізом середньоденного QTc (рис. 5.1, табл. 5.19) найбільший час зі встановлення діагнозу АГ в роках до моменту реєстрації подовження цього інтервалу визначена серед пацієнтів з контрольованим АТ та АГ 1-го ступеня: відповідно 25,712 років та 26,458 років. Значно менший час з моменту встановлення діагнозу АГ спостерігався серед пацієнтів з АГ 2-го та 3-го ступенів: відповідні показники склали 16,405 років та 17,333 років. Лог-ранк тест показав статистично значущу різницю між усіма оціненими періодами ($\chi^2 = 11,699$; $p = 0,008$).

Середній час від встановлення діагнозу артеріальна гіпертензія на момент визначення подовження середньоденного інтервалу QTc

Групи за ступенем АГ	Час зі встановлення діагнозу АГ	95,0 % ДІ	
		Нижня межа	Верхня межа
Контрольований АГ	25,712	21,736	29,687
АГ 1-го ступеня	26,458	24,973	27,944
АГ 2-го ступеня	16,405	12,654	20,156
АГ 3-го ступеня	17,333	13,066	21,601

Примітки: Лог-ранк тест: $\chi^2 = 11,699$; $p = 0,008$.

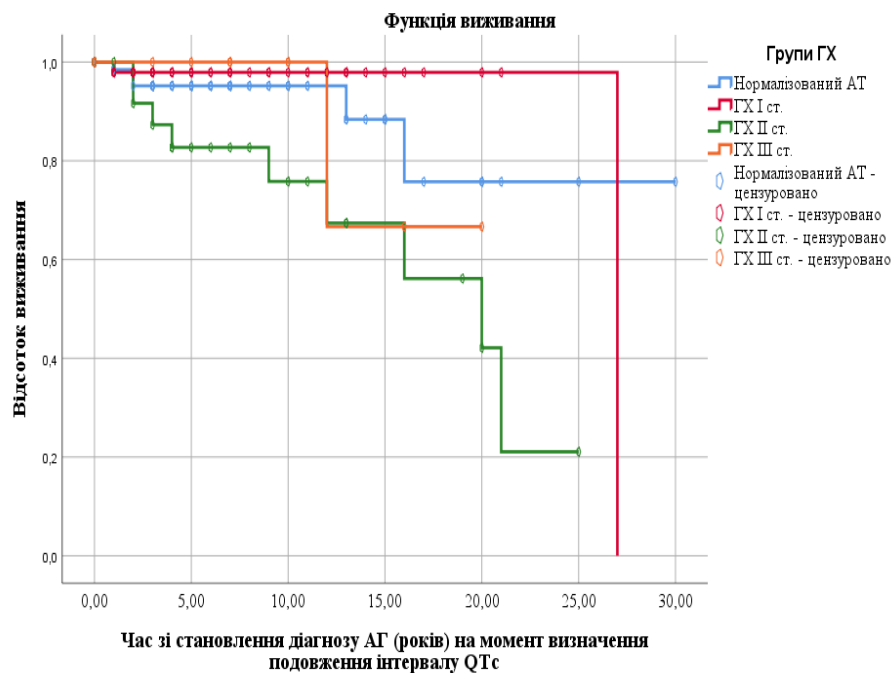


Рис. 5.2 Час від встановлення діагнозу АГ відповідних груп на момент визначення подовження середньоденного інтервалу QTc.

Визначення ж особливостей подовження середньонічного інтервалу QTc дозволило встановити, що середня тривалість АГ на момент встановлення подовження цього інтервалу (табл. 5.20, рис.5.20) у хворих із контрольованим АГ становила 24,307 років; у пацієнтів з АГ 1-го ступеня — 26,314 років і 19,147 років у осіб із АГ 2-го ступеня; хворі ж із АГ 3-го ступеня мали

тривалість АГ 15,887 років. Лог-ранк тест показав, що отримані відмінності не мали статистично значущу відмінність ($\chi^2 = 5,781$; $p = 0,123$).

Таблиця 5.20

Час зі встановленні діагнозу АГ на час визначення подовження середньонічного інтервалу QTc

Групи за ступенем АГ	Час зі встановлення діагнозу АГ	95,0 % ДІ	
		Нижня межа	Верхня межа
Контрольований АТ	24,307	20,270	28,344
АГ 1-го ступеня	26,314	24,990	27,639
АГ 2-го ступеня	19,147	15,114	23,180
АГ 3-го ступеня	15,867	11,593	20,141

Примітки: Лог-ранк тест: $\chi^2 = 5,781$; $p = 0,123$.

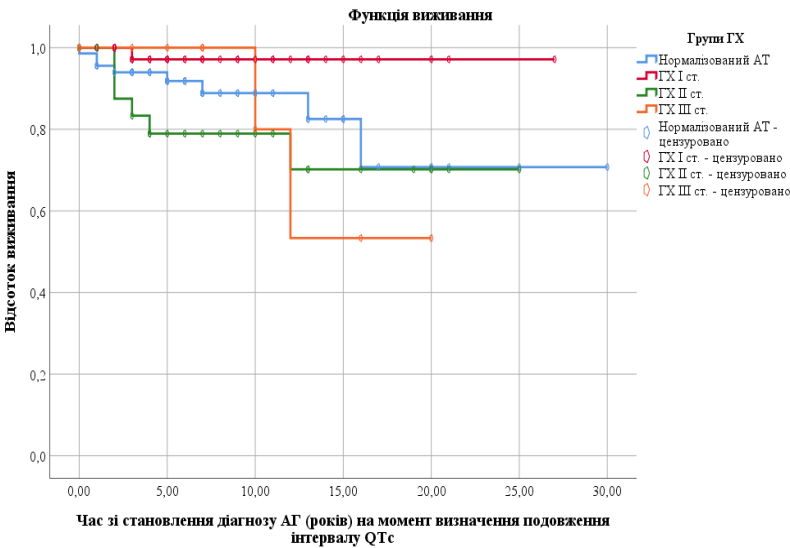


Рис. 5.3 Тривалість АГ відповідних груп на час визначення подовження середньонічного інтервалу QTc.

5.2 Прогностична модель для визначення подовження інтервалу QTc

Для визначення факторів подовження інтервалу QTc проаналізовано клініко-анамнестичні (вік, стать, наявність супутньої патології та шкідливих звичок, ІМТ, наявності ожиріння, тощо), показники функціонального стану серцево-судинної системи (офісні САТ та ДАТ, ЧСС), показники варіабельності

серцевого ритму (тип варіабельності САТ та ДАТ, середні добові значення САТ та ДАТ) наявність порушень серцевого ритму (загальна кількість аритмій, брадикардій, тахікардій, пауз тощо).

Таблиця 5.21

Фактори, достовірно асоційовані з розвитком подовження інтервалу QTc (метод зворотного виключення Вальда)

Фактори	ВШ	95,0 % ДІ	p
Стать (чоловіча)	4.292	1.337–13.779	0.014
ІМТ, кг/м ²	1.107	0.987–1.243	0.083
Середній добовий ДАТ, мм рт. ст	1.076	1.017–1.139	0.011
Середній добовий ПАТ, мм рт. ст.	1.075	1.012–1.141	0.018
Час зі встановлення діагнозу АГ, років	1.093	0.997–1.197	0.057
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	0.948	0.900–0.999	0.046

Як можна бачити з таблиці 5.21, встановлено зв'язок чоловічої статі з розвитком подовження інтервалу QTc ($p = 0,014$). Також асоційовані з розвитком подовження інтервалу QTc ІМТ ($p = 0,083$); середній добовий ДАТ та ПАТ ($p = 0,011$) та ($p = 0,018$), час зі встановлення діагнозу АГ ($p = 0,057$) й значення офісного ПАТ ($p = 0,046$).

Лінійне рівняння для визначення розвитку подовження QTc матиме наступний вигляд:

$$\begin{aligned} \text{Подовження інтервалу QTc} = & -13.875 + [1,457, \text{якщо чоловік}] + \\ & + [0,102 \times \text{ІМТ, кг/м}^2] + [0,074 \times \text{Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.}] + \\ & + [0,072 \times \text{Середній добовий ПАТ, мм рт. ст.}] + [0,089 \times \text{час зі встановлення} \\ & \text{діагнозу АГ, років}] - [0.053 \times \text{Офісний ПАТ, мм рт. ст.}] \end{aligned}$$

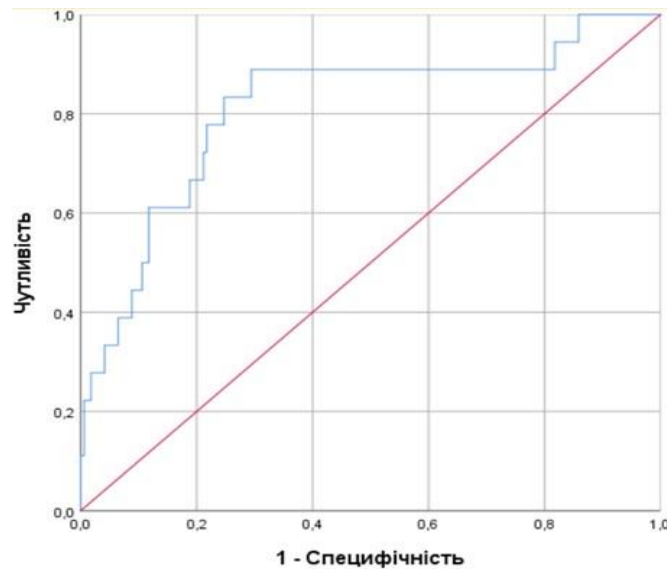


Рис. 5.4 ROC-крива розробленої моделі (AUC = 0.811 [95.0 % ДІ 0.693–0.929], $p < 0.001$)

Згідно отриманих даних граничним значенням моделі можна визначити – 2,4566, за якого чутливість = 88,9 % та специфічність = 70,6 %. Якщо розраховане значення моделі є вищим за встановлене, це означає вищий шанс розвитку подовження інтервалу QTс; якщо нижче — шанс розвитку подовження даного інтервалу — менший.

5.3. Апробація моделі

Враховуючи отриману прогностичну модель для визначення подовження інтервалу QTс було проведено її практичну апробацію. Для досягнення цієї мети рандомізовано було відібрано 5 пацієнтів та оцінено низку параметрів, які дозволяють спрогнозувати наявність подовженого інтервалу QTс. Додатково проспективно було оцінено наявність серцево-судинних подій на основі аналізу медичної документації. Серцево-судинні події були класифіковані як відсутні, малі (ПРИКЛАД) та великі (ПРИКЛАД).

Приклад 1.

Пацієнтка Б., жіночої, вік 57 років. З анамнезу відомо, що тривалість АГ з моменту встановлення діагнозу 12 років, ІМТ становить 37,65 кг/м². Визначені

рівні АТ: офісний ПАТ — 55 мм рт. ст., середній добовий ДАТ — 89 мм рт. ст., середній добовий ПАТ — 84 мм рт. ст.

При застосуванні розробленої математичної моделі визначено, що шанс розвитку подовженого інтервалу QTc складає 68,0 %. При проведенні АМЕКГ зазначений показник склав 459 мс, що є вищим за встановлені референсні норми. За результатами аналізу розвитку несприятливих СС подій констатовано летальний випадок.

Приклад 2

Пацієнтка А., жіночої статі, віком 61 рік. З анамнезу відомо, що тривалість АГ з моменту встановлення діагнозу 5 років, ІМТ становить 29,30 кг/м². Показники АТ були наступними: офісний ПАТ — 20 мм рт. ст., середній добовий ДАТ — 72 мм рт. ст., середній добовий ПАТ — 42 мм рт. ст.

При застосуванні розробленої математичної моделі було визначено, що вірогідність наявності подовженого інтервалу QTc складав 4,11 %. При проведенні АМЕКГ за Холтером зазначений показник складав 371 мс, що входить до встановленої референсної норми. За результатами аналізу розвитку несприятливих СС подій визначено, що в неї діагностовано цереброваскулярну хворобу.

Приклад 3.

Пацієнт В., чоловічої статі, віком 65 рік. З анамнезу відомо, що тривалість АГ з моменту встановлення діагнозу 16 років, ІМТ - 32,80 кг/м². Показники АТ були наступними: офісний ПАТ — 30 мм рт. ст., середній добовий ДАТ — 82 мм рт. ст., середній добовий ПАТ — 45 мм рт. ст.

При застосуванні розробленої математичної моделі визначено, що шанс розвитку подовженого інтервалу QTc складає 51,74 %. При проведенні АМЕКГ за Холтером зазначений показник складав 437 мс, що є вищим за встановлені референсні норми. Було також визначено, що даний пацієнт був госпіталізований з діагнозом «ішемічна хвороба серця».

Приклад 4.

Пацієнтка К., жіночої статі, віком 65 років. З анамнезу відомо, що тривалість АГ з моменту встановлення діагнозу 16 років, ІМТ становить 28,69 кг/м². Показники АТ були наступними: офісний ПАТ — 35 мм рт. ст., середній добовий ДАТ — 70 мм рт. ст., середній добовий ПАТ — 72 мм рт. ст.

При застосуванні розробленої математичної моделі було визначено, що вірогідність наявності подовженого інтервалу QTc складав 32,40 %. При проведенні АМЕКГ за Холтером зазначений показник склав 453 мс, що є вищим за встановлені референсні норми. Було також визначено, що дана пацієнтка була госпіталізована з діагнозом «часта надшлуночкова екстрасистолічна аритмія».

Резюме до розділу 5

В нашому дослідженні встановлені основні параметри, які достовірно визначили зв'язок з подовженням тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з АГ: стать пацієнтів, ІМТ, тривалість гіпертензії з моменту встановлення діагнозу та параметри добового та офісного тиску.

Результати показали, що пацієнти чоловічої статі мали вищу вірогідність розвитку подовження QTc як в уніваріативному (ВШ = 2,412 [95,0 % ДІ 0,917–6,345], $p = 0,034$), так й мультиваріативному аналізі (ВШ = 4,292 [95,0 % ДІ 1,337–13,779], $p = 0,014$). Також, АГ 2 ступеня асоціюється з розвитком подовження інтервалу QTc (ВШ = 5,786 [95,0 % ДІ 1,128–29,673], $p = 0,035$). Варто зазначити що пацієнти, які зловживали алкоголем, мали в 9,3 рази вищі за інших шанси розвитку подовження QTc ($p = 0,048$). Додатково встановлено, що пацієнти з більшим ІМТ мали вищі шанси розвитку подовження QTc: на 10% зі збільшенням індексу на 1кг (ВШ = 1,102 [95,0 % ДІ 1,006–1,207], $p = 0,037$).

Отримані результати співпадають з результатами дослідження Patel K. et al., де встановлений зв'язок між тривалістю інтервалу QTc та ожирінням. Так, інтервал QTc достовірно ($p < 0,001$) подовжувався у пацієнтів

з вищим індексом маси тіла (на 0,76 мс/кг/м²; 95,0 % ДІ: 0,68–0,83 мс/кг/м²). Додатково автори показали, що тривалість інтервалу QTc асоціюється з величиною жирових відкладень (на 0,45 мс/%; 95,0 % ДІ: 0,39–0,50 мс/%), об'єму стегна (на 0,35 мс/см; 95,0 % ДІ: 0,31–0,39 мс/см) та об'єму талії (на 0,32 мс/см; 95,0 % ДІ: 0,29–0,35 мс/см) [215].

В дослідженні Yılmaz та співавт. виявлена асоціація пролонгації інтервалу QTc та об'єму жирових відкладень [216]. Встановлено, що більша товщина епікардіальної жирової тканини є незалежним предиктором подовження QTc майже на 23 %: $BP = 1,227$ [95,0 % ДІ 1,081–1,393], $p < 0,001$.

Хронічне підвищення системного артеріального тиску обумовлює тривале перевантаження серцево-судинної системи, що є патогенетичною умовою подовження тривалості інтервалу QTc. Проведений аналіз показав, що суттєву роль відіграє не лише підвищення систолічного тиску, а й компонент судинного спротиву та діастолі [217]. Було визначено достовірну асоціацію подовження середньодобового інтервалу QTc з середнім добовим систолічним артеріальним тиском ($BШ = 1,044$ [95,0 % ДІ 1,012–1,077], $p = 0,006$). При цьому, середньодобові ДАТ та ПАТ показали подібну тенденцію: відповідно 1,066 [95,0 % ДІ 1,018–1,117] ($p = 0,007$) та $BШ = 1,052$ [95,0 % ДІ 1,006–1,100] ($p = 0,027$). Варто зазначити, що при мультіваріативному аналізі достовірними предикторами було визначено значення лише середньодобових ДАТ та ПАТ (відповідно $BШ = 1,076$ [95,0 % ДІ 1,017–1,139], $p = 0,011$ та $BШ = 1,075$ [95,0 % ДІ 1,012–1,141], $p = 0,018$).

Дослідження проведене Sun G. Z. et al. також показали взаємозалежність між САТ, ДАТ та інтервалом QTc ($BШ = 0,12$ і $0,16$ відповідно для САТ і ДАТ; $p < 0,001$) [218]. Так, пацієнти з подовженням інтервалу QTc мали достовірно ($p < 0,05$) вищі значення індексу маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. Подальший аналіз визначив дані параметри як достовірні предиктори подовження інтервалу QTc ($p < 0,001$). Особливої уваги зв'язку середньодобових параметрів систолічного та діастолічного артеріального тиску приділено в дослідженні Yan et al. Автори визначили, що дані показники

достовірно корелюють з тривалістю інтервалу QTc, що більшою мірою пов'язано з порушенням автономної регуляції серцевої діяльності переважно в нічний час [219].

Також встановлено, що вірогідність подовження інтервалу QTc достовірно має зв'язок з часом після встановлення діагнозу АГ. Патогенетично це може бути обумовлено порушеннями терапевтичного режиму та розвитком додаткових ускладнень захворювання. Так, шанс розвитку подовження інтервалу QTc зростає у даних пацієнтів на 9% щорічно після встановлення діагнозу АГ ($p = 0,057$) [220,221].

Розроблена прогностична модель має високі класифікаційні характеристики та дозволяє проводити попередню діагностику у пацієнтів груп ризику розвитку подовження середньодобового інтервалу QTc з метою оптимізації ведення, покращення прогнозу та корекції терапевтичного режиму антигіпертензивних препаратів.

Матеріали розділу опубліковані:[220,221]

1. Целік Н. Є.; Більченко О. В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т.25, 1 (136), с. 5-10. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.262450>

2. Tselik N.Ye. Predicting the risk of prolongation of the mean daily QTc interval in patients with arterial hypertension. *The Journal Experimental and Clinical Medicine*. 2025. 2025;94(1): 9p.Inpress. <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.1.tse>

РОЗДІЛ 6

ЗВ'ЯЗОК ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QTc У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З РОЗВИТКОМ СЕРЦЕВО - СУДИННИХ ПОДІЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЄЮ

Своєчасне регулювання та контроль АТ можуть знизити частоту негативних серцево-судинних наслідків АГ [222-226]. Основною метою лікування АГ є зниження не лише АТ, але і ризику клінічних подій. Вибір групи і комбінації антигіпертензивних препаратів (АГП) залежить від рівня АТ, наявності ураження органів - мішеней, віку хворого та коморбідності [227-229].

Можливість впливати на інтервал QT у пацієнтів з АГ розглядається в межах механізму дії антигіпертензивних препаратів (АГП) на масу міокарда лівого шлуночка, тонус вегетативної нервової системи або зміну активності серцевих іонних каналів. Припускається, що стабілізація рівня АТ призводить до зменшення ГЛШ, зниження активності симпатичної нервової системи, що має важливе значення для зменшення тривалості інтервалу QT (QTc). Встановлені зазначені особливості впливу АГП на тривалість QTc необхідно враховувати при виборі довготривалої схеми лікування АГ для кожного пацієнта [230,231].

Існують дані літератури щодо впливу АТ на тривалість інтервалу QTc за ЕКГ [6,7,49], але за даними АМЕКГ у пацієнтів з АГ нами не було знайдено.

Саме тому вкрай важливими є своєчасна діагностика синдрому подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з АГ та з'ясування не тільки факторів, що викликають його подовження, але і вивчення впливу призначених АГП на тривалість інтервалу QTc не тільки при стандартному ЕКГ обстеженні, але і при АМЕКГ.

6.1 Зв'язок фармакотерапії з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Одним із завдань цього дослідження було вивчення зв'язку антигіпертензивної терапії (АГТ) з тривалістю інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.

Із 166 пацієнтів з АГ 30 пацієнтів (18,1%) не отримували АГТ на момент включення в дослідження. Серед пацієнтів які не приймали лікування у 12 осіб (40%) діагноз АГ встановлено вперше в результаті обстеження, 18 пацієнтів (60%) знали про наявність АГ але не лікувалися або приймали АГП періодично.

Хворі отримували фармакотерапію відповідно до діючих клінічних рекомендацій 2018 року. На момент включення в дослідження пацієнти приймали АГП більше 3 місяців. До груп АГП, які використовувалися в схемах лікування у обстежених пацієнтів, увійшли: інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), діуретики, антагоністи кальцію (АК) та β -адреноблокатори (ББ).

Встановлена частота прийому препаратів, які отримували пацієнти на момент включення в дослідження відповідно груп АГП: ІАПФ (лізиноприл, периндоприл, еналаприл, раміприл) приймали 66 пацієнти (48,5%); БРА II (валсартан, лозартан, кандесартан, телмісартан, олмісартан) – 44 пацієнти (32,4%); діуретики (гідрохлортіазид, індапамід, торасемід, еплеренон, верошпірон) – 51 пацієнт (37,5%); ББ (бісопролол, небіволол, карведилол, бетаксолол) – 63 пацієнт (46,3%); АК (амлодипін, лерканідипін, ніфедипін, дилтіазем) – 37 пацієнтів (27,2%).

Проведено порівняльний аналіз показників середньодобової тривалості та варіабельності тривалості інтервалу QTc і АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували антигіпертензивну терапію (АГТ) та без терапії (таблиця 6.1).

Показники середньодобової тривалості та варіабельності тривалості інтервалу QTc і АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на антигіпертензивній терапії (АГТ) та без терапії (M ± SD)

Показник	АГ на АГТ (n = 136)	АГ без терапії (n = 30)	p
dQTc, мс	166,1 ± 70,5	150,4 ± 54,6	0,316
QTc вище норми, %	11,7 ± 18,9	8,23 ± 18,7	0,469
Середній QTc, мс	414,2 ± 40,0	414,2 ± 18,2	0,242
Max QTc, мс	494,0 ± 31,2	504,4 ± 31,8	0,026
Min QTc, мс	341,6 ± 44,9	347,3 ± 37,8	0,656
Середній добовий пульс, уд/хв	71,8 ± 8,6	75,8 ± 9,14	0,030
Середній добовий САТ, мм рт. ст	130,8 ± 15,0	143,2 ± 10,3	<0,001
Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.	77,6 ± 9,3	85,1 ± 11,2	0,001
Середній добовий ПАТ, мм рт. ст	54,1 ± 14,1	57,9 ± 7,5	0,003
Варіабельність добова САТ, мм рт. ст	14,83 ± 4,36	15,4 ± 3,3	0,289
Варіабельність добова ДАТ, мм рт. ст.	12,4 ± 9,1	12,9 ± 4,7	0,271

Примітка. M – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

Більшість середніх показників АМЕКГ та ДМАТ протягом доби були більшими в групі АГ без фармакотерапії в порівнянні з групою АГ на АГТ.

Середні показники добової dQTc, питомої ваги подовженого QTc за добу та Max QTc, були дещо вище в групі пацієнтів, які знаходилися на АГТ, але статистично значущої різниці не мали. Підвищення показників обумовлено високими показниками із групи пацієнтів з АГ з подовженим інтервалом QTc, які мали статистично значущу різницю та тим, що у 48% пацієнтів не було досягнуто контролю АТ, а підвищений АТ являється фактором подовження тривалості та варіабельності інтервалу QTc. Середні показники добового пульсу, САТ, ДАТ та ПАТ були вищими в групі пацієнтів з АГ без АГТ, та мали статистично значущу різницю (таблиця 6.1).

Розподіл антигіпертензивних препаратів, які пацієнти приймали на момент включення в дослідження залежно від тривалості інтервалу QTc представлений на рис. 6.1.

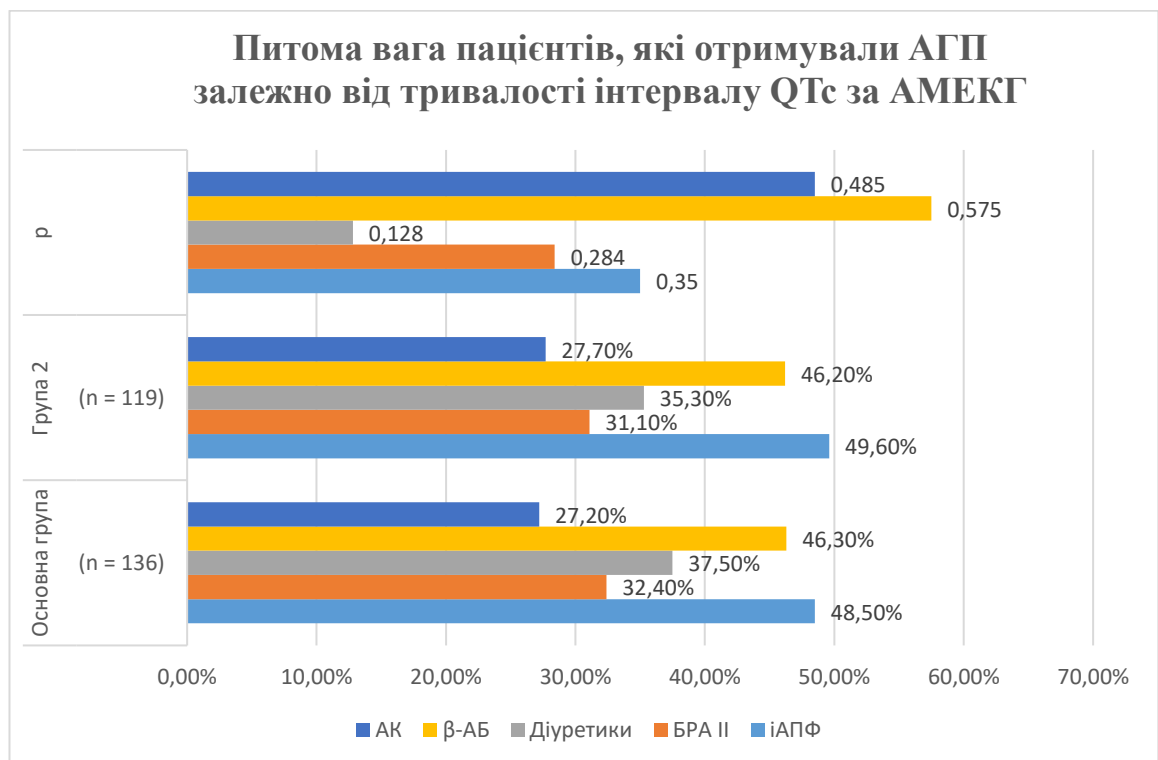


Рис. 6.1. Питома вага пацієнтів, які отримували АГП залежно від тривалості інтервалу QTc за АМЕКГ

В групі 1 найчастіше призначалися препарати із групи діуретиків, на одному рівні іАПФ та БРА II, в групі 2 – найчастіше іАПФ та ББ, а група АК

призначалася найменше в обох групах. Статистично значуща різниця не встановлена для жодної групи (рисунок 6.1).

Пацієнти отримували АГП у вигляді монотерапії та комбінованої терапії. На фоні АГТ контроль артеріального тиску був досягнений у 52,2% пацієнтів.

АГП в режимі монотерапії отримували 50 пацієнтів, із них 5 (29,4%) в групі 1 та 45 (37,8%) в групі 2. Комбіновану терапію із 2-х, 3-х та 4-х і більше АГП отримували 86 хворих (63,2%), в тому числі в групі 1 - 12 (70,6%) та в групі 2 - 74 (62,2%) (рис. 5.2). Найчастіше в монотерапії використовували іАПФ – 24 хворих (48%), а в комбінованій терапії блокатори РААС з діуретиками (21,0%) та блокатори РААС з ББ (19,8%). Статистично значущої різниці між групою 1, АГ з подовженим інтервалом QTc та групою 2, з нормальною тривалістю QTc, щодо частоти використання АГП не встановлено (рис. 6.2).

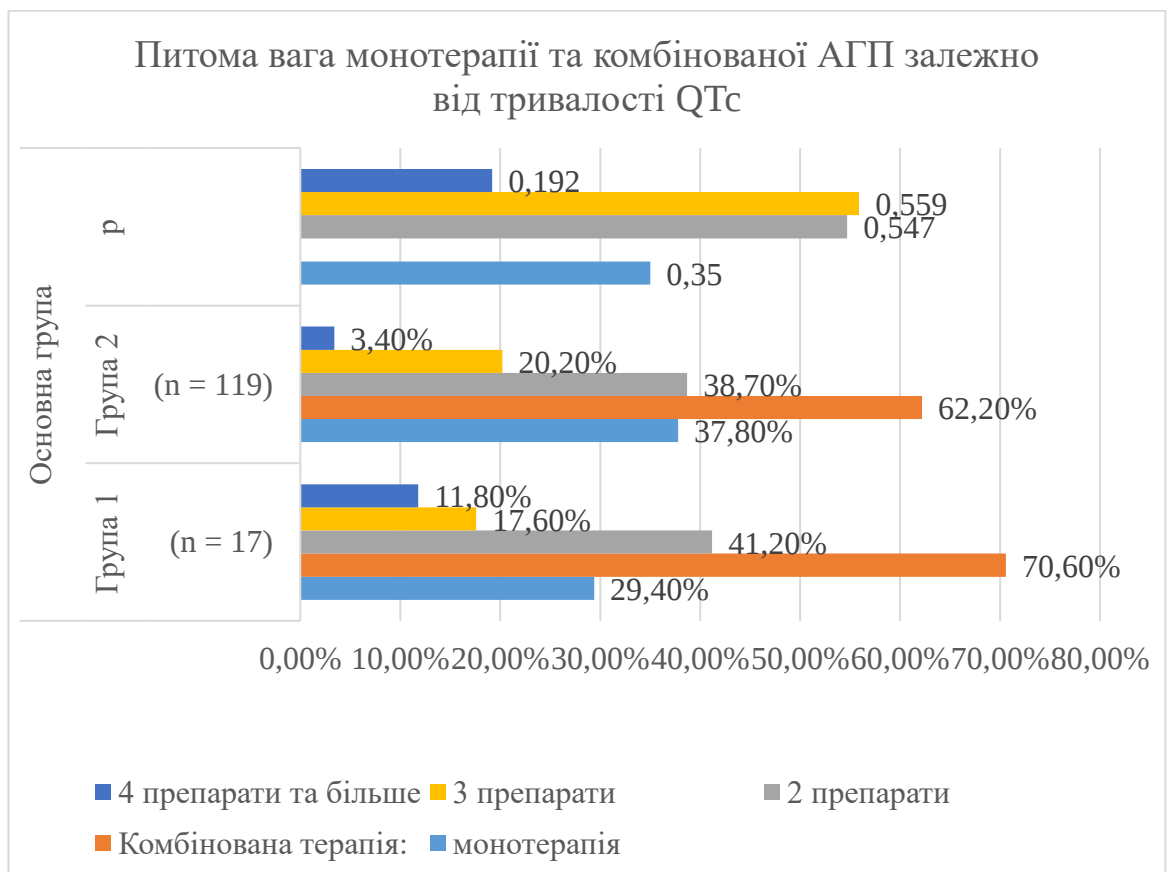


Рис. 6.2. Питома вага монотерапії та комбінованої АГП залежно від тривалості QTc

З метою встановлення зв'язку між кількістю АГТ та показниками тривалості та варіабельності інтервалу QTc проведено кореляційний аналіз (таблиця 6.2; 6.3).

Таблиця 6.2

Кореляційний аналіз між режимом монотерапії антигіпертензивними препаратами та показниками тривалості та варіабельності QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показники інтервалу QTc	r	p
Прийом іАПФ в режимі монотерапії		
Середній_QTc_мс_добовий	-0,08	0,584
dQTc_мс,_добове	-0,05	0,733
<i>продовж. табл. 6.2</i>		
dQTc_мс_денне	-0,07	0,639
dQTc_мс,_нічне	-0,12	0,406
Всього_аритмій	0,25	0,085
ЕКГ QTc (мс)	-0,26	0,071
dQTc, мс (ЕКГ)	-0,03	0,815
Прийом БРА II в режимі монотерапії		
Середній_QTc_мс_добовий	-0,25	0,078
dQTc_мс,_добове	0,03	0,861
dQTc_мс_денне	0,03	0,811
dQTc_мс,_нічне	-0,03	0,811
Всього_аритмій	-0,07	0,644
ЕКГ QTc (мс)	-0,08	0,599
dQTc, мс (ЕКГ)	-0,31	0,029

Примітка. r – коефіцієнт кореляції Спірмена, p – рівень статистичної значущості

За результатами кореляційного аналізу зв'язку між режимом монотерапії іАПФ, БРА II, ББ, АК та параметрами інтервалу QTc у пацієнтів з АГ встановлено що тільки при прийомі іАПФ та БРА II відмічалось зменшення

показників інтервалу QTc, але зворотний статистично значущий зв'язок середньої сили встановлений лише між прийомом БРА II та дисперсією інтервалу dQTc за стандартною ЕКГ (таблиця 6.2).

Кореляційний аналіз взаємозв'язку режимів комбінованої АГТ з показниками інтервалу QTc у пацієнтів з АГ представлений в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Кореляційний аналіз взаємозв'язку режимів комбінованої антигіпертензивної терапії з показниками інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показники інтервалу QTc	r	p
Прийом АК з ББ в режимі комбінованої терапії		
Середній_QTc_мс_добовий	-0,23	0,030
dQTc_мс,_добове	0,01	0,957
dQTc_мс_денне	0,01	0,957
dQTc_мс,_нічне	0,05	0,654
Всього_аритмій	0,18	0,085
ЕКГ QTc (мс)	-0,17	0,101
dQTc, мс (ЕКГ)	-0,16	0,132
Прийом іАПФ з ББ в режимі комбінованої терапії		
Середній_QTc_мс_добовий	0,10	0,371
dQTc_мс,_добове	0,02	0,849
dQTc_мс_денне	0,06	0,564
dQTc_мс,_нічне	-0,24	0,022
Всього_аритмій	-0,08	0,439
ЕКГ QTc (мс)	0,16	0,132
dQTc, мс (ЕКГ)	0,10	0,358

Примітка. r – коефіцієнт кореляції Спірмена, p – рівень статистичної значущості.

Методом кореляційного аналізу взаємозв'язку комбінації АК з ББ та параметрами інтервалу QTc лише з тривалістю добового інтервалу QTc встановлено зворотній, статистично значущий зв'язок слабкої сили ($p = 0,030$). При використанні ІАПФ з ББ також визначено зворотній, статистично значущий зв'язок слабкої сили з нічною варіабельністю інтервалу QTc ($p = 0,022$). Враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що комбінація ББ з АК зменшує тривалість добового інтервалу QTc, а комбінація ІАПФ з ББ зменшує нічну варіабельність інтервалу QTc (таблиця 6.3).

Препарати із групи діуретиків використовувалися тільки у складі комбінованої терапії і не мали статистично значущих зв'язків з показниками тривалості та варіабельності інтервалу QTc.

З метою визначення зв'язку терапевтичної схеми лікування з розвитком подовження середньодобового інтервалу QTc проведено додатковий статистичний аналіз з використанням методу покрокового виключення Вальда. Встановлено, що з усіх груп АГП, наявність діуретиків в схемі лікування збільшувало шанс розвитку подовження інтервалу QTc протягом всіх періодів моніторингу, але статистично значущий вплив визначений тільки для подовження середньодобового інтервалу QTc: шанс розвитку подовження в 2,5 рази: ВШ = 2,591 [95,0 % ДІ 1,005–6,678]; $p = 0,049$ (таблиці 6.4, 6.5).

Таблиця 6.4

Аналіз шансів подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від терапевтичної схеми (метод покрокового виключення Вальда)

Фактори	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Діуретики	0,049	2,591	1,005	6,678

Таблиця 6.5

Аналіз шансів подовження середньоденного інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від терапевтичної схеми (метод покрокового виключення Вальда)

Фактори	р	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Діуретики	0,071	2,493	0,925	6,717

За допомогою застосування регресійного аналізу визначено та проаналізовано динаміку показників QTc при лікуванні АГ, залежно від рівня АТ. У хворих із контрольованим АТ за методом зворотного виключення встановлений статистично значущий зв'язок ($p = 0,028$) використання АК в схемі лікування зі зменшенням тривалості середньодобового QTc на 12,6 мс (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6

Зв'язок антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю середньодобового QTc у пацієнтів із контрольованим тиском (метод зворотного виключення)

Предиктор	β -коефіцієнт	95,0 % ДІ для ВШ		р
		Нижня межа	Верхня межа	
АК	-12,601	- 23,797	-1,405	0,028

У пацієнтів з АГ 2-го ступеню за методом зворотного виключення встановлено статистично значущий зв'язок з використанням в схемі лікування іАПФ зі зменшенням тривалості середньоденного інтервалу QTc на - 59,957 [95,0 % ДІ -99,901—-20,012] мс, $p = 0,005$. Наявність в схемі лікування препаратів БРА II також зменшувало тривалість середньоденного інтервалу QTc на -25,234 [95,0 % ДІ -53,282—-2,815] мс, проте показник не мав статистично значущого впливу ($p = 0,076$). В той же час, використання діуретиків в схемі

лікування мало статистично значущий зв'язок з подовженням тривалості середньоденного QTc на 35,692 [95,0 % ДІ 3,895–67,489] мс, $p = 0,029$ (таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Зв'язок антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю середньоденного QTc у пацієнтів із АГ 2-го ступеня (метод зворотного виключення)

Предиктор	β -коефіцієнт	95,0 % ДІ для ВШ		p
		Нижня межа	Верхня межа	
іАПФ	-59,957	-99,901	-20,012	0,005
БРА II	-25,234	-53,282	2,815	0,076
Діуретики	35,692	3,895	67,489	0,029

При визначенні зв'язку антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю інтервалу QTc у хворих із АГ 3-го ступеня за методом зворотного виключення встановлено зв'язок використання лише діуретиків в схемі лікування з подовженням тривалості інтервалу QTc протягом всіх періодів моніторингу, але статистично значущий зв'язок визначений для середньодобового та середньонічного інтервалу QTc (таблиці 6.8 - 6.10).

Таблиця 6.8

Зв'язок антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю середньодобового QTc у пацієнтів із АГ 3-го ступеня (метод зворотного виключення)

Предиктор	β -коефіцієнт	95,0 % ДІ для ВШ		p
		Нижня межа	Верхня межа	
Діуретики	22,306	3,537	41,074	0,024

Таблиця 6.9

Зв'язок антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю середньоденного QTс у пацієнтів з АГ 3-го ступеня (метод зворотного виключення)

Предиктор	В-коефіцієнт	95,0 % ДІ для ВШ		р
		Нижня межа	Верхня межа	
продовж. Таблиці 6.9				
Діуретики	15,714	-1,553	32,982	0,070

Таблиця 6.10

Зв'язок антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп з тривалістю середньонічного QTс у пацієнтів із АГ 3-го ступеня (метод зворотного виключення)

Предиктор	В-коефіцієнт	95,0 % ДІ для ВШ		р
		Нижня межа	Верхня межа	
Діуретики	31,722	8,763	54,681	0,011

Таким чином використання діуретиків в схемі лікування у пацієнтів із АГ 3-го ступеня мало статистично значущий зв'язок ($p = 0,024$) з подовженням тривалості середньодобового QTс на 22,306 [95,0 % ДІ 3,536–41,074] мс, середньонічного QTс на 31,722 [95,0 % ДІ 8,763–54,681] мс; $p = 0,011$, а середньоденного QTс на 15,714 [95,0 % ДІ -1,533–32,982] мс, але показник не мав ($p = 0,070$) статистично значущої різниці (таблиці 6.7- 6.9).

Враховуючи вищезазначене можна зробити висновок що при визначенні зв'язку АГП різних фармакологічних груп з впливом на тривалість інтервалу QTс, наявність діуретиків в схемі лікування збільшувало в 2,5 рази шанс подовження QTс. Встановлений статистично значущий зв'язок діуретиків з подовженням середньоденного інтервалу QTс у хворих з АГ 2-го ступеня та середньодобового і середньонічного інтервалу у хворих з АГ 3-го ступеня.

Також визначений статистично значущий зв'язок з використанням АК та зменшенням середньодобового QTc у пацієнтів з контрольованим АТ та середньоденного інтервалу при використанні в схемі лікування іАПФ у хворих з АГ 2-го ступеня.

6.2 Дослідити зв'язок тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за результатами ретроспективного спостереження.

Дизайн даної наукової роботи відповідає проспективному крос-секційному дослідженню. Водночас через певний період після завершення дослідження проведено ретроспективний аналіз прогностичного значення тривалості інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.

Із 166 пацієнтів з АГ вивчення зв'язку тривалості інтервалу QTc з несприятливими серцево-судинними подіями проведено у 154 хворих, тому що із 12 пацієнтами було втрачено зв'язок.

Період спостереження за пацієнтами в середньому склав $6,6 \pm 1,68$ років, при мінімальному періоді 3 та максимальному 9 років. У 154 пацієнтів основної групи зареєстровано 97 несприятливих СС подій у 77 хворих (50%), у 77 пацієнтів (50%) не було зареєстровано СС подій, а максимальна кількість подій у 1 пацієнта – 3. Розподіл великих та малих несприятливих СС подій представлений на рис. 6.3.

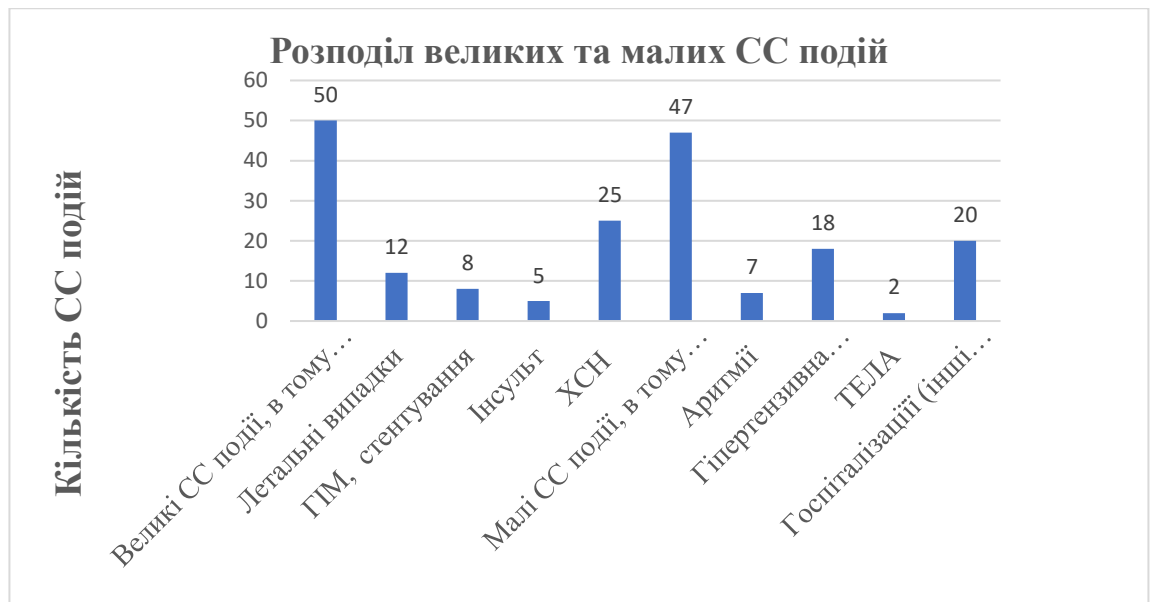


Рис. 6.3 Розподіл великих та малих несприятливих СС подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за результатами ретроспективного спостереження.

В групі 1 із 19 пацієнтів у 12 хворих зареєстровано 20 СС подій, в середньому по 1,7 події на 1 пацієнта. В групі 2 із 134 хворих у 65 пацієнтів зареєстровано 77 подій, в середньому по 1,2 події на 1 хворого. В групах порівняння оцінювали виникнення великих та малих СС подій. До великих СС подій відносили: смерть хворого з будь - яких причин, розвиток нефатальних інфаркту міокарду або інсульту, реваскуляризацію, розвиток або прогресування СН чи госпіталізація з приводу декомпенсації СН. До малих СС подій відносили: розвиток порушень серцевого ритму, гіпертензивну енцефалопатію, ТЕЛА та госпіталізацію з інших причин (гіпертонічний криз, ІХС та інше).

Серед загальної кількості зареєстрованих СС подій більше половини це великі - 50 (51,5%) та 47 (48,5%) - малі. В групі 2 зареєстровано 41 велику СС подію (53,2%), що більше в порівнянні з групою 1 - 9 подій (45,0%). Питома вага малих СС подій більше зареєстрована в групі 1 - 11 (55%), в порівнянні з групою 2 – 36 (46,75%). Серед великих СС подій найбільшу питому вагу складає встановлена СН чи госпіталізація з приводу декомпенсації СН (25,8 %). Серед малих СС подій найбільшу питому вагу 20 (20,6%) складає госпіталізація з

різних СС причин та гіпертензивна енцефалопатія – 18 (18,6%). Але статистично значущу різницю встановлено лише в групі аритмій та ТЕЛА, відповідно $p = 0,031$ та $p = 0,041$ (таблиця 6.11)

Таблиця 6.11

Питома вага несприятливих серцево-судинних подій залежно від тривалості середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (абс., %)

Події	Всього (n = 97)	Група 1, кількість СС подій (n = 20)	Група 2, кількість СС подій (n = 77)	p*
Великі СС події, в тому числі:	50 (51,5)	9 (45,0)	41 (53,2)	0,342
Летальні випадки	12 (12,4)	2 (10,0)	10 (13,0)	0,531
Гострий інфаркт міокарда, стентування	8 (8,2)	2 (10,0)	6 (7,8)	0,521
Гостре порушення мозкового кровообігу	5 (5,2)	0	5 (6,5)	0,307
ХСН	25 (25,8)	5 (25,0)	20 (26,0)	0,589
Малі СС події, в тому числі:	47 (48,5)	11 (55,0)	36 (46,75)	0,342
Аритмії	7 (7,2)	4 (20,0)	3 (3,9)	0,031
Гіпертензивна енцефалопатія	18 (18,6)	3 (15,0)	15 (19,5)	0,462
ТЕЛА	2 (2,1)	2 (10,0)	0 (0,0)	0,041
Госпіталізації (інші причини)	20 (20,6)	2 (10,0)	18 (23,4)	0,157

Примітка. p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

В групі 1 у 50% пацієнтів зареєстровано по 1 СС події великій або малій, а в групі 2 - у 83,1% пацієнтів. В той же час у 50% пацієнтів в групі 1 зареєстровано більше 1 події великих та малих, в групі 2 більше 1 події – лише у 16,9%. При аналізі шансів розвитку СС подій у пацієнтів з АГ та подовженим QTс майже в 2 рази шанси були вище в порівнянні з групою 2, але не мали статистично значущої різниці ВШ =1,82 ДІ 95% [0,65 – 4,91], $p > 0.05$.

При проведенні порівняльного аналізу настання несприятливих СС подій у пацієнтів з АГ залежно від показників інтервалу QTс встановлено що більшість показників QTс та його варіабельності були вищими в групі наявності СС подій у порівнянні з групою, де СС події були відсутні (таблиця 6.12.).

Таблиця 6.12

Показники тривалості та варіабельності тривалості інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності несприятливих серцево-судинних подій (M ± SD, Me [min-max])

Показник	З несприятливими СС подіями (n = 77)	Без несприятливих СС подій (n = 77)	p
Середній QTс, мс (ЕКГ)	402,3±23,15 400 [343 - 474]	396,77±21,96 394 [355 - 478]	0,152
dQTс, мс (ЕКГ)	31,97± 12,70 30 [12 - 66]	33,84± 12,03 32,5 [8 - 70]	0,350
Середньодобові			
Середньодобовий QTс, мс	417,05 ± 23,47 418 [324 -464]	414,92 ±22,93 418 [324 -464]	0,570
Max QTс, за добу, мс	500,19 ± 33,13 502 [387 -577]	503,59 ± 31,53 498 [447 -612]	0,572
dQTс, мс, добова	163,78 ± 78,12 150 [77 - 549]	162,04 ± 57,23 154 [88 - 292]	0,901
QTс вище норми, за добу %	12,61 ± 20,08 3 [0 - 82]	9,48 ± 17,62 1,2 [0 - 81]	0,305

Середньоденні			
Середньоденний QTc, мс	418,09 ± 23,18 418 [312 - 461]	414,87 ± 18,26 416 [370 - 457]	0,340
Max QTc, за день, мс	493,70 ± 27,93 496 [392 - 549]	494,57 ± 35,72 496 [284 - 570]	0,867
dQTc, мс, денна	150,18 ± 56,58 143 [72 - 293]	154,87 ± 55,13 150 [79 - 292]	0,603
QTc вище норми, за день %	13,45 ± 20,57 3 [0 - 89]	8,55 ± 16,06 2 [0 - 75]	0,102
Середньонічні			
Середньонічний QTc, мс	416,75 ± 23,94 415 [358 - 469]	418,35 ± 23,80 419 [371 - 508]	0,678
Max QTc, за ніч, мс	480,14 ± 39,74 478 [395 - 577]	478,36 ± 42,77 477 [402 - 585]	0,789
dQTc, мс, нічна	101,06 ± 54,96 80 [38 - 317]	105,23 ± 49,42 87 [31 - 237]	0,621
QTc вище норми, за ніч %	11,32 ± 23,37 1 [0 - 93]	10,79 ± 24,16 1 [0 - 100]	0,890

Примітка. М – середнє арифметичне, Sd – стандартне відхилення, Me – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної значущості різниці показників, що порівнюються, за критерієм Манна-Вітні.

Середні показники тривалості інтервалу QTc за ЕКГ, середньодобові, середньоденні та питома вага інтервалу QTc вище норми протягом всіх періодів моніторингу були вищими в групі з СС подіями в порівнянні з групою без СС подій, але статистично значущої різниці не мали.

Резюме до розділу 6

У проведеному дослідженні виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію АГТ середні добові показники dQTc, питомої ваги подовженого QTc та Max QTc були вище порівнянно з групою пацієнтів, які знаходилися на АГТ, але статистично значущої різниці не мали. Підвищення показників обумовлено тим, що майже половина пацієнтів із групи, які отримували АГП мали неконтрольовану АГ, а підвищений АТ являється

фактором подовження тривалості та варіабельності інтервалу QTc [220]. Середні добові показники тривалості інтервалу QTc в групах були на одному рівні, в то же час середні показники добового пульсу, САТ, ДАТ та ПАТ були вищими в групі пацієнтів з АГ без АГТ та мали статистично значущу різницю.

Виявлено статистично значущі взаємозв'язки між різними схемами АГТ та параметрами інтервалу QTc, що свідчить про потенційний вплив певних класів препаратів на електрофізіологічні властивості міокарда.

Встановлено, що серед усіх груп АГП наявність у схемі лікування іАПФ, ББ, АК, а також БРА II асоціювалася зі зниженням ризику подовження інтервалу QTc. Натомість використання діуретиків супроводжувалося збільшенням тривалості інтервалу QTc, що вказує на потенційний проаритмогенний вплив цієї групи.

Встановлено зворотний зв'язок середньої сили між прийомом БРА II у режимі монотерапії та дисперсією інтервалу dQTc за стандартною ЕКГ. Це може свідчити про потенційний вплив БРА II на однорідність реполяризації міокарда, що узгоджується з даними літератури, де зазначено, що БРА II можуть зменшувати дисперсію реполяризації та покращувати електричну стабільність серця.

Позитивний вплив блокаторів РААС на реполяризаційні процеси міокарда узгоджується з експериментальними [231] та клінічними дослідженнями [232]. В дослідженні Oikarinen, L et. el обстежили 317 хворих на АГ з ЕКГ ознаками ГЛШ на початку дослідження та після 1 року лікування лозартаном або атенололом та гідрохлортіазидом. Було показано, що сартани можуть виступати як потенційні антиаритмічні засоби, особливо у пацієнтів з АГ із супутньою ГЛШ або СН. Для контролю процесів реполяризації використовувалися показники тривалості інтервалу QT та dQT з 12-канальної ЕКГ. В результаті порівняльного аналізу дії лозартана та амлодипіну відбулося зниження АТ та регрес ЕКГ та ЕхоКГ ознак ГЛШ, що підтверджує вплив на електрофізіологічні процеси шлуночків серця і проаритмічнудію на процеси реполяризації, викликаних ГЛШ [233,234].

Porthan, K et, el, в порівняльному дослідженні амлодипіна та ірбесартана також підтвердили ефективність обох препаратів знижувати АТ, але лише ірбесартан сприяв скороченню інтервалу QTc. Виявлений в дослідженні позитивний кореляційний зв'язок між рівнем АТ та тривалістю інтервалу QTc підтверджує зв'язок гемодинамічних і електрофізіологічних змін у міокарді [235].

Вплив блокаторів РААС на гіпертрофію міокарда, серцевий фіброз та електрофізіологічні механізми, змінені ангіотензином має велике значення для тривалості інтервалу QT (QTc) і поліпшує прогноз СС подій у хворих з АГ.

Jeong, H.S., та спів. провели загальнонаціональне популяційне просте дослідження в якому порівняли серцево-судинні (СС) події між БРА та АК у 464 948 дорослих з АГ протягом 3-х річного спостереження, з урахуванням факторів, таких як вік, стать, дохід, ЦД, ХХН та індекс коморбідності Чарльсона. Було встановлено, що первинні кінцеві точки рідше розвивалися в групі БРА II, порівняно з групою АК (ВР 0,957, 95% ДІ 0,933–0,983, $p < 0,001$). Після зіставлення показників схильності, вихідні характеристики залишалися значно кращими в групі БРА II, ніж у групі АК (5,3% проти 5,8%, $p < 0,001$), що продемонструвало кращий захист БРА II від серцево-судинних подій, ніж АК та можуть бути кращими в якості препаратів першої лінії АГТ незалежно від віку [236].

Кореляційний аналіз в нашому дослідженні показав зворотний, статистично значущий зв'язок слабкої сили між комбінацією АК з ББ та тривалістю добового інтервалу QTc ($p = 0,030$) та іАПФ з ББ та нічною варіабельністю інтервалу QTc ($p = 0,022$). Ці результати можуть свідчити про потенційний синергетичний ефект комбінованої терапії на зменшення тривалості та варіабельності інтервалу QTc, що може мати клінічне значення у зниженні ризику аритмій.

У межах цього дослідження виявлено, статистично значущий зв'язок застосування АК у пацієнтів з контрольованим АТ зі зменшенням середньої добової тривалості інтервалу QTc на -12,6 мс ($p = 0,028$) та середньоденного

інтервалу при використанні в схемі лікування іАПФ на -59,9 мс ($p = 0,005$) та БРА II на -25,2 мс, проте показник не досяг статистичної значущості ($p = 0,076$) у хворих з АГ 2-го ступеня.

Отримані результати в дослідженні щодо зв'язку АК з інтервалом QTc у дослідженнях із АМЕКГ практично відсутні. Проте результати нашої роботи частково підтверджуються даними Wolek et al. (2023), де аналізували тривалість QTc на стандартній ЕКГ [237].

Щодо дигідропіридинових АК, сучасна література вказує на неоднозначність впливу цієї групи на реполяризаційні процеси. Незважаючи на їх ефективність у зниженні АТ та регресії гіпертрофії лівого шлуночка, проаритмогенний потенціал дигідропіридинів не є остаточно вивченим. Існують припущення, що антиаритмічний ефект АК реалізується шляхом блокади L-типу кальцієвих каналів, що обмежує внутрішньоклітинне вивільнення кальцію, пригнічуючи шлуночкові аритмії [238].

За методом покрокового виключення Вальда виявлено, що наявність діуретиків у схемі лікування збільшує в 2,5 рази шанс подовження QTc. Статистично значущий зв'язок між прийомом діуретиків та подовженням середньоденного інтервалу QTc встановлено у хворих з АГ 2-го ступеня, а також середньодобового і середньонічного інтервалу у хворих з АГ 3-го ступеня. Це узгоджується з даними літератури, де зазначено, що діуретики можуть спричиняти електролітні порушення, зокрема гіпокаліємію, яка асоціюється з подовженням інтервалу QTc та підвищеним ризиком аритмій.

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з наявними даними літератури і вказують на потенційні переваги використання АК з ББ, іАПФ з ББ та БРА II в режимі монотерапії щодо зниження ризику реполяризаційних порушень у пацієнтів з АГ, тоді як застосування діуретиків потребує обережності через можливий ризик подовження QTc. Отримані дані обґрунтовують доцільність персоналізованого підходу до вибору антигіпертензивної терапії з урахуванням не лише рівня АТ, але й впливу на електричну стабільність міокарда.

Результати проведеного аналізу підтверджують наявність зв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ), подовженим інтервалом QTc та частотою виникнення серцево-судинних (СС) подій. У дослідженні встановлено, що в групі пацієнтів з АГ і подовженим QTc (група 1) у 50,0% випадків реєструвалися множинні СС події, тоді як у пацієнтів без подовження QTc (група 2) цей показник становив лише 16,9%. Таким чином, наявність подовженого інтервалу QTc потенційно асоціюється з вищим ризиком розвитку ускладнень.

Проте, незважаючи на зростання відносного ризику ($ВШ = 1,82$), отримані дані не досягли статистичної значущості (95% довірчий інтервал $[0,65-4,91]$, $p > 0,05$). Це може бути зумовлено недостатнім обсягом вибірки, що знижує потужність дослідження. Подальші багатоцентрові дослідження з більшим числом учасників можуть допомогти підтвердити ці спостереження.

Порівняльний аналіз показників QTc та його варіабельності вказав на їх вищі значення серед пацієнтів, у яких виникли СС події. Це свідчить про важливість оцінки інтервалу QTc не лише як електрокардіографічного маркера, але і як можливого предиктора кардіоваскулярного ризику. Отримані дані співпадають з результатами проведеного метааналізу 36 досліджень у загальній популяції де було пов'язане подовження інтервалу QTc з ризиком серцево-судинних захворювань у загальній популяції. Зокрема, було виявлено такі асоціації: загальні СС захворювання (фатальні та нефатальні): $HR\ 1.68$ (95% $CI\ 1.33-2.12$); ІХС у жінок: $HR\ 1.27$ (95% $CI\ 1.08-1.50$); ІХС у чоловіків: $HR\ 2.07$ (95% $CI\ 1.26-3.39$); інсульт: $HR\ 1.59$ (95% $CI\ 1.29-1.96$); РСС: $HR\ 1.60$ (95% $CI\ 1.14-2.25$); фібриляція передсердь: $HR\ 1.55$ (95% $CI\ 1.31-1.83$) [239,240,241].

Структурний аналіз зареєстрованих подій виявив, що серед усіх СС ускладнень переважали великі події (51,5%), з яких найбільшу частку становили випадки серцевої недостатності (СН) та госпіталізацій у зв'язку з її декомпенсацією (25,8%). Серед малих подій домінували госпіталізації з різних СС причин (20,6%) та гіпертензивна енцефалопатія (18,6%). Такі дані

підтверджують, що СН та ускладнення, пов'язані з артеріальною гіпертензією, залишаються основними клінічними проявами несприятливого перебігу.

Окремої уваги заслуговує факт, що статистично значущі відмінності між групами були зафіксовані лише для аритмій ($p = 0,031$) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) ($p = 0,041$). Це вказує на доцільність поглибленого обстеження таких пацієнтів на предмет порушень ритму та ризику тромбоемболічних ускладнень.

Таким чином, результати дослідження свідчать про необхідність врахування подовженого інтервалу QTc при оцінці ризику у пацієнтів з АГ та обґрунтовують доцільність використання ЕКГ-параметрів у загальну стратегію стратифікації СС ризику.

Враховуючи вище зазначене можна зробити висновок, що своєчасне застосування АГТ у пацієнтів з АГ, з використанням в схемі лікування комбінації АК з ББ та іАПФ з ББ, при відсутності протипоказів, призведе не тільки до контролю АТ, але і до нормалізації інтервалу QTc та профілактиці розвитку неблагоприємних СС подій.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Целік Н. Є., Більченко О.В., Вплив контролю артеріального тиску на тривалість інтервалу QTc в залежності від класів антигіпертензивних препаратів III Міжнародна науковопрактична конференція «Intellectual education of students and schoolchildren of the new generation», 22-24 січня 2024 р., Париж, Франція, С. 150-152. [URL:https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/](https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/)

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено вирішення одного з актуальних питань сучасної кардіології — прогнозування розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Теоретично доведено та практично запропоновано підходи до удосконалення діагностики та індивідуалізації лікування таких пацієнтів шляхом виявлення предикторів несприятливих ССП, з урахуванням подовження інтервалу QTc, антропометричних даних та показників серцевої гемодинаміки. Обґрунтована доцільність проведення АМЕКГ пацієнтам з АГ та наявністю факторів ризику подовження інтервалу QTc.

2. Встановлені фактори ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнта з артеріальною гіпертензією: чоловіча стать, підвищений ІМТ, наявність шкідливих звичок, тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію та підвищений офісний ПАТ. Підтверджено, що тривалість інтервалу QTc вище у пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами без АГ. Доведено, що неконтрольована АГ є фактором ризику подовження тривалості та питомої ваги подовженого інтервалу QTc. Визначено, що пацієнти з подовженим QTc мали вищі рівні САТ, ДАТ, ПАТ та варіабельності САТ та ДАТ в усі періоди добового моніторування. Визначено, що у пацієнтів з АГ та подовженим QTc переважав профіль «non-dipper» за САТ, «over-dipper» та «night-peaker», за ДАТ тоді як у пацієнтів з нормальною тривалістю QTc та контролю — переважав «dipper». Статистично значуща різниця виявлена за циркадним ритмом ДАТ ($p = 0,017$).

3. Доведено, що поєднання таких клініко-лабораторних показників, як рівень глюкози, калію, загального холестерину, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), індексу маси тіла (ІМТ) та чоловічої статі дозволяє з достатньою точністю прогнозувати подовження інтервалу QTc (чутливість —

87,5%; специфічність — 70,8%). Побудована прогностична модель виявилася статистично значущою ($p < 0,001$). Визначено порогові значення предикторів: глюкоза— $>6,27$ ммоль/л, холестерин— $>6,7$ ммоль/л, ШКФ — <98 мл/хв/1,73м², калій — $<4,8$ ммоль/л, ІМТ — $>35,8$ кг/м², чоловіча стать — як незалежний фактор ризику.

4. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між збільшенням інтервалу QTc та збільшенням загальної кількості аритмій та ШЕ протягом всіх періодів моніторування. Встановлено зв'язок між подовженням інтервалу QTc і підвищеним рівнем медіани частоти всіх видів аритмій, НШЕ з максимальним рівнем у денний і добовий періоди. Визначено, що у хворих з подовженим QTc достовірно вищими були ММЛШ, КДР, КДО та УОЛШ. Приріст КДО на 1 мл асоціювався з 4,6% зростанням ризику подовження QTc (ВШ = 1,046; $p = 0,017$). Встановлено тенденцію до зв'язку між КСО і подовженням QTc (ВШ = 1,079; $p = 0,055$).

5. Встановлено низку статистично значущих факторів ризику подовження середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. До них належать: чоловіча стать, підвищений ІМТ, середньодобові значення діастолічного артеріального тиску і пульсового артеріального тиску, тривалість перебігу захворювання на артеріальну гіпертензію та офісний пульсовий артеріальний тиск. Розроблена прогностична модель для виявлення пацієнтів з високим ризиком подовження інтервалу QTc, яка має високу чутливість - 88,9 % та специфічність - 70,6 % ($p < 0,001$).

6. Встановлено, що включення діуретиків у схему лікування підвищувало шанси подовження QTc, тоді як застосування іАПФ, АК та комбінації ББ з АК асоціювалося зі зменшенням його тривалості. Використання БРА II, а також комбінацій іАПФ з ББ сприяло зниженню варіабельності QTc.

7. Визначено, що у пацієнтів з АГ та подовженим QTc частіше реєструвалися множинні серцево-судинні події порівняно з хворими з нормальною тривалістю QTc. Незважаючи на майже двократне підвищення

шансів розвитку СС подій у цій групі, відмінності не досягли статистичної значущості.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Основними факторами ризику подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ вважати: чоловічу стать, підвищений ІМТ, наявність шкідливих звичок, «стаж» захворювання та підвищений офісний ПАТ.

2. Рекомендовано проводити АМЕКГ пацієнтам з АГ та наявністю факторів ризику подовження інтервалу QTc на початку лікування та через 3 місяці на фоні модифікації способу життя та антигіпертензивної терапії.

3. Для оцінки ризику та прогнозування подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ рекомендовано використання комбінації факторів, та порогових значень показників, а саме: чоловіча стать, рівень глюкози - 6,27 ммоль/л, холестерину – 6,7 ммоль/л, ШКФ - 98, калію - 4,8 ммоль/л, ІМТ - 35,8. Згідно з проведеним ROC аналізом, комбінація таких показників, має достатню чутливість – 87,5% та специфічність - 70,8% ($p < 0,001$).

4. Для оцінки ризику подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ та прогнозування розвитку серцево – судинних подій доцільно розраховувати ризик з урахуванням чоловічої статі, ІМТ, середньодобових ДАТ, ПАТ, часу зі встановлення діагнозу АГ і офісного ПАТ, з використанням прогностичної моделі розвитку подовження інтервалу QTc, яка характеризується достатньо високими характеристиками: AUC = 0.811 [95.0 % CI 0.693–0.929], $p < 0.001$. При перевищенні показника вище –2,4566, що збільшує шанс розвитку подовження інтервалу QTc, в схемі лікування перевагу надавати іАПФ або БРА II, АК та комбінації препаратів ББ з АК, іАПФ з ББ. Враховуючи статистично значущий зв'язок діуретиків з подовженням середньоденного, середньодобового та середньонічного інтервалу, рекомендується використовувати їх чітко за клінічними показаннями під контролем, зокрема, інтервалу QTc у пацієнтів з АГ з наявністю факторів ризику подовження інтервалу QTc.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Нагорна АМ. Стан загального та професійного здоров'я населення в глобальному тягарі хвороб в Україні та світі. Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1–2):86–99.doi:10.37621/JNAMSU-2023-1-2-7.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334–57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
3. Miceli F, Presta V, Citoni B, Canichella F, Figliuzzi I, Ferrucci A, et al. Conventional and new electrocardiographic criteria for hypertension-mediated cardiac organ damage: A narrative review. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21(12):1863–71. doi:10.1111/jch.13726.
4. Денесюк ВІ, Денесюк ОВ. Раптова серцева смерть: етіопатогенез, фактори ризику, стратифікація виникнення та діагностика. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2018;(1(70)):28–33. Available from: <https://urgent.com.ua/ua/archive/2018/1%2870%29/pages-28-33/raptova-serceva-smert-etiotopogenez-faktori-riziku-stratifikaciya-viniknennya-ta-diagnostika>.
5. Bird K, et al. Assessment of hypertension using clinical electrocardiogram features: A first-ever review. Front Med (Lausanne). 2020;7:583–91. doi:10.3389/fmed.2020.583331.
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.

7. Al-Akchar M, Siddique MS. Long QT Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722890>.
8. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(5):435–46. doi:10.1016/j.repc.2017.07.010.
9. Яблучанський МІ, Мартиненко ОВ, Мартим'янова ЛО. Амбулаторна електрокардіографія. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна; 2015. 113 с.
10. Жарінов ОЙ, Іванів ЮА, Куць ВО, та ін. Функціональна діагностика: підручник. Київ: Четверта хвиля; 2018. 732 с.
11. Kario K, Hoshida S, Chia YC, Buranakitjaroen P, Siddique S, Shin J, et al. Guidance on ambulatory blood pressure monitoring: A statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):411–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319412/>
12. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular risk factors: it's time to focus on variability! *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821735/>
13. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223–49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
14. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Abate YH, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:2350–73. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007
15. Андон'єва НМ, Біловол ОМ, та ін. Артеріальна гіпертензія та коморбідність: монографія. Харків: ХНМУ; 2019. 176 с.
16. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529–32. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.009

17. Reynolds I, Page RL, Boxer RS. Cardiovascular health and healthy aging. In: Coll PP, editor. *Healthy Aging: A Complete Guide to Clinical Management*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 31–51.
18. Khatib R, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2016;387(10013):61–69.
19. Crea F. (2022). The burden of cardiovascular risk factors: a global perspective. *European heart journal*, 43(30), 2817–2820. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac430>
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
21. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–18. doi:10.1093/eurheartj/ehae178
22. Kumar MR, Shankar R, Singh S. Hypertension among the adults in rural Varanasi: a cross-sectional study on prevalence and health seeking behavior. *Indian J Prev Soc Med*. 2016;47(1–2):78–83.
23. Zhou D, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;8:9418. doi:10.1038/s41598-018-27377-2
24. Wang X, Di Tanna GL, Moullaali TJ, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, et al. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: a pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke*. 2022;17:1129–36. doi:10.1177/17474930211064076
25. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, et al. Outcomes of intensive systolic blood pressure reduction in patients with intracerebral hemorrhage and excessively high initial systolic blood pressure: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:1355–65. doi:10.1001/jamaneurol.2020.3075

26. Mistry EA, Hart KW, Davis LT, Gao Y, Prestigiacomo CJ, Mittal S, et al. Blood pressure management after endovascular therapy for acute ischemic stroke: the BEST-II randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330:821–31. doi:10.1001/jama.2023.14330
27. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385:1067–77. doi:10.1056/NEJMoa2105675
28. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:632–47. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.055
29. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:205–15. doi:10.1093/eurjpc/zwaa141
30. Hansford HJ, Parmenter BJ, McLeod KA, Wewege MA, Smart NA, Schutte AE, et al. The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;44:1373–84. doi:10.1038/s41440-021-00720-3
31. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satylganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45:1249–58. doi:10.1038/s41366-021-00788-4
32. Pagidipati NJ, Phelan M, Page C, Clowse M, Henao R, Peterson ED, et al. The importance of weight stabilization amongst those with overweight or obesity: results from a large health care system. *Prev Med Rep*. 2021;24:101615. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101615
33. Vallelonga F, Cesareo M, Menon L, Airale L, Leone D, Astarita A, et al. Cardiovascular hypertension-mediated organ damage in hypertensive urgencies and

hypertensive outpatients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:889554. doi:10.3389/fcvm.2022.889554

34. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension.* 2022;79:505–15. doi:10.1161/hypertensionaha.121.18502

35. Siedlinski M, Carnevale L, Xu X, Carnevale D, Evangelou E, Caulfield MJ, et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. *Eur Heart J.* 2023;44:2114–25. doi:10.1093/eurheartj/ehad101

36. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1–87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003

37. Subbiah A, Bhowmik D. KDIGO recommendations on blood pressure management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;101:1299. doi:10.1016/j.kint.2022.02.036

Cheung CY, Biousse V, Keane PA, Schiffrin EL, Wong TY. Hypertensive eye disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:14. doi:10.1038/s41572-022-00342-0

38. Hu X, Vithran DTA, Yang Z, Zou T, Tang R, Li H. Investigating the role of age, admission systolic blood pressure, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting left ventricular hypertrophy among patients with primary hypertension. *J Int Med Res.* 2025;53(1):3000605241310159. doi:10.1177/03000605241310159

39. Đorđević DB, Koračević GP, Đorđević AD, Lović DB. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2024;42(9):1505–15. doi:10.1097/HJH.0000000000003774

40. Salim Y, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795–808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2

41. Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020;98(2):74–84. doi:10.1139/cjpp-2019-0566
42. Naser N, Pepic E, Avdic S. The diagnostic value of combined 24-h BP and ECG Holter monitoring in detection of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension. *Acta Inform Med.* 2022;30(1):69–75. doi:10.5455/aim.2022.30.69-75
43. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1677–749. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.053
44. Guo H, Li P, Guo D, Gao A, Zhao P, Fu A, et al. Analysis of clinical characteristics and automatic monitoring of drug-induced arrhythmias in 167,546 inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(6):759–65. doi:10.1007/s00228-023-03492-6
45. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42:373–498.
46. Bernardi J, Aromolaran KA, Zhu H, Aromolaran AS. Circadian mechanisms: cardiac ion channel remodeling and arrhythmias. *Front Physiol.* 2021;11:611860. doi:10.3389/fphys.2020.611860
47. Gorenek B, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace.* 2018;20(6):895–6. doi:10.1093/europace/euy051
48. Middleton JT, et al. Arrhythmic burden and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Front Med.* 2019;6:169. doi:10.3389/fmed.2019.00169
49. Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society clinical practice update on management of the patient with a

prolonged QT interval. *Can J Cardiol.* 2023;39:1285–301. doi:10.1016/j.cjca.2023.06.011

50. Masarone D, et al. Management of arrhythmias in heart failure. *Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(1):E3. doi:10.3390/jcdd4010003

51. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195

52. Varvarousis D, Kallistratos M, Poulimenos L, et al. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(8):1371–8. doi:10.1111/jch.13989

53. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

54. Go AS, et al. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):601–8. doi:10.1001/jamacardio.2018.1176

55. Bond R, Olshansky B, Kirchhof P. Recent advances in rhythm control for atrial fibrillation. *F1000Res.* 2017;6:1796. doi:10.12688/f1000research.11061.1

56. Leung M, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1416–25.

57. Toida T, Toida R, Yamashita R, et al. Grading of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function by the 2016 ASE/EACVI recommendations contributes to predicting cardiovascular events in hemodialysis patients. *Cardiorenal Med.* 2019;9(3):190–200. doi:10.1159/000496064

58. Jarasunas J, Aidietis A, Aidietiene S. Left atrial strain – an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16(29). doi:10.1186/s12947-018-0147-6

59. Nadarajah R, Patel PA, Tayebjee MH. Is hypertensive left ventricular hypertrophy a cause of sustained ventricular arrhythmias in humans? *J Hum Hypertens*. 2021;35:492–8. doi:10.1038/s41371-021-00503-w
60. Carlino MV, et al. Assessment of left atrial size in addition to focused cardiopulmonary ultrasound improves diagnostic accuracy of acute heart failure in the Emergency Department. *Echocardiography*. 2018;35(6):785–91. doi:10.1111/echo.13851
61. Mullens W, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137–55.
62. MacDonald HV, et al. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003231.
63. DiPette DJ, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens*. 2019;21(1):4–15.
64. Pellicori P, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):703–12. doi:10.1002/ejhf.2032
65. Klimas J, Kruzliak P, Rabkin SW. Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment. *Hypertens Res*. 2015;38:447–54.
66. Severino P, et al. Myocardial ischemia and diabetes mellitus: role of oxidative stress in the connection between cardiac metabolism and coronary blood flow. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9489826. doi:10.1155/2019/9489826
67. Aquino NJ, et al. Association of QRS complex fragmentation with QT interval prolongation in patients with ischemic heart disease. *Curr Health Sci J*. 2019;45(4):398–404. doi:10.12865/CHSJ.45.04.08
68. Jayanthi R, Girijasivam SP, Gaur A. Association of blood pressure and BMI with QTc interval in young adults. *Can J Physiol Pharmacol*. doi:10.1139/cjpp-2020-0520

69. Antonis AM, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: the neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(5):290–302. doi:10.1016/j.tcm.2020.04.011
70. Gagan P, Shibba TC, Sanjay K. Rhythm disorders in endocrinology. *Eur J Arrhythm Electrophysiol*. 2021;7(1):12–18. doi:10.17925/EJAE.2021.7.1.12
71. Welten SJGC, van der Heijden AA, Remmelzwaal S, Blom MT, Nijpels G, Rutters F, et al. Prolongation of the QTc interval is associated with an increased risk of cardiovascular diseases: the Hoorn study. *J Electrocardiol*. 2023;80:133–8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2023.06.001
72. Rohatgi KR, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453–62. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.046
73. Al-Akchar M, Siddique MS. Long QT Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
74. Zhou X, et al. Investigating the complex arrhythmic phenotype caused by the gain-of-function mutation KCNQ1-G229D. *Front Physiol*. 2019;10:259.
75. Dehghani-Samani A, Madreseh-Ghahfarokhi S, Dehghani-Samani A. Mutations of voltage-gated ionic channels and risk of severe cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(2):99–110.
76. Alahmadi A, Davies A, Vigo M, Jay C. Can laypeople identify a drug-induced QT interval prolongation? A psychophysical and eye-tracking experiment examining the ability of nonexperts to interpret an ECG. *J Am Med Inform Assoc*. 2019;26(5):404–11.
77. Johnson JCS, Byrne GJA. QT-prolonging agents with risk of torsades de pointes. *Australas Psychiatry*. 2019;27(1):92. doi:10.1177/1039856218794875
78. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *P T*. 2017;42(7):473–7.
79. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59–68.

80. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 1963;15:1155–64.
81. Gussak I, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94:99–102.
82. Tabatabaei P, et al. Assessment of QT and JT intervals in patients with left bundle branch block. *Res Cardiovasc Med.* 2016;5(2):315–28. doi:10.5812/cardiovascmed.31528
83. Zareba W, et al. JT interval: what does this interval mean? *J Electrocardiol.* 2017;50(6):748–51. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.07.019
84. Mascia G, et al. The long-QT syndrome and exercise practice: the never-ending debate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):489–96. doi:10.1111/jce.13410
85. Bilge S, et al. Investigation of the value of T peak to T end and QTc intervals as electrocardiographic arrhythmia susceptibility markers in acute ischemic stroke. *Noro Psikiyatr Ars.* 2020;57(3):171–6. doi:10.29399/npa.24996
86. Özbek S. Tp-Te interval prolongs in hypertension independent of the left ventricular geometry. *J Surg Med.* 2021;5(2):183–7. doi:10.28982/josam.754891
87. Wolf F, et al. Does infection prolong the QT interval? *Intern Med J.* 2020;50(9):1078–84. doi:10.1111/imj.14741
88. Giudicessi JR, et al. Artificial intelligence-enabled assessment of the heart rate corrected QT interval using a mobile electrocardiogram device. *Circulation.* 2021;143(13):1274–86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050231
89. Bilge S, et al. Investigation of the value of T peak to T end and QTc intervals as electrocardiographic arrhythmia susceptibility markers in acute ischemic stroke. *Noro Psikiyatr Ars.* 2020;57(3):171–6. doi:10.29399/npa.24996
90. Berger FA, et al. Development and validation of a tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in clinical practice. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20:171. doi:10.1186/s12911-020-01181-3

91. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Malignant ventricular arrhythmias resulting from drug-induced QTc prolongation: a retrospective study. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):593–600. doi:10.14740/jocmr3470w
92. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. Classification and reporting of potentially proarrhythmic common genetic variation in long QT syndrome genetic testing. *Circulation*. 2018;137(6):619–30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030142
93. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–22. doi:10.1016/j.psych.2017.10.009
94. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
95. Linde C, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2018;20(10):1565. doi:10.1093/europace/euy067
96. Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE, Furukawa T. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther*. 2016;168:23–8.
97. Berger F, et al. Media attention regarding sudden cardiac death associated with domperidone use does not affect in-hospital ECG recording. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(11):1418–24.
98. Palanca-Maresca I, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval among children and adolescents treated with antipsychotic medications: a long-term follow-up in a real-world population. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(1):78–83. doi:10.1097/JCP.0000000000000639
99. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1272–4. doi:10.1093/jac/dkw591

100. Jardin CG, Putney D, Michaud S. Assessment of drug-induced torsade de pointes risk for hospitalized high-risk patients receiving QT-prolonging agents. *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):196–202. doi:10.1177/1060028013512614
101. Heemskerk CPM, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017.
102. Su JB, et al. The association of long-term glycaemic variability versus sustained chronic hyperglycaemia with heart rate-corrected QT interval in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183055. doi:10.1371/journal.pone.0183055
103. Rabkin SW, Cheng XJ. Newer QT correction formulae to correct QT for heart rate changes during exercise. *Am J Med Sci*. 2016;351(2):133–9. doi:10.1016/j.amjms.2015.11.007
104. Rabkin SW, Szefer E, Thompson D. A new QT interval correction formula to adjust for increases in heart rate. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(7):756–66. doi:10.1016/j.jacep.2016.12.005
105. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):122–30. doi:10.15420/aer.2019.8.3
106. Alexander C, Bishop MJ, Gilchrist RJ, Burton FL, Smith GL, Myles RC. Initiation of ventricular arrhythmia in the acquired long QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):465–76. doi:10.1093/cvr/cvac103
107. Zhu W, Bian X, Lv J. From genes to clinical management: a comprehensive review of long QT syndrome pathogenesis and treatment. *Heart Rhythm O2*. 2024;5(8):573–86. doi:10.1016/j.hroo.2024.07.006
108. Baracaldo-Santamaría D, et al. Genetic and molecular aspects of drug-induced QT interval prolongation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8090. doi:10.3390/ijms22158090
109. Tsuji Y, Yamazaki M, Shimojo M, et al. Mechanisms of torsades de pointes: an update. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1363848. doi:10.3389/fcvm.2024.1363848

110. Baumert M, et al. Relation between QT interval variability and cardiac sympathetic activity in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(4):H1412–7.
111. Baumert M, Porta A, Vos MA, Malik M, Couderc JP, Laguna P, et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value. *Europace*. 2016;18(6):925–44. doi:10.1093/europace/euv405
112. Churet M, et al. Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge interpretation in suspected long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(6):896–901. doi:10.1111/jce.13926
113. Hayashi K, et al. Impact of updated diagnostic criteria for long QT syndrome on clinical detection of diseased patients: results from a study of patients carrying gene mutations. *J Am Coll Cardiol EP*. 2016;2(3):279–87.
114. Husa RD. Palpitations. In: Baliga R, Eagle K, editors. *Practical Cardiology*. Cham: Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-030-28328-5_3
115. Palati S, et al. The etiology & management of long QT syndrome. *Int J Med Biomed Stud*. 2018;2(6):7–16. doi:10.32553/ijmbs.v2i6.42
116. Kowlgi GN, et al. Efficacy of intentional permanent atrial pacing in the long-term management of congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):782–9. doi:10.1111/jce.14920
117. Yoshinaga D, et al. Phenotype-based high-throughput classification of long QT syndrome subtypes using human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2019;13(2):394–404. doi:10.1016/j.stemcr.2019.06.007
118. Westphal DS, et al. Reclassification of genetic variants in children with long QT syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):e1300. doi:10.1002/mgg3.1300
119. Aiba T. Recent understanding of clinical sequencing and gene-based risk stratification in inherited primary arrhythmia syndrome. *J Cardiol*. 2019;73(5):335–42. doi:10.1016/j.jjcc.2019.01.009
120. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61(1):51–5.

121. Schwartz PJ, et al. Congenital long QT syndrome: treatment. UpToDate. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-treatment>
122. Varma N, et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHRS/ACC/AHA worldwide practice update for telehealth and arrhythmia monitoring during and after a pandemic. EP Europace. 2021;23(2):313. doi:10.1093/europace/euaa187
123. Goel HV, et al. Comparing a mobile ECG device with Holter monitoring for patients with palpitations in an urgent care setting: a preliminary study. Circulation. 2018;138(Suppl. 1).
124. Ramkumar S, et al. Atrial fibrillation detection using single lead portable electrocardiographic monitoring: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018;8:e024178. doi:10.1136/bmjopen-2018-024178
125. Steinberg JS, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017;22(3):e12447. doi:10.1111/anec.12447
126. Gropler MRF, Dalal AS, Van Hare GF, Silva JNA. Can smartphone wireless ECGs be used to accurately assess ECG intervals in pediatrics? A comparison of mobile health monitoring to standard 12-lead ECG. PLoS One. 2018;13:e0204403. doi:10.1371/journal.pone.0204403
127. Ding M, Qiu C. Atrial fibrillation, cognitive decline, and dementia: an epidemiologic review. Curr Epidemiol Rep. 2018;5:252–61. doi:10.1007/s40471-018-0159-7
128. Chung MK, et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e750–e772. doi:10.1161/CIR.0000000000000748
129. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(1):e1–e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193

130. Saheera S, Krishnamurthy P. Cardiovascular Changes Associated with Hypertensive Heart Disease and Aging. *Cell Transplant.* 2020;29:0963689720920830. doi:10.1177/0963689720920830
131. López-Jaramillo P, et al. Will the new figures from the AHA/ACC guidelines on the definition and treatment of hypertension in Latin America have an impact? *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(1):33–8. doi:10.1016/j.hipert.2019.03.003
132. Welton NJ, et al. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21(29):1–236. doi:10.3310/hta21290
133. Kallioinen N, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens.* 2017;35(3):421–41. doi:10.1097/HJH.0000000000001197
134. Padwal R, et al. Optimizing observer performance of clinic blood pressure measurement: a position statement from the Lancet Commission on Hypertension Group. *J Hypertens.* 2019;37(9):1737–45. doi:10.1097/HJH.0000000000002112
135. Elgendi M, et al. The use of photoplethysmography for assessing hypertension. *NPJ Digit Med.* 2019;2:60. doi:10.1038/s41746-019-0136-7
136. Chan G, et al. Photoplethysmography technology for blood pressure assessment: challenges and recommendations. *J Clin Med.* 2019;8(11):1827. doi:10.3390/jcm8111827
137. Liang Y, Chen Z, Ward R, Elgendi M. Hypertension assessment via ECG and PPG signals: an evaluation using MIMIC database. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(3):65. doi:10.3390/diagnostics8030065
138. Hosanee M, et al. Cuffless single-site photoplethysmography for blood pressure monitoring. *J Clin Med.* 2020;9(3):723. doi:10.3390/jcm9030723
139. Welykholowa K, et al. Multimodal photoplethysmography-based approaches for improved detection of hypertension. *J Clin Med.* 2020;9(4):1203. doi:10.3390/jcm9041203

140. Ni H, et al. Multiscale fine-grained heart rate variability analysis for recognizing the severity of hypertension. *Comput Math Methods Med.* 2019;2019:4936179. doi:10.1155/2019/4936179
141. Koichubekov BK, et al. Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2018;67(3):174–9. doi:10.1016/j.ancard.2018.04.014
142. Liu LR, et al. An arrhythmia classification approach via deep learning using single-lead ECG without QRS wave detection. *Heliyon.* 2024;10(5):e27200. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27200
143. Hinai GA, et al. Deep learning analysis of resting electrocardiograms for the detection of myocardial dysfunction, hypertrophy, and ischaemia: a systematic review. *Eur Heart J Digit Health.* 2021. doi:10.1093/ehjdh/ztab048
144. Mene-Afejuku TO, et al. Clinical and echocardiographic predictors of arrhythmias detected with 24-hour Holter electrocardiography among hypertensive heart failure patients in Nigeria. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017;11:1–8. doi:10.1177/1179546817746632
145. Bafekr Lialestani BF, et al. Circadian rhythm of blood pressure and its related factors in patients with hypertension. *Arterial Hypertension.* 2018;22(1):37–43. doi:10.5603/AH.a2018.0001
146. Yermolenko S, Orlovski V. The dependence of the parameters of daily blood pressure monitoring on body mass index in patients with arterial hypertension. *EurUkr Med J.* 2019;7(3):183–9. doi:10.21272/eumj
147. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:108–14. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024
148. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(10):767–79. doi:10.1016/j.tem.2019.07.008

149. Lei Y, Jin J, Ban H, Du Y. Effects of acupuncture on circadian rhythm of blood pressure in patients with essential hypertension. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2017;37(11):1157–61. doi:10.13703/j.0255-2930.2017.11.005
150. Zeng L, et al. Correlations of circadian rhythm disorder of blood pressure with arrhythmia and target organ damage in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2019;25:7808–12. doi:10.12659/MSM.919328
151. Aleynikova TV. Assessment of heart rate variability and heart rate turbulence parameters in the patients with arterial hypertension of the II degree. *J Pharm Pharmacol*. 2018;6:935–9. doi:10.17265/2328-2150/2018.10.006
152. Ilashchuk T. Changes of circadian rhythmicity of blood pressure in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *J Hypertens*. 2018;36:e253. doi:10.1097/01.hjh.0000549035.65846.94
153. Ilashchuk T. Interrelation of blood pressure circadian profiles and left ventricle geometry type in patients with arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:e253. doi:10.1097/01.hjh.0000549036.65846.4f
154. Redkar V, et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and Holter monitoring simultaneously as a standard care approach to evaluate the risk correlates in hypertensives. *J Hypertens*. 2018;36:e203. doi:10.1097/01.hjh.0000548828.38395.db
155. Mene-Afejuku TO, et al. Prognostic indices among hypertensive heart failure patients in Nigeria: the roles of 24-hour Holter electrocardiography and 6-minute walk test. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:71–9. doi:10.2147/VHRM.S124477
156. Nassir SF. The value of Holter monitoring in the assessment of non-specific symptoms. *J Babylon Univ*. 2018;26(3):1–5. doi:10.29196/jub.v26i3.587
157. Danilevych TD, Ivanov VP. Instrumental markers of frequent symptomatic atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *EP Europace*. 2021;23(Suppl. 3):euab116.007. doi:10.1093/europace/euab116.007
158. Shuper VA, Shuper SV. Holter ECG monitoring and assessment of the heart rate variability in the diagnostics of the thyrotoxic cardiomyopathy with

secondary arterial hypertension. Вісн ВДНЗУ «Укр мед стоматолог акад». 2017;17(1):209–12.

159. Julario R, et al. Evaluation of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiography in hypertensive patients. *J Arrhythm*. 2021;37(1):157–64. doi:10.1002/joa3.12469

160. Yu Y, et al. Value of assessing autonomic nervous function by heart rate variability and heart rate turbulence in hypertensive patients. *Int J Hypertens*. 2018;4067601. doi:10.1155/2018/4067601

161. Chiang L, Ng L. Holter monitoring (ambulatory electrocardiography) defined cardiac arrhythmia among patients presented with palpitation in the primary care setting. *J Fam Med Health Care*. 2017;3(1):12–6. doi:10.11648/j.jfmhc.20170301.13

162. Anys S, et al. Dose response to nadolol in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2021;18(8):1377–83. doi:10.1016/j.hrthm.2021.04.021

163. Bhimani S, Klein J, Aziz PF. Sports participation in patients with congenital long QT syndrome. In: Engel DJ, Phelan DM, editors. *Sports Cardiology*. Cham: Springer; 2021. doi:10.1007/978-3-030-69384-8_11

164. Payne ES, Yukiko AS, Chun-I NM. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1):46–56. doi:10.1097/HCO.0000000000000587

165. Rohatgi RK, et al. Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453–62.

166. Ahn J, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185680. doi:10.1371/journal.pone.0185680

167. Wilde AAM, et al. Clinical aspects of type 3 long-QT syndrome: an international multicenter study. *Circulation*. 2016;134(12):872–82.

168. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.

169. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8258679/>
170. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations... *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:74–82. doi:10.1016/j.arteri.2013.03.002
171. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: consensus document. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235–250.
172. Hypertension and cardiac arrhythmias. Executive summary of a consensus document... / G.H. Lip et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235–250.
173. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314.
174. Kinsara AJ, Abuosa A, Meer A, et al. Diagnostic comparability between daytime and 24-hour ABPM in detecting masked hypertension. *Cureus*. 2020;12(11):e11784. doi:10.7759/cureus.11784
175. Li Y, Wei FF, Thijs L, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as predictors in 8341 untreated people. *Circulation*. 2014;130:466–474.
176. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874–1921. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
177. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management—a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023 Apr;41(4):523–535. doi:10.1097/HJH.0000000000003418

178. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval... *Am J Cardiol.* 1992;70:797–801. doi:10.1016/0002-9149(92)90562-D
179. Wang J, Jiang B, Song L, et al. Correlation between visit-to-visit and short-term blood pressure variability... *J Hum Hypertens.* 2017;31(2):132–137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488611/>
180. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA.* 2019;322(5):409–20. doi:10.1001/jama.2019.9811.
181. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної медичної допомоги “Артеріальна гіпертензія.” Практикуючий лікар. 2013;2:43–51.
182. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar ME. Ambulatory blood pressure monitoring in 2019: Chinese expert consensus statement. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(4):489–96. doi:10.1111/jch.13517
183. Yano Y, Kario K. Prognostic significance of blood pressure variability and home blood pressure monitoring in hypertension. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1172–80. doi:10.1038/s41440-020-0491-4
184. Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J, Elshazly MB, Ahmed HM, Khraishah H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability, coronary atheroma progression, and clinical outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437–43. doi:10.1001/jamacardio.2019.0751
185. Angeli F, Reboldi G, Solano FG, Prosciutto A, Paolini A, Zappa M, et al. Interpretation of ambulatory blood pressure monitoring for risk stratification in hypertensive patients: the 'Ambulatory Does Prediction Valid (ADPV)' approach. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1601. doi:10.3390/diagnostics13091601
186. Kario K. What are the ideal metrics for assessing the quality of long-term stabilized "perfect" 24-h BP control after renal denervation? *Hypertens Res.* 2024;47(10):2644–51. doi:10.1038/s41440-024-01859-5

187. Feng Z, Li Y, Wang C, Tian L, Yao S, Wang M, et al. Combined effect of time in target range and variability of systolic blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with hypertension: a prospective cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024;26(6):714–23. doi:10.1111/jch.14816
188. Gorenk B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. EHRA position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders: endorsed by APHRS and LAHRS. *Europace*. 2018;20(6):895–6. doi:10.1093/europace/euy051
189. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy J. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension blood pressure/hypertension guidelines: comparisons, reflections, and recommendations. *Circulation*. 2022;146(11):868–77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059127.
190. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan M, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; Epub ahead of print.
191. Tselik NE, Yabluchansky MI. The proportion of patients with hypertension in the groups of terms prolonged QTc intervals per day data of ambulatory ECG monitoring in dependence from clinical signs. *J V N Karazin Kharkiv Natl Univ Ser Med*. 2018;(35):66–71. doi:10.26565/2313-6693-2018-35.
192. Zuin M, Tognola C, Maloberti A, et al. Advances in Hypertension Management: Insights from the Latest European Guidelines. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(4):155. doi:10.3390/jcdd12040155.
193. Deng C, Niu J, Xuan L, Zhu W, Dai H, Zhao Z, et al. Association of QTc Interval with Risk of Cardiovascular Diseases and Related Vascular Traits: A Prospective and Longitudinal Analysis. *Glob Heart*. 2020;15(1):13. doi:10.5334/gh.533.
194. Liu P, Wang L, Han D, Sun C, Xue X, Li G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. *Ren Fail*. 2020;42(1):54–65. doi:10.1080/0886022X.2019.1707098.

195. Wang BX. Diagnosis and Management of Hypertensive Heart Disease: Incorporating 2023 European Society of Hypertension and 2024 European Society of Cardiology Guideline Updates. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(2):46. doi:10.3390/jcdd12020046.

196. Клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія». Міністерство охорони здоров'я України. 2024. (без DOI, оформлено як офіційний документ).

197. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):375. doi:10.1186/s12872-021-01946-2.

198. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016;53(5):737–44. doi:10.1007/s00592-016-0864-y.

199. Hong J, Liu WY, Hu X, Jiang FF, Xu ZR, Li F, et al. Association between heart rate-corrected QT interval and severe peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes and foot ulcers. *Endocr Connect.* 2021;10(8):845–51. doi:10.1530/EC-21-0140.

200. Zhang Y, Wang W, Liu X, et al. Effect of serum electrolytes within normal ranges on QTc prolongation: a cross-sectional study in a Chinese rural general population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):175. doi:10.1186/s12872-018-0906-1.

201. Chen Y, Guo X, Sun G, et al. Effect of serum electrolytes within normal ranges on QTc prolongation: a cross-sectional study in a Chinese rural general population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):175. doi:10.1186/s12872-018-0906-1.

202. TeBay C, Hill AP, Windley MJ. Metabolic and electrolyte abnormalities as risk factors in drug-induced long QT syndrome. *Biophys Rev.* 2022;14(1):353–67. doi:10.1007/s12551-022-00929-7.

203. Association of Increased QTc Interval With the Cardiometabolic Risk Profile in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e021868. doi:10.1161/JAHA.121.021868.

204. Li J, Shi X, Liang Y, et al. QT interval prolongation in patients with increased ambulatory blood pressure variability. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(5):838–44. doi:10.1111/jch.13862.

205. Yan L, Jin J, Jiang S, et al. QTc Interval Predicts Disturbed Circadian Blood Pressure Variation. *Open Med (Wars).* 2020;15:139–46. doi:10.1515/med-2020-0021.

206. Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: Risk factors, complications and mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1205475.

207. Целік Н.Є., Макієнко Н.В., Яблучанський М.І. Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018;(2):29–32. Available from: https://issuu.com/promedosvity/docs/_02_2018.

208. Целік Н.Є., Мартиненко О.В., Більченко О.В. Залежність тривалості QT (QTc), від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2020;40:80–9. doi:10.26565/2313-6693-2020-40-10.

209. Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І. Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску залежно від добової питомої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Одеський медичний журнал. 2018;3(167):49–52. Available from: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/issue/view/89>.

210. Minkah DO, Owusu IK, Kokuro C, Osei N, Donkor ES, Owiredo WKBA. Prevalence of increased QTc dispersion among hypertensive patients and its correlation to clinical risk factors: a hospital-based case-control study. *Cureus.* 2024;16(3):e56423. doi:10.7759/cureus.56423

211. Kjeldsen SE, Wachtell K. Consensus document on hypertension and cardiac arrhythmias. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(4):251–2. doi:10.1093/ehjcvp/pvx022
212. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Masked hypertension defined by home blood pressure monitoring is associated with increased cardiovascular risk in patients with diabetes: the J-HOP study. *Hypertens Res*. 2020;43(6):567–75. doi:10.1038/s41440-020-0435-z.
213. Zhong Q, Li L, Wang C, et al. Left ventricular dilation and repolarization abnormalities in hypertensive patients: a cardiac remodeling study. *Cardiol Plus*. 2023;8(1):45–52. doi:10.4103/cardiologyplus.cp-22-008.
214. Yang J, Liu L, Wang Z, et al. Increased left ventricular end-diastolic volume as a predictor of electrical remodeling in hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(8):1576–83. doi:10.1097/HJH.0000000000002813.
215. Patel K, Li X, Xu X, et al. Increasing adiposity and metabolic dysfunction prolong QTc interval and increase risk of ventricular arrhythmias: results from the UK Biobank. *EP Europace*. 2021;23(Suppl 3). doi:10.1093/europace/euab116.109.
216. Yılmaz AS, Çinier G, Çırakoğlu ÖF, Çetin M. Epicardial adipose tissue predicted prolonged QTc interval in patients with arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(3):230–6. doi:10.1080/10641963.2020.1847131.
217. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):669–76. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
218. Sun GZ, Zhou Y, Ye N, et al. Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1656123. doi:10.1155/2019/1656123.
219. Yan L, Jin J, Jiang S, et al. QTc interval predicts disturbed circadian blood pressure variation. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):139–46. doi:10.1515/med-2020-0021.

220. Целік Н.Є., Більченко О.В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал. 2023;25(1):5–10. doi:10.14739/2310-1210.2023.1.262450.

221. Tselik NYe. Predicting the risk of prolongation of the mean daily QTc interval in patients with arterial hypertension. *J Exp Clin Med*. 2025;94(1):9. doi:10.35339/ekm.2025.94.1.tse.

222. Volpe M, Gallo G, Tocci G. Is early and fast blood pressure control important in hypertension management? *Int J Cardiol*. 2018;254:328–32. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.026.

223. Casey DE Jr, Blood AJ, Persell SD, et al. What Constitutes Adequate Control of High Blood Pressure? Current Considerations. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024;8(4):384–95. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2024.06.001.

224. El Mokadem M, Boshra H, Abd el Hady Y, et al. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2020;34:641–7. doi:10.1038/s41371-019-0286-8.

225. Andersson U, Nilsson PM, Kjellgren K, et al. Variability in home blood pressure and its association with renal function and pulse pressure in patients with treated hypertension in primary care. *J Hum Hypertens*. 2024;38(3):212–20. doi:10.1038/s41371-023-00874-2.

226. Jing Z, Wang G, Li Z, et al. Association of blood pressure variability with target organ damage in older patients with essential hypertension. *Chronic Dis Transl Med*. 2023;9(4):320–8. doi:10.1002/cdt3.73.

227. Жадан АВ, Радченко ОВ. Огляд рекомендацій Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів зі шлуночковими аритміями. *Ліки України*. 2023;1(267):31–40.

228. Könemann H, Dagres N, Merino JL, et al. Spotlight on the 2022 ESC guideline management of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death: 10 novel key aspects. *Europace*. 2023;25(5):euad091. doi:10.1093/europace/euad091.

229. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e009204. doi:10.1161/CIRCEP.120.009204.

230. Zuin M, Tognola C, Maloberti A, et al. Advances in Hypertension Management: Insights from the Latest European Guidelines. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(4):155. doi:10.3390/jcdd12040155.

231. Klimas J, Stankovicova T, Kyselovic J, Bacharova L. Prolonged QT interval is associated with blood pressure rather than left ventricular mass in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(7):475–85. doi:10.1080/10641960802443399.

232. Klimas J, Kruzliak P, Rabkin SW. Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment. *Hypertens Res*. 2015;38(7):447–54. doi:10.1038/hr.2015.30.

233. Oikarinen L, Nieminen MS, Toivonen L, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to regression of echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE study. *Am Heart J*. 2003;145(5):919–25. doi:10.1016/S0002-8703(02)94785-X.

234. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Bergfeldt L. Cardiac repolarization and its relation to ventricular geometry and rate during antihypertensive therapy with irbesartan or atenolol: results from the SILVHIA study. *J Hum Hypertens*. 2007;21(12):956–65. doi:10.1038/sj.jhh.1002250.

235. Porthan K, Viitasalo M, Hiltunen TP, et al. Short-term electrophysiological effects of losartan, bisoprolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive men. *Ann Med*. 2009;41(1):29–37. doi:10.1080/07853890802195211.

236. Jeong HS, Lim H, Park HJ, et al. Clinical outcomes between calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in hypertensive patients without established cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2021;11:1783. doi:10.1038/s41598-021-81373-7.

237. Wołek M, Matusiak K, Machoczek P, et al. Corrected QT interval in ECG recordings in patients treated with calcium channel blockers. *Adv Interv Cardiol.* 2023;19(2):171–7. doi:10.5114/aic.2023.129216.

238. King GS, Goyal A, Grigorova Y, et al. Antiarrhythmic Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Updated 2024 Feb 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482322>.

239. Welten SJGC, Elders PJM, Remmelzwaal S, et al. Prolongation of the heart rate-corrected QT interval is associated with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;116(2):69–78. doi:10.1016/j.acvd.2022.11.007.

240. Lipponen JA, Kurl S, Laukkanen JA. Global electrical heterogeneity as a predictor of cardiovascular mortality in men and women. *Europace.* 2018;20(11):1841–8. doi:10.1093/europace/euy113.

241. Tikkanen JT, Kentta T, Porthan K, et al. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population. *Heart Rhythm.* 2022;19(8):1297–1303. doi:10.1016/j.hrthm.2022.04.016.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Tselik N.E., Yabluchansky M.I. The proportion of patients with hypertension in the groups of terms prolonged QTc intervals per day data of ambulatory ECG monitoring in dependence from clinical signs. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2018. No 35. P.66-71. doi.org/10.26565/2313-6693-2018-35.
2. Целік Н.Є., Макієнко Н.В., Яблучанський М.І. Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2018. С.29-32. issuu.com/promedosvity/docs/khmapo_03_2018.
3. Целік Н.Є., Мартиненко О.В., Більченко О.В. Залежність тривалості QT (QTc), від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Вісник Харківського університету ім. В.Н.Каразіна, Серія «Медицина»*. 2020. № 40. С. 80-89. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-10>
4. Целік Н.Є., Більченко О.В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т.25, 1 (136). С. 5-10. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.262450>

5. Tselik N.Ye. Predicting the risk of prolongation of the mean daily QTc interval in patients with arterial hypertension. *The Journal Experimental and Clinical Medicine*. 2025. 94(1). 9. Scopus
<https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.1.tse>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І. Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску залежно від добової питомої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2018. 3 (167). С. 49-52.
journals.onmedu.od.ua/index.php/med/issue/view/89

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Целік Н.Є., Журавка Н.В., Яблучанський М.І.** Частота зустрічаємості типів профілю артеріального тиску в залежності від добової питокої ваги подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали науково - практичної конференції «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією в умовах реформування системи охорони здоров'я».* 26-27 квітня 2018 р. Одеса. <http://journal.odmu.edu.ua>)

2. **Целік Н.Є., Яблучанський М.І.** Залежність добової питокої ваги подовженого інтервалу QTc від середніх показників артеріального та пульсового тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *«Український кардіологічний журнал», 1/2018»: Тези доповідей XIX національного конгресу кардіологів України, 2018 р. / за ред. В.О. Шумаков. К., 2018. С. 154–155.*
<https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/16/ujc%20dod1%2018>

3. **Целік Н.Є.** Ступінь артеріальної гіпертензії та тривалість інтервалу QT у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми сьогодення в медицині, фармації та стоматології», 17 - 18 грудня 2020 р., м. Арад, Румунія. С. 238–243.*
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/>.

4. **Целік Н.Є.** Предиктори подовження інтервалу QT (QTc) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин», 17 березня*

2021 р., Харків. С. 173-175. https://labdiag.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/materialy_konferentsii_17_03_2021_tom_1.pdf.

5. **Целік Н.Є., Більченко О.В.,** Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. *II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219.* <https://eu-conf.com/events/research-work-in-the-system-of-training-teachers-in-technological-fields>.

6. **Целік Н.Є., Більченко О.В.,** Вплив контролю артеріального тиску на тривалість інтервалу QTc в залежності від класів антигіпертензивних препаратів. *III Міжнародна науковопрактична конференція «Intellectual education of students and schoolchildren of the new generation», 22-24 січня 2024 р., Париж, Франція, С. 150-152.* [URL:https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/](https://eu-conf.com/events/intellectual-education-of-students-and-schoolchildren-of-the-new-generation/)

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КНП «Міська поліклініка №24» ХМР
 М.Бабак
 «___» _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією»

2. Ким запропоноване: здобувачем кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Целік Н.Є.

3. Джерело інформації: «Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією /Целік Н.Є., Яблучанський М.І./ Кафедра внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Україна // Науково практичний журнал «Проблеми безперервної медичної освіти та науки», 2018. - № 2 (29).- С.29-32.

4. Установа, в якій здійснено впровадження: КНП «Міська поліклініка №24» ХМР.

Загальна кількість спостереження 87 пацієнтів

5. Термін впровадження: 11.2020 по 03.2021 рік

6. Результати впровадження: Подовжений інтервал QTc являється незалежним предиктором життєзагрожуючих аритмій. Відмічається зв'язок зростання середніх денних та нічних САТ та пульсового АТ із збільшенням питомої ваги подовженого інтервалу QTc, при цьому їхні найбільші значення мають місце в групі з максимальним зростанням подовженого інтервалу QTc. Встановлений зв'язок підкреслює збільшення ризику серцево-судинних ускладнень. Використання отриманих результатів у лікувально-діагностичному процесі сприятиме розширенню та поглибленню знань про можливості холтеровського моніторування ЕКГ з метою діагностики та прогнозування ризиків серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

7. Зауваження, пропозиції: не вносилися

Завідувач амбулаторією №1 ЦПМД

КНП «Харківська міська поліклініка №24» ХМР


 (підпис)

Л.Калініченко

«___» _____ р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міська клінічна лікарня №7» ХМР

Ірина ГОЛОВІНОВА

11. 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: пацієнтам з артеріальною гіпертензією проводити динаміку Ехо-КГ показників: ММЛШ, КДО, УОЛШ, КДР, з метою своєчасного виявлення розвитку подовження середньодобового QTс за АМЕКГ та корекції антигіпертензивної терапії.

Установа-розробник, автори: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, кафедра внутрішньої медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини Целік Н.Є.

Джерело інформації: Целік Н.Є., Більченко О.В., Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219. <https://eu-conf.com/events/research-work-in-the-system-of-training-teachers-in-technological-fields>.

Установа, в якій здійснено впровадження: КНП «Міська клінічна лікарня №7» ХМР, Харківська область, м. Харків, Салтівське шосе, 266.

Дата впровадження: 05.03.2024.

Загальна кількість спостережень: 25.

Ефективність впровадження: контроль запропонованих автором Ехо-КГ показників у пацієнтів з АГ дозволяє достовірно прогнозувати ризик серцево-судинних ускладнень. Збільшення КДО на 1,0 мл достовірно асоційовано зі збільшенням шансу розвитку подовження середньодобового QTс за АМЕКГ.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Медичний директор
КНП «Міська клінічна
лікарня №7» ХМР

Олена ГАМІДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міська поліклініка №18» ХМР

Олена ПОЛУПАН

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: пацієнтам з артеріальною гіпертензією при наявності факторів ризику подовження інтервалу QTс доцільно проведення амбулаторного моніторування ЕКГ з використанням запропонованої автором прогностичної моделі розвитку подовження QTс з метою прогнозування ризиків серцево-судинних ускладнень та оптимізації антигіпертензивної терапії.

Установа-розробник, автори: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, кафедра внутрішньої медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини Целік Н.Є.

Джерело інформації: Фактори подовження інтервалу QTс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією /Целік Н. Є., Більченко О. В.// Кафедра внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Україна// Запорізький медичний журнал. - 2023. - Т.25, №1 (136). – с.5-10_ DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.262450.

Установа, в якій здійснено впровадження: КНП «Міська поліклініка №18» ХМР, Харківська область, м. Харків, вул. Миру, 11.

Дата впровадження: 08.04.2024 рік.

Загальна кількість спостережень: 30

Ефективність впровадження: розроблена модель дасть змогу своєчасно проводити холтерівське моніторування ЕКГ пацієнтам з артеріальною гіпертензією із груп ризику розвитку подовження середньодобового інтервалу QTс та коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення таких хворих. Прогностична модель має високу чутливість (на рівні 88,9 %) та специфічність (на рівні 70,6 %).

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Завідувачка ЦПМД

(підпис)

Наталія РАФАЛЬСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор ХКЛ ЗТ №1 філії «Центр охорони здоров'я публічного акціонерного товариства «Українська залізниця»



к.мед.н. Катерина ПОПОВА

_____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: пацієнтам з артеріальною гіпертензією проводити динаміку Ехо-КГ показників: ММЛШ, КДО, УОЛШ, КДР, з метою своєчасного виявлення розвитку подовження середньодобового QTс за АМЕКГ та корекції антигіпертензивної терапії.

Установа-розробник, автори: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна кафедра внутрішньої медицини, професор, д.мед.н. Більченко О.В., асистент кафедри внутрішньої медицини Целік Н.Є..

Джерело інформації: Целік Н.Є., Більченко О.В., Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219. <https://eu-conf.com/events/research-work-in-the-system-of-training-teachers-in-technological-fields>.

Установа, в якій здійснено провадження: Центр інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії стаціонару ХКЛ ЗТ №1 філії «Центр охорони здоров'я публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», Харківська область, м. Харків, провулок Ігоря Остаповича, 5.

Дата впровадження: 02.10.2024 -15.01.2025 рік

Загальна кількість спостережень: 47.

Ефективність впровадження: контроль запропонованих автором Ехо-КГ показників у пацієнтів з АГ дозволяє достовірно прогнозувати ризик серцево-судинних ускладнень. Збільшення КДО на 1,0 мл достовірно асоційовано зі збільшенням шансу розвитку подовження середньодобового QTс за АМЕКГ.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач Центру ІКРТ

Ігор КРАЙЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря

ХКЛ Укрзалізниця Філії

«Центр охорони здоров'я»

Харківського національного авіаційного

університету «Українська залізниця»

І.А.Фурса

20 18 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Застосування визначення тривалості інтервалу (QTc за даними добового моніторування ЕКГ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією»
2. **Ким запропоноване:** здобувачем кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Целік Н.Є.
3. **Джерело інформації:** DISTRIBUTION OF QT DURATION ACCORDING TO AMBULATORY ECG MONITORING DATA IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DEPENDING ON CLINICAL MANIFESTATIONS / Tselik N.E., Shmidt O.Y., Martinenko O.V., Yabluchanskyi M.I. //V.N.Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine// Journal of V. N. Karazin' KhNU, Series «Medicine». -2017 - Issue 33- P. 34-39.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** ХКЛ ЗТ № 1 Філії ЦОЗ ПАТ «Укрзалізниця»
5. **Термін впровадження:** 2018 рік
6. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Целік Н.Є. у науково-педагогічному та лікувально-діагностичному процесах сприятиме розширенню та поглибленню знань про можливості додаткових методів діагностики та прогнозування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися

Зав. кафедрою
внутрішньої медицини
д.м.н., професор
Тихонова Т.М.

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
АнтоніанТЕЛЕЙМОНОВ

« _____ » 20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукової роботи Целік Н. Є., асистента кафедри внутрішньої медицини медичного факультету

«Оптимізація ведення та покращення прогнозу у хворих на артеріальну гіпертензію на підставі вивчення електрофізіологічних процесів шлуночків серця »

Пропозиція для впровадження: пацієнтам з артеріальною гіпертензією при наявності факторів ризику подовження інтервалу QTc проводити амбулаторне моніторування ЕКГ з використанням запропонованої автором прогностичної моделі розвитку подовження QTc та динаміку Ехо-КГ з метою прогнозування ризиків серцево-судинних ускладнень, оптимізації та корекції антигіпертензивної терапії.

Установа-розробник, автори: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, кафедра внутрішньої медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини Целік Наталя Євгенівна.

Джерело інформації:

Целік Н. Є., Більченко О.В., Зв'язок електрофізіологічних процесів шлуночків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. II Міжнародна науковопрактична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219.

Целік Н. Є., Більченко О.В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т.25, №1 (136). – с.5-10. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.262450.

Целік Н. Є.; Більченко, О.В. Вплив середніх показників артеріального тиску та пульсу на добову питому вагу подовженого інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Науково практичний журнал «Проблеми безперервної медичної освіти та науки»* 2018, 2 (29), 29–32.

Впроваджено: у педагогічний процес для студентів 5 курсу «Внутрішня медицина», 6 курсу «Внутрішня медицина» впродовж 2023/2024 навчального року.

Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів і розширюють уявлення про можливості амбулаторного моніторування ЕКГ та добового моніторування артеріального тиску та значимість цих методів обстеження та інтервалу QTc у прогнозуванні ризиків серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та своєчасної корекції та оптимізації антигіпертензивної терапії.

Зауваження, пропозиції: не вносилися

Декан медичного факультету,
доктор медичних наук, професор



Тетяна ЛЯДОВА

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна
доктор медичних наук, професор



Тетяна ТИХОНОВА

Пропозиція для впровадження: матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів і розширюють уявлення про можливості амбулаторного моніторування ЕКГ та добового моніторування артеріального тиску та значимість цих методів обстеження та інтервалу QTc у прогнозуванні ризиків серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та своєчасної корекції та оптимізації антигіпертензивної терапії.

Установлено розробники, автори: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, кафедра внутрішньої медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини Целік Наталія Стіванівна.

Джерело інформації:

Целік Н.С., Більченко О.В. Вплив електрофізіологічних процесів під час моніторингу пацієнтів з артеріальною гіпертензією з морфофункціональними показниками кровообігу серця. // Міжнародна науково-практична конференція «Research work in the system of training teachers in technological fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, С. 218-219.

Целік Н.С., Більченко О.В. Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Закарпатський медичний журнал, 2023, Т. 72, № 1, С. 5-14. DOI: 10.15392/392110-1210/2023.1.5-14.

Целік Н.С., Більченко О.В. Вплив середніх показників артеріального тиску на зміни в добовому потоку візгу подовження інтервалу QTc у

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:45:12 23.05.2025

Назва файлу з підписом: Tselik_diss.pdf.xml
Розмір файлу з підписом: 16.1 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Tselik_diss.pdf
Розмір файлу без підпису: 3.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЦЕЛІК НАТАЛЯ ЄВГЕНІВНА
П.І.Б.: ЦЕЛІК НАТАЛЯ ЄВГЕНІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2555601028
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:45:11 23.05.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000DD51790172414506
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в окремих файлах (XAdES detached)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00