

*На правах рукописи*

**ГУБАРЕВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ХРОНИЧЕСКАЯ  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ,  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
СЕРДЦА И ФОРМИРОВАНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ**

14.01.05 - Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Самара 2016

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Крюков Николай Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бартош Леонид Федорович** - доктор медицинских наук, профессор; государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии.

**Либис Роман Аронович** - доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии.

**Максимов Николай Иванович** - доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «12» апреля 2017 года в 11-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2015/>).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**С.А. Бабанов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одной из значимых медико-социальных проблем. К 2025 году прогнозируется увеличение числа больных АГ более чем в 1,5 раза и составит 1,5 млрд. больных в мире [Kearney P.M et al. 2005; Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеева В.С., 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2011; Бойцов С.А. и соавт., 2014; Чазова И.Е., 2014; ВОЗ, 2015].

Известно, что артериальная гипертония ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [Фомин И.В. и соавт., 2006, Белоусов Ю.Б. и соавт., 2008, Мареев В.Ю. и соавт., 2013]. Распространенность ХСН растет в среднем на 1,2 человека на 1000 в год. В возрастной группе мужчин от 40 до 59 лет заболеваемость хронической сердечной недостаточностью более высокая в сравнении с другими возрастными группами [Фомин И.В. и соавт., 2010; Беленков Ю.Н. и соавт., 2011; McMurray J.J. et al., 2012]. По существующим прогнозам к 2020 году около 80% пациентов с ХСН будут иметь сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Все это позволяет говорить о ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, как о неинфекционной эпидемии XXI века [Desai A., Fang J.C., 2008; Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., 2013; Мареев В.Ю. и соавт., 2013, Чазова И.Е., 2014; Конради А.О., 2015].

Традиционно изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) считается ведущим механизмом развития ХСН при артериальной гипертонии. Гипертрофия ЛЖ рассматривается как основной механизм нарушения диастолической функции сердца и определяет прогноз заболевания, являясь независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [Хозяинова Н.Ю., Царева В.М., 2005; Lam C.S.et al., 2008; Терещенко С.Н., Жиров И.В., 2009; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2011; Либис Р.А., Душина А.Г., Олейник Е.А., 2013].

Однако в настоящее время активно обсуждаются и другие патогенетические концепции развития АГ и хронической сердечной недостаточности: проблема жесткой периферии, ремоделирование сосудов, сопровождающееся увеличением пред- и постнагрузки и одновременным «включением» почечного звена патогенеза, гиперактивация нейрогормональных систем и др. Многочисленные научные работы, которые посвящены изучению вопросов этиологии и патогенеза АГ, до настоящего

времени не разъясняют вопросы ее развития, стабилизации и прогноза [De Keulenaer G.W., Brutsaert D.L., 2007; Крюков Н.Н. и соавт., 2007; Desai A., Fang J.C., 2008; Komajda M., Lam C.S., 2014; Januszewicz W. et al., 2014].

### **Степень разработанности темы**

Основная задача исследователей последнего десятилетия - поиск универсальных и доступных для скрининга лабораторных и инструментальных предикторов ХСН у пациентов с АГ без клинических признаков сердечной недостаточности [Ситникова М.Ю. и соавт., 2008; Костоева А.У. и соавт., 2009; Терещенко С.Н., Жиров И.В., 2009; Asferg C. et al., 2010; Grassi G. et al., 2012; Volpe M. et al., 2012; Суркова Е.А. и соавт., 2016]. Системе натрийуретических пептидов (НУП) отводят важную роль в регуляции функционально-структурного состояния сердечно-сосудистой системы и определении сердечно-сосудистого риска. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (NT-proBNP), являясь маркерами миокардиального стресса (МС), рекомендованы ESC и РКО для скрининга пациентов с ХСН [McMurray J.J. et al., 2012; Мареев В.Ю. и соавт., 2013]. НУП обладают антифиброзными, антигипертрофическими, противовоспалительными эффектами, патофизиологическая роль которых в становлении АГ и ХСН до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [Braunwald E., 2008; Wang T.J. et al., 2012; van Veldhuisen J. et al., 2013; Holditch S.J. et al., 2015; Wei Hu et al., 2015; Kobalava, Z., 2016].

Изучение патофизиологии и патогенеза изменения структуры и геометрии ЛЖ сердца в ряде исследований позволило ученым сделать предположение, что при концентрическом ремоделировании ЛЖ, в отличие от концентрической гипертрофии, происходит недогрузка объемом, возможно из-за натрийуреза от давления. В ответ на недогрузку объемом не происходит явной гипертрофии ЛЖ. В современной литературе эти факторы описаны как «маркеры миокардиального стресса», некоторые авторы обозначают их как «факторы разгрузки» [Kragelund C., Omland T., 2006; Iwanaga Y. et al., 2006; Braunwald E., 2008]. В настоящее время учеными обсуждаются результаты эхокардиографических исследований пациентов с АГ, согласно которым прогрессирование ХСН у них сопровождается ухудшением продольной деформации, радиальными и окружностными нарушениями систолической функции левого желудочка [Фатенков В.Н., 2009; Lang R.M. et al., 2012; Ватутин Н.Т. и соавт., 2015].

В действительности, механизм развития ХСН при АГ может быть более сложным, поэтому появление новых подходов к оценке функционального состояния миокарда может помочь в ранней диагностике и профилактике систолической и диастолической дисфункции сердца при АГ. Вышеизложенное послужило основанием для проведения нами настоящего исследования и определило его цель и задачи.

**Цель исследования:** оптимизация неинвазивной диагностики структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертонией для повышения эффективности профилактики ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить плазменный уровень натрийуретических пептидов и альдостерона у пациентов с артериальной гипертонией при изолированном течении и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.

2. Выявить особенности центральной и церебральной гемодинамики у больных при изолированном течении артериальной гипертонии и АГ с ХСН.

3. Изучить взаимосвязь NT-proBNP, альдостерона, параметров центральной и церебральной гемодинамики и показателей суточного мониторирования артериального давления у изучаемых групп пациентов.

4. Определить связь вариабельности сердечного ритма и НУП, альдостерона, параметров центральной и церебральной гемодинамики, показателей суточного мониторирования артериального давления при изолированном течении артериальной гипертонии и в сочетании с ХСН.

5. Разработать способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертонией с учетом выявленных лабораторных и гемодинамических предикторов.

6. Изучить работу модели у пациентов с артериальной гипертонией.

#### **Научная новизна исследования**

В ходе исследования были существенно расширены представления о патогенезе, предикторах стабилизации артериальной гипертонии, ремоделирования сердца и развития диастолической дисфункции.

Получены новые научные данные, свидетельствующие о персонифицирующей роли NT-proBNP в патогенезе артериальной гипертонии: впервые доказано, что уменьшение плазменного уровня натрийуретических пептидов у больных с изолированным течением

артериальной гипертонии ассоциировано со стабилизацией и увеличением степени АГ, изменением суточного профиля артериального давления, развитием поражения органов-мишеней; у пациентов с артериальной гипертонией и ассоциированным клиническим состоянием - хронической сердечной недостаточностью, наоборот, высокие значения НУП сопряжены с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью, ассоциируются с увеличением функционального класса и более тяжелым течением ХСН, со снижением инотропной функции сердца, низкой физической толерантностью, ремоделированием сердца и сосудов.

Впервые разработан способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса с помощью определения NT-proBNP, индекса площади САД и суточного индекса САД (Патент РФ на изобретение № 2561296).

Доказана взаимосвязь NT-proBNP и параметров, характеризующих структурное и функциональное ремоделирование ЛЖ и артериальных сосудов, которая позволяет рассматривать NT-proBNP в качестве маркера бессимптомной дисфункции миокарда ЛЖ и артериальных сосудов при АГ, стратифицирующего риск ССО.

Предложены новые маркеры ремоделирования и нарушения функции левого желудочка у больных АГ, расширяющие возможности ранней диагностики ХСН с СФВ (HFpEF) и «средне-сниженной» ФВ ЛЖ (HFmrEF) – МСсист/иКСО, ФУСВ.

Впервые разработан способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Патент РФ на изобретение № 2564087) и программа прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014619719).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основе многофакторного анализа с учетом не изученных ранее факторов риска развития артериальной гипертонии и ремоделирования миокарда создана теоретическая основа, открывающая широкие перспективы для разработки инновационных подходов к ранней клинической диагностике, лечению и профилактике ХСН, в частности с ХСН - СФВ ЛЖ (HFpEF) и ХСН - «средне-сниженной» ФВ ЛЖ (HFmrEF).

Результаты проведенного нами исследования обосновывают необходимость комплексного обследования больных с артериальной гипертонией с использованием методов иммуноферментного, ультразвукового, доплеровского исследования в сочетании с мониторингом артериального давления (СМАД) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) для объективизации структурно-функциональных изменений и стратификации группы повышенного риска развития осложнений АГ.

Доказана необходимость определения NT-proBNP, расчета миокардиального стресса, фракции укорочения средних слоев миокарда (ФУСВ), соотношения МСсист/иКСО, диаметра ОСА у больных с АГ для стратификации по риску развития ХСН, ССО и оптимизации терапевтических подходов.

Предлагаемый автором способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Патент РФ на изобретение № 2564087) обосновывает новые критерии прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка.

Программа ЭВМ для прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014619719) может быть использована в практической работе врачей многих специальностей, в первую очередь, врачей общей практики и кардиологов с целью коррекции терапии, профилактики развития симптомной хронической сердечной недостаточности.

Разработанный способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса с помощью определения NT-proBNP, индекса площади САД и суточного индекса САД (Патент РФ на изобретение № 2561296) обосновывает новые критерии назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией.

### **Методология и методы исследования**

Планирование научной работы проводилось на основании общих гносеологических принципов, которые подразумевают проведение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического. Теоретический этап исследования заключался в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих предположение, что в стабилизации

артериальной гипертонии и формировании типов ремоделирования миокарда вносят вклад «маркеры разгрузки»: в ответ на недогрузку объемом не происходит явной гипертрофии ЛЖ и последующего развития диастолической дисфункции. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. В ходе эмпирического этапа проводили медицинское обследование пациентов, включающее специальные методы исследования (определение уровня натрийуретических пептидов, альдостерона, расчет миокардиального стресса, индекса объема, фракции укорочения средних волокон миокарда, исследование variability сердечного ритма и суточного профиля АД и др.), пациенты распределялись на группы, проводилось проспективное исследование больных.

NT-proBNP определяли с помощью наборов «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл. Альдостерон определяли методом ИФА с помощью наборов реактивов EIA-4128 «DRG» (Германия). Содержание альдостерона выражали в пг/мл.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) на аппарате Combison 410 плюс (Австрия) из стандартных доступов с использованием М-, В-режимов, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) определяли по формуле ASE:  $ММЛЖ = 0,8 + [1,04 \times (КДР + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] + 0,6$  грамм, где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см; ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см; КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см. Вычисляли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) – как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Относительная толщина задней стенки левого желудочка (индекс относительной толщины (ИОТ)) вычислялась по формуле:  $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$ .

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при  $ИММЛЖ > 115$  г/м<sup>2</sup>. Рассчитывали относительную толщину его стенок (ИОТ) по формуле:  $ИОТ = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДР$ . Пациенты с нормальной ИММЛЖ и  $ИОТ < 0,42$  были отнесены в группу с нормальной геометрией ЛЖ; пациенты с нормальной величиной ИММЛЖ и  $ИОТ > 0,42$  составили группу с концентрическим ремоделированием ЛЖ; пациенты с наличием ГЛЖ и



величиной  $ИОТ \leq 0,42$  – группу с эксцентрической ГЛЖ; пациенты с наличием ГЛЖ и величиной  $ИОТ > 0,42$  – группу с концентрической ГЛЖ.

Дополнительно рассчитывали следующие показатели: индекс нагрузки объемом (ИО, мл/г):  $ИО = КДО/ММЛЖ$ ; миокардиальный стресс ЛЖ (МС, г/см<sup>2</sup>):  $МС = 0,334 \times Д(КР)/ТЗСЛЖ(1 + ТЗСЛЖ/КР)$ , где МС – миокардиальный стресс в систолу или диастолу; Д – систолическое или диастолическое давление; КР – внутренний размер ЛЖ в систолу или в конце диастолы; ТЗСЛЖ – толщина миокарда задней стенки ЛЖ (независимо от нарушений локальной сократимости); показатель, связывающий сократительную функцию и геометрию ЛЖ -  $МС_{сист}/иКСО$ , где  $МС_{сист}$  - миокардиальный стресс в систолу,  $иКСО$  – индекс конечно-систолического объема. Рассчитывали фракцию укорочения средних волокон (ФУСВ, %) с использованием математической модели, включающей конечно-систолический (КСР), конечно-диастолический размеры (КДР) и толщину стенок ЛЖ:  $ФУСВ = ([КДР + ТМЖП_{д/2} + ТЗС_{д/2}] - [КСР + \text{внутренняя оболочка}]) / (КДР + ТМЖП_{д/2} + ТЗС_{д/2}) \times 100\%$ , где внутренняя «оболочка» =  $[(КДР + ТМЖП_{д/2} + ТЗС_{д/2})^3 - КДР^3 + КСР^3]^{1/3} - КСР$ .

Исследование магистральных артерий головы проводили общепринятым методом ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате Philips серии EN Visor (Нидерланды) с использованием линейного датчика 7 МГц.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МнСДП «BPLab» (Нижний Новгород). Используемый прибор прошел тестирование по протоколу ESH 2001 и рекомендован европейскими экспертами.

Вариабельность ритма сердца (ВРСР) оценивали, используя методы анализа во временной и частотной области, при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) с использованием мониторинговой системы КР-01 фирмы «КАРДИАН» (Республика Беларусь).

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7,0. С помощью статистического пакета SPSS 11.5 и Statistica 7.0 выполняли анализ данных. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. С помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса проводили сравнения количественных показателей в нескольких группах. Сравнения двух групп проводили по U-критерию Манна-Уитни-Вилкоксона. С помощью корреляционного анализа

Пирсона и Спирмена исследовали взаимосвязи признаков. Методы логистической регрессии применяли для прогнозирования событий. Модели строили как для отдельно взятых показателей (одномерные модели), так и для групп переменных (многомерные модели). Определяли уровень значимости отдельных предикторов, вошедших в итоговую модель. оценивали качество модели с помощью ROC – анализа и по расчету операционных характеристик теста.

Критическим значением уровня значимости принимали  $p=0,05$ .

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Определение натрийуретических пептидов у пациентов с артериальной гипертонией персонифицирует диагностику заболевания и прогноз ССО.

2. Натрийуретические пептиды участвуют в формировании суточного ритма артериального давления, и их уровень зависит не только от степени артериальной гипертонии, но и нагрузки давлением.

3. Соотношение МСсист/иКСО у пациентов с артериальной гипертонией отражает гемодинамическую нагрузку на миокард, тип ремоделирования ЛЖ, риск развития хронической сердечной недостаточности и сопряжено с длительностью и степенью АГ, уровнем альдостерона и натрийуретических пептидов.

4. Особенности церебральной гемодинамики пациентов с артериальной гипертонией характеризуются увеличением диаметра и ригидности артерий экстракраниального отдела брахиоцефального ствола (ОСА и ВСА), уменьшением линейного кровотока, увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в динамике от АГ к ХСН и подтверждают общность сердечно-сосудистого континуума при АГ.

5. Вариабельность ритма сердца у больных с АГ неоднородна и обусловлена различным вкладом вегетативной и нейрогуморальной регуляции в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ и риска развития ХСН.

6. Разработанные в ходе исследования математическая модель определения диастолического миокардиального стресса и способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, реализованный в виде программы ЭВМ, оптимизируют неинвазивную диагностику ХСН и могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев развития диастолической дисфункции ЛЖ.

## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа, с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д.м.н., профессор В.В. Симерзин, члены комиссии - д.м.н., профессор М.И. Панина, д.м.н., профессор В.И. Купаев, к.м.н., доцент А.В. Германов) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны, получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах выполненного исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Материалы диссертации представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2009, Москва 2011, Санкт-Петербург 2013, Казань 2014, Москва 2015, Екатеринбург 2016), III съезде кардиологов Приволжского федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы (Самара 2010), Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара 2011, 2014), II Евразийском конгрессе кардиологов (Минск 2011), X Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от А.Л. Мясникова до наших дней» (Москва 2014), научно – практической конференции «Современные методы диагностики и лечения сердечно – сосудистых заболеваний» (Самара 2014), III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург 2015), Региональном научном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (Самара 2015), HEART FAILURE 2015 (Sevilla 2015), HEART FAILURE 2016 (Florence 2016), XII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от А.Л. Мясникова до наших дней» (Москва 2016), XXVI Межрегиональной научно-практической конференции РГМОТ «135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина» (Самара 2016).

Апробация диссертации проведена 3 марта 2016 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней, кафедры факультетской терапии, кафедры терапии ИПО, кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №15 от 03.03.2016 г.).

### **Личный вклад автора**

Автором определены цели и задачи диссертационного исследования, проведен тщательный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработана методология и детально проработаны этапы исследования. Анализировалась медицинская документация кардиологического отделения и Центра артериальной гипертензии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД», проводилось клиническое и проспективное исследование больных. Выполнен подробный статистический анализ полученных данных. Автором разработан способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью и способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией на основании оценки диастолического миокардиального стресса, программа прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Сформулированы достоверно обоснованные выводы и практические рекомендации.

### **Внедрение полученных данных**

Определение миокардиального стресса, расчет вероятности диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с АГ и программа прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД».

Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в лекционный курс транспортной медицины на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

### **Соответствие заявленной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология. Исследование выполнено в рамках комплексной научной темы кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Современные аспекты выявления, диагностики, лечения и профилактики первичной, вторичной артериальной гипертензии и ассоциированных состояний». Номер государственной регистрации темы - 012.012.63.184.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 14 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 патента, 1 компьютерная программа, 1 монография.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами, 34 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, заключения, списка условных обозначений и списка литературы. Библиографический указатель включает 372 источников, из них 107 – отечественных и 265 – иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика обследованных больных**

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с АГ, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования предполагал наличие двух этапов:

I этап: исследованы 550 мужчин, поступивших в Центр артериальной гипертонии и кардиологическое отделение НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО «РЖД» в период с октября 2007 по декабрь 2013 года. В исследование были включены 420 пациентов. По результатам клинического обследования, проведенного в соответствии с Национальными и Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ и ХСН [McMurray J.J. et al., 2012; Мареев В.Ю. и соавт., 2013; ESH/ESC, РКО, 2013], пациенты были распределены на группы:

1 группа - пациенты с АГ без ХСН (n=180).

2 группа - пациенты с АГ с ХСН (n=86).

3 группа - пациенты с ХСН без АГ (n = 74).

В группу контроля включили сопоставимых по возрасту практически здоровых мужчин с нормальным артериальным давлением, без ХСН (n = 80).

II этап: из пациентов первой и второй групп (60 человек) мы сформировали подгруппы по 25% и 75% процентилям (первая и третья тертили) уровня НУП (NT-proBNP) и сравнили результаты ЭхоКГ, ДС БЦС, ВРС в этих подгруппах исходно и через 24 месяца наблюдения.

Критериями включения в исследование являлись: наличие артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности 1 стадии, ХСН I, II функционального класса (ФК) по NYHA, согласие пациента на участие в исследовании.

Причины ХСН у пациентов 2 группы: АГ – 86 чел. (100%) – гипертоническая болезнь. Причины ХСН у пациентов 3 группы: ИБС – 74 чел. (100%): перенесенный (без зубца Q) инфаркт миокарда, стабильная стенокардия (верифицированная коронароангиографией).

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 лет и старше 60 лет; симптоматическая (вторичная) артериальная гипертензия; перенесенный Q инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиоваскулярные вмешательства в предшествующие обследованию три месяца; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные); ХСН II-III стадии, ХСН III и IV ФК; заболевания щитовидной железы; цирроз печени; хроническая болезнь почек 3-5 стадии; ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>; сахарный диабет.

Применяемые пациентами препараты в терапии АГ: ингибиторы АПФ 77% (периндоприл); сартаны 10% (лозартан, валсартан);  $\beta$ -адреноблокаторы 65% (небиволол). Применяемые пациентами препараты в терапии ХСН: ингибиторы АПФ 87% (периндоприл); сартаны - 10% (лозартан, валсартан);  $\beta$ -адреноблокаторы - 68% (небиволол).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Роль натрийуретических пептидов в развитии АГ является патогенетически сложной и дискутируется в научной литературе. Результаты исследования Inter99, указывают, что относительный недостаток натрийуретических пептидов, в результате которого уменьшается вазодилатация и натрийурез, может быть вовлечен в патогенез артериальной гипертензии [Seven E. et al., 2015].

Результаты нашего исследования показали, что плазменный уровень NT-proBNP был наибольший у пациентов 3 группы (рисунок 1) в сравнении с контролем ( $p=0,046$ ), группой 1 ( $p=0,037$ ) и группой 2 ( $p=0,046$ ). Межгрупповое сравнение плазменного уровня NT-proBNP пациентов 1 и 2 групп ( $p=0,615$ ) и с контрольной группой ( $p=0,351$ ) не выявило различий.

Длительность АГ не влияла на плазменный уровень NT-proBNP ( $r=0,186$ ;  $p=0,537$ ). Корреляционный анализ данных выявил тенденцию к

взаимосвязи NT-proBNP с длительностью ХСН ( $r=0,287$ ;  $p=0,037$ ) и слабую взаимосвязь с функциональным классом ХСН ( $r=0,304$ ;  $p=0,027$ ).

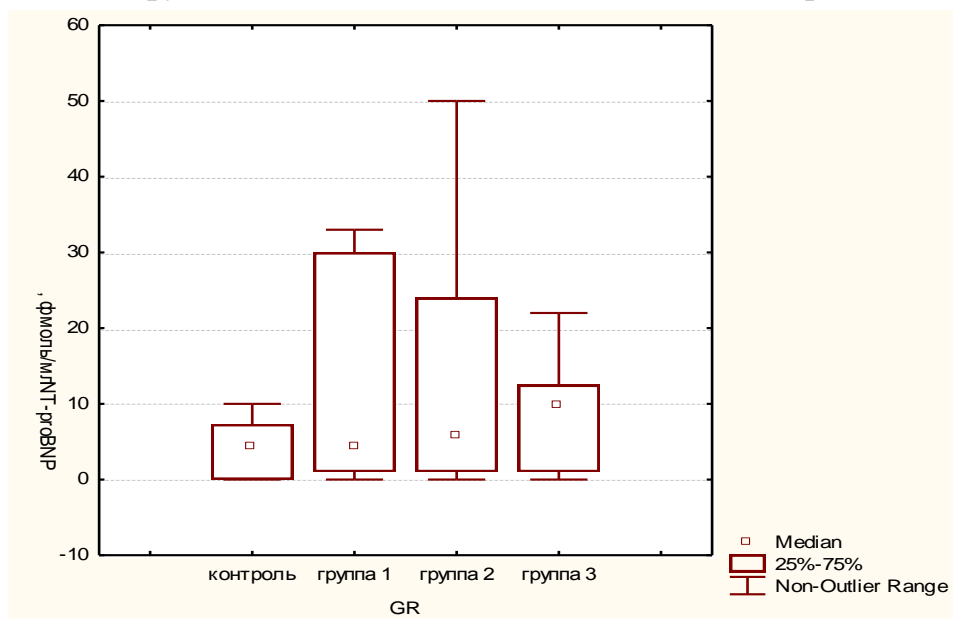


Рисунок 1. NT-proBNP изучаемых групп

Мы изучили особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени АГ, сравнив лабораторные показатели NT-proBNP пациентов с одноименной степенью АГ в группах 1 и 2.

Нами установлено (таблица 1), что в группе пациентов с АГ (1 группа) плазменный уровень NT-proBNP был статистически значимо ниже у пациентов со 2 и 3 степенью артериальной гипертензии в сравнении с пациентами с 1 степенью АГ ( $p<0,05$ ). В группе больных с АГ и ХСН (2 группа) такой закономерности не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

Таблица 1. Плазменный уровень NT-proBNP (фмоль/мл) в зависимости от степени АГ

Степень АГ	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p1-2
1 степень	30,00 (4,50; 35,60)* n=61	2,75 (0,00; 27,75) n=22	0,003
2 степень	1,75 (0,50; 5,50)* n=65	4,50 (1,00; 21,00) n=34	0,034
3 степень	3,20 (0,00; 5,00)* n=54	9,20 (4,7; 34,02) n=30	0,044

Примечание: \* - статистически значимые различия с 1 степенью АГ

Анализ уровня NT-proBNP пациентов с одноименной степенью АГ в первой и второй группе показал, что NT-proBNP выше у пациентов с 1 степенью АГ в первой группе, в сравнении с пациентами с одноименной

степенью во второй группе, и статистически значимо ниже у пациентов со 2 и 3 степенью АГ в первой группе, в сравнении с пациентами с одноименной степенью во второй группе (таблица 1).

Корреляционный анализ данных в группе 1 показал статистически значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и степени артериальной гипертонии ( $r=-0,624$ ;  $p=0,023$ ). В группе 2 такая взаимосвязь не установлена ( $r=0,151$ ;  $p=0,294$ ). NT-proBNP в группе 2 был взаимосвязан с функциональным классом ХСН ( $r=0,215$ ;  $p=0,049$ ).

Нами был проведен анализ диагностической ценности изменения уровня NT-proBNP в диагностике АГ 1 степени относительно АГ 2-3 степени у пациентов с АГ без ХСН. При точке разделения 3,85 фмоль/мл (cut off) чувствительность - 83%. специфичность - 71%. ROC - area under curve = 0,81. Качество модели - очень хорошее. Для предсказания увеличения функционального класса ХСН у пациентов с АГ и ХСН проведен анализ диагностической ценности определения NT-proBNP. При точке разделения 3,4 фмоль/мл (cut off) - специфичность 71%, чувствительность - 76%. ROC - area under curve = 0,74. Качество модели - очень хорошее.

Результаты нашего исследования согласуются с данными P. Belluardo, который в 2006 году оспорил общее мнение, доказав в исследовании, что выработка НУП уменьшается на ранних стадиях АГ [Belluardo P. et al., 2006]. S. Mangiafico в своей работе также указывает на то, что у пациентов с дебютом АГ возможно снижение активности НУП, которое способствует прогрессированию заболевания [Mangiafico S. et al., 2013]. S.J. Holditch считает, что снижение уровня НУП у пациентов с АГ ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска у этой категории больных [Holditch S.J. et al., 2015].

Активация системы НУП при 1 степени артериальной гипертонии связана с повышением активности РААС и САС, между которыми существуют антагонистические отношения и эффекты стимуляции. Результаты нашего исследования показали (таблица 2), что у пациентов с артериальной гипертонией (1 группа) снижен RMSSD в сравнении с пациентами с АГ и ХСН (2 группа ( $p=0,036$ )). Среднесуточные SDNN ( $p=0,011$ ) и SDNNidx ( $p=0,032$ ), SDNN день ( $p=0,005$ ), SDANN день ( $p=0,003$ ), SDNN ночь ( $p=0,047$ ) снижены во 2 группе в сравнении с контролем. У пациентов с АГ отмечалась тенденция к снижению параметров временного анализа ВСР в сравнении с контролем и пациентами 2 группы ( $p>0,05$ ). Выявлена статистически значимая взаимосвязь SDNN и



длительности АГ ( $r=-0,576$ ;  $p=0,007$ ), длительности ХСН ( $r=-0,736$ ;  $p=0,002$ ), ФК ХСН ( $r=-0,437$ ;  $p=0,047$ ).

Таблица 2. ВСР пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p0-1	p0-2	p1-2
SDNN, мс	212,33±12,67	107,50±26,50	120,80±9,24	0,08	0,01	0,77
RMSSD, мс	42,67±4,26	28,50±5,50	64,13±16,05	0,08	0,91	0,04
SDNNidx, мс	85,67±3,38	48,50±1,50	54,14±6,12	0,09	0,03	0,63
VLF, мс <sup>2</sup>	7087,33±673,67	1878,00±26,43	3725,53±752,52	0,02	0,05	0,06
LF, мс <sup>2</sup>	7031,33±2199,67	602,00±23,54	3168,00±867,74	0,02	0,05	0,03
HF, мс <sup>2</sup>	4989,33±2346,67	196,00±18,15	2519,73±971,42	0,01	0,04	0,05
VLF день, мс <sup>2</sup>	4260,67±180,67	1220,00±35,65	2510,13±579,20	0,01	0,08	0,04
LF день, мс <sup>2</sup>	2707,00±257,00	381,00±22,44	1100,67±239,40	0,02	0,03	0,02
SDNN день, мс	151,17±8,83	125,60±28,35	97,57±7,12	0,10	0,01	0,35
SDANN день, мс	118,83±8,72	98,00±22,77	74,62±6,07	0,12	0,01	0,49
NN 50 день	6934,00±134,78	8694,00±163,80	3571,67±179,17	0,48	0,03	0,01
SDNN ночь, мс	140,40±3,43	129,00±26,00	104,38±8,65	0,29	0,05	0,33
NN50 ночь	9498,00±1123,57	5755,00±2743,61	5057,67±2237,20	0,05	0,04	0,67
VLF ночь, мс <sup>2</sup>	8570,33±161,67	2673,00±114,09	4194,33±1048,68	0,16	0,05	0,91
LF ночь, мс <sup>2</sup>	4387,33±385,67	846,00±11,67	1840,47±487,14	0,34	0,05	0,91

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средних длительности всех синусовых интервалов R-R; SDANN – стандартное отклонение от средних длительности всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; SDNNidx – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R; RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R; NN50 – количество последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мсек и более; LF – мощность в диапазоне низких частот; HF – мощность в диапазоне высоких частот; VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

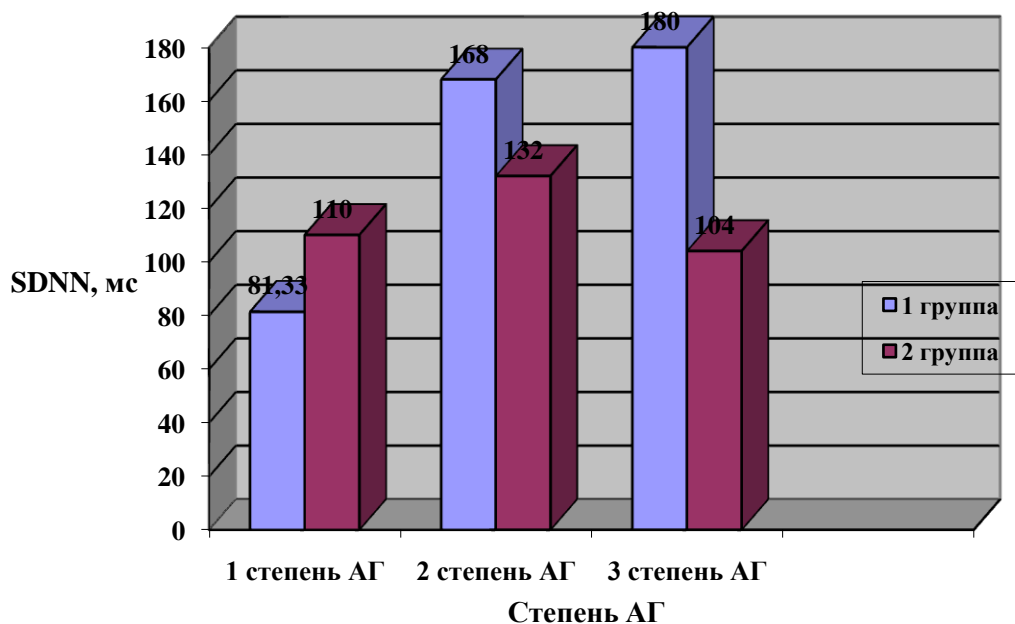


Рисунок 2. SDNN пациентов первой и второй группы с одноименной степенью АГ

У пациентов 1 группы (рисунок 2) с 1 степенью АГ отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение SDNN в сравнении с пациентами со 2 и 3 степенью АГ, отражая гиперсимпатикотонию, которая уменьшалась по мере увеличения степени АГ в 1 группе.

У пациентов 2 группы снижение SDNN сопоставимо у пациентов 1 и 3 степенью АГ, увеличиваясь у пациентов со 2 степенью АГ. Статистически значимая взаимосвязь SDNNночь и NT-proBNP ( $r=0,602$ ;  $p=0,026$ ); SDANNночь и NT-proBNP ( $r=0,584$ ;  $p=0,046$ ) подтверждает гипотезу о вегетативной регуляции продукции НУП у пациентов с АГ.

Уровень НУП зависит не только от степени АГ, но и определяется суточным профилем АД и «нагрузкой давлением». NT-proBNP был наиболее высок в группах «non-dipper», «night-peaker» и статистически значимо отличался от пациентов с неизменным суточным профилем АД и профилем «over-dipper», как для СИ САД (таблица 3), так и для СИ ДАД (таблица 4).

Таблица 3. НУП пациентов с АГ (1 и 2 групп) в зависимости от СИ САД

Показатель	Dipper (n=172)	Non-dipper (n=74)	Night-Peaker (n=2)	Over-dipper (n=18)
NT-proBNP, фмоль/мл	10,52±2,44*	30,54±14,31*	45,41±3,47*	4,22±1,34*

Примечание: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами больных

Таблица 4. НУП пациентов с АГ (1 и 2 групп) в зависимости от СИ ДАД

Показатель	Dipper (n=162)	Non-dipper (n=80)	Night-Peaker (n=12)	Over-dipper (n=12)
NT-proBNP, фмоль/мл	29,50±5,44*	32,71±14,3*	44,35±5,64*	2,47±0,88*

Примечание: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами больных

Корреляционный анализ данных выявил обратную взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ( $r=-0,498$ ;  $p=0,035$ ).

Так как в 1 группе не было пациентов с циркадным профилем «night-peaker» и «over-dipper», и результаты исследования отражали уровень NT-proBNP во второй группе исследуемых, мы изучили их уровень у пациентов с одноименным типом СИ группы 1 и группы 2 (таблицы 5 и 6): уровень NT-proBNP был снижен у пациентов 1 группы «non-dipper» в сравнении с пациентами 2 группы и группой «dipper». Корреляционный анализ показателей «нагрузки давлением» и NT-proBNP: выявил значимую

отрицательную взаимосвязь ИП САД ( $r=-0,474$ ;  $p=0,040$ ), ИПн САД ( $r=-0,479$ ;  $p=0,038$ ); ИВ САД ( $r=-0,606$ ;  $p=0,006$ ); ИИ САД ( $r=-0,822$ ;  $p=0,002$ ).

Таблица 5. NT-proBNP пациентов с одноименным типом СИ САД

Показатель	Dipper		Non-dipper		p1-2	p1'-2'
	Группа 1 (n=144)	Группа 2 (n=28)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=38)		
NT-proBNP, фмоль/мл	9,45±1,07	3,13±1,51	3,2±1,01	40,46±4,39	0,038	0,001

Примечание: p1-2 – различия между 1 и 2 группой с суточным профилем «dipper»; p1'-2' различия между 1 и 2 группой с суточным профилем «non-dipper»

Таблица 6. NT-proBNP у пациентов с одноименным типом СИ ДАД

Показатель	Dipper		Non-dipper		p1-2	p1'-2'
	Группа 1 (n=144)	Группа 2 (n=18)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=44)		
NT-proBNP, фмоль/мл	13,33±3,06	18,24±4,45	2,8±1,01	29,24±3,76	0,051	0,006

Примечание: p1-2 – различия между 1 и 2 группой с суточным профилем «dipper»; p1'-2' различия между 1 и 2 группой с суточным профилем «non-dipper»

В ряде исследований было установлено, что индексы нагрузки «повышенным давлением» обладают как минимум такой же прогностической значимостью, как и средние величины АД [Рогоза А.Н., 2005].

Основные физиологические эффекты натрийуретических пептидов хорошо известны: НУП являются лабораторными маркерами миокардиального стресса и могут быть использованы как его эквивалент для определения стратегии ведения больных, как с АГ, так и с ХСН.

Мы изучили взаимосвязь НУП и МС в исследуемых группах. Вначале провели корреляционный анализ всего массива данных и получили следующие результаты: корреляции NT-proBNP и МСсист ( $r=-0,232$ ;  $p=0,078$ ), NT-proBNP и МСдиаст ( $r=-0,247$ ;  $p=0,062$ ) - т.е. наблюдалась тенденция к обратной слабой взаимосвязи.

Далее мы провели корреляционный анализ NT-proBNP и МС в группах исследуемых и в группе 2 подтвердили статистически значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и МСсист ( $r=-0,437$ ;  $p=0,006$ ).

В группе 1 такая взаимосвязь была не линейная: у пациентов с 1 степенью АГ - наибольшие значения НУП и минимальный МСсист, который увеличивался у пациентов со 2 и 3 степенью АГ, а плазменный уровень NT-proBNP снижался (рисунок 3).

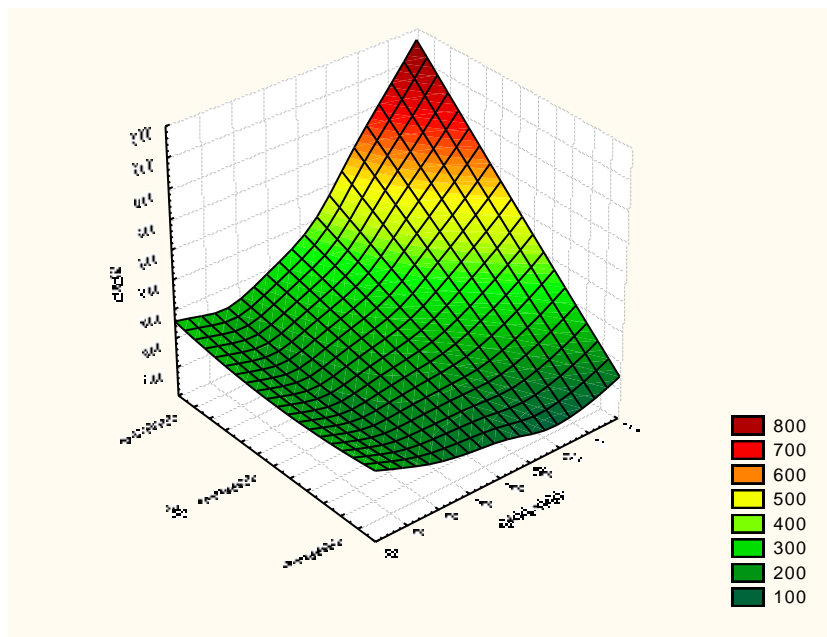


Рисунок 3. МСсист и NT-proBNP у пациентов 1 группы с различной степенью АД

МС является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он отражает преднагрузку и является ранним критерием диастолической дисфункции ЛЖ. Для предсказания увеличения диастолического миокардиального стресса, как признака, оцененного в количественной шкале, мы применяли множественную линейную регрессию, построенную пошаговым способом с включением, либо исключением. Переменные на входе: ДАД, ИП САД, СИ САД, NT-proBNP. Статистическая значимость модели в целом:  $F=16,4$ ;  $p<0,001$ .

Таблица 7. Переменные в модели

	Не стандартизованные коэффициенты b	Стандартизованные коэффициенты	p
	B	Beta	
(Constant)	-66,58		0,013
ДАД, мм рт.ст	3,45	0,93	0,001
Индекс площади САД, %	-0,24	-0,81	0,001
Суточный индекс САД, %	-3,34	-0,65	0,002
NT-proBNP, фмоль/мл	-0,15	-0,31	0,044

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, NT-proBNP – промозговой натрийуретический пептид

Согласно полученной модели, диастолический миокардиальный стресс может быть вычислен по формуле:

$$МС_{диаст} = -66,58 + 3,45 \times X_1 - 0,24 \times X_2 - 3,34 \times X_3 - 0,15 \times X_4,$$

где  $X_1$  – ДАД, мм рт.ст.;  $X_2$  – индекс площади САД, мм рт. ст.×час/сутки;  $X_3$  – суточный индекс САД, %  $X_4$  – NT-proBNP, фмоль/мл.

При полученном значении более 140 диагностируют увеличение диастолического миокардиального стресса.

Длительное время представления о формировании ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ поддерживались доказательствами тесной взаимосвязи между «перегрузкой давлением» левого желудочка с одной стороны, и нарушениями его структуры и функции с другой [Lutas E.M. et al., 1985; Diez J. et al., 2005]. В 2001 году M.R. Zile и соавт. высказали предположение о том, что количественная оценка диастолической функции ЛЖ не обязательна для диагностики ХСН-СФВ. В работе, которую они опубликовали, были приведены результаты, показывающие, что у больных с ХСН-СФВ с концентрической гипертрофией или ремоделированием ЛЖ можно с уверенностью говорить о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. [Zile M.R. et al., 2001].

Мы изучили особенности ремоделирования миокарда при изолированном и с ХСН течении артериальной гипертензии (таблица 8).

Таблица 8. Результаты ЭхоКГ пациентов 1 и 2 групп

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p0-1	p0-2	p1-2
1	2	3	4	5	6	7
ЛП, см	3,28±0,06	3,46±0,03	4,17±0,04	0,026	0,001	0,001
КСР, см	3,23±0,06	3,44±0,04	4,01±0,06	0,007	0,001	0,001
иКСР, см	1,71±0,04	1,75±0,02	1,94±0,03	0,354	0,001	0,001
КДР, см	5,13±0,06	5,26±0,04	5,66±0,05	0,103	0,001	0,001
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,70±0,04	2,67±0,03	2,73±0,03	0,672	0,930	0,335
КСО, мл	42,37±1,88	49,65±1,31	73,86±2,70	0,007	0,001	0,001
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	22,73±1,09	25,19±0,73	35,36±1,29	0,108	0,001	0,001
КДО, мл	126,13±3,63	134,01±2,56	160,18±3,25	0,103	0,001	0,001
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	65,59±1,78	66,81±1,44	76,76±1,51	0,499	0,001	0,001
ТЗСЛЖс, см	1,30±0,02	1,36±0,01	1,40±0,02	0,005	0,033	0,759
ТЗСЛЖд, см	0,83±0,01	0,90±0,01	1,03±0,02	0,001	0,001	0,001
МЖПд, см	0,84±0,01	0,90±0,01	1,05±0,02	0,002	0,000	0,001
МЖПс, см	1,29±0,02	1,36±0,01	1,40±0,02	0,010	0,004	0,123
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93,38±2,42	106,59±2,64	143,58±3,65	0,004	0,001	0,001
ММЛЖ, г	180,03±6,56	212,68±5,61	293,54±8,05	0,001	0,001	0,001
ИОТ	0,33±0,00	0,34±0,01	0,38±0,01	0,154	0,001	0,003
ПЖ, см	2,47±0,03	2,60±0,02	2,78±0,02	0,001	0,001	0,001

Ремоделирование миокарда при изолированном течении АГ характеризуется увеличением ММЛЖ с утолщением его стенок, отсутствием выраженного расширения полости. У пациентов с АГ и ХСН отмечалось увеличение размера левого предсердия и ПЖ, значительное увеличение

массы миокарда ЛЖ с утолщением стенок. Выявленного расширения полости ЛЖ не выявлено, однако наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,001$ ) тенденция к дилатации.

Мы сравнили данные ЭхоКГ в группах 2 и 3 (таблица 9): АГ внесла свои «коррективы» в ремоделирование сердца у пациентов с ХСН: у пациентов 2 группы статистически значимо увеличены КДР ( $p = 0,028$ ), ИОТ ( $p = 0,045$ ), ММЛЖ ( $p < 0,001$ ), ИММЛЖ ( $p < 0,001$ ), отмечалась тенденция к увеличению размера ЛП ( $p = 0,059$ ) в сравнении с пациентами 3 группы. Объемные показатели левого желудочка - КСО и иКСО ( $p = 0,037$ ) у пациентов 2 группы в сравнении с 3 группой статистически значимо больше на 17%; КДО и иКДО ( $p > 0,05$ ) на 7%.

Таблица 9. Результаты ЭхоКГ пациентов во 2 и 3 группах

Показатель	Контроль n=80	Группа 2 n=86	Группа 3 n=74	p0-3	p2-3
1	2	3	4	5	6
ЛП, см	3,28±0,06	4,17±0,04	3,95±0,16	0,000	0,059
КСР, см	3,23±0,06	4,01±0,06	3,78±0,17	0,006	0,120
иКСР, см/м <sup>2</sup>	1,71±0,04	1,94±0,03	1,92±0,09	0,075	0,491
КДР, см	5,13±0,06	5,66±0,05	5,32±0,13	0,867	0,028
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,70±0,04	2,73±0,03	2,76±0,09	0,261	0,897
КСО, мл	42,37±1,88	73,86±2,70	63,11±6,62	0,068	0,115
иКСО мл/м <sup>2</sup>	22,73±1,09	35,36±1,29	30,07±3,31	0,006	0,037
КДО, мл	126,13±3,63	160,18±3,25	140,58±7,81	0,164	0,051
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	65,59±1,78	76,76±1,51	71,32±4,22	0,452	0,186
ТЗСЛЖс, см	1,30±0,02	1,40±0,02	1,26±0,03	0,332	0,013
ТЗСЛЖд, см	0,83±0,01	1,03±0,02	0,88±0,01	0,024	0,000
МЖПд, см	0,84±0,01	1,05±0,02	0,93±0,04	0,004	0,003
МЖПс, см	1,29±0,02	1,40±0,02	1,26±0,03	0,566	0,006
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93,38±2,42	143,58±3,65	111,71±4,49	0,002	0,000
ММЛЖ, г	180,03±6,56	293,54±8,05	212,97±10,35	0,013	0,000
ИОТ	0,33±0,00	0,38±0,01	0,34±0,01	0,623	0,045
ПЖ, см	2,47±0,03	2,78±0,02	2,81±0,08	0,000	0,893

Объемная перегрузка является причиной увеличения размера левого предсердия. Неблагоприятные исходы, связанные с увеличением его размера и объема, более тесно связаны именно с увеличением давления наполнения. Расширение ЛП является маркером, как тяжести, так и длительности диастолической дисфункции и степени повышения давления в левом предсердии [Gaasch W.H. et al., 2008; Барсуков А.В. и соавт., 2013]. В нашем исследовании у пациентов 2 группы увеличение размера ЛП было наибольшим в сравнении с пациентами других групп (таблица 8-9).

Подтверждая сопряженность относительного гиперальдостеронизма и ремоделирования миокарда [Edelmann F. et al., 2012] приводим результаты исследования альдостерона в изучаемых группах (таблица 10).

Таблица 10. Плазменный уровень альдостерона (пг/мл) в изучаемых группах

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	Группа 3 n=74
Альдостерон, пг/мл	83,52±22,34	132,13±38,53*	282,65±66,27*	149,38±36,66*

Примечание : \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой

Уровень альдостерона был во всех группах статистически значимо повышен в сравнении с контрольной группой и достигал наибольших значений в группе АГ с ХСН. Получена статистически значимая корреляционная взаимосвязь альдостерона с размером ЛП ( $r=0,609$ ;  $p=0,016$ ), КСР ( $r=0,570$ ;  $p=0,026$ ), иММЛЖ ( $r=0,669$ ;  $p=0,007$ ), ПЖ ( $r=0,795$ ;  $p=0,001$ ).

Изучение типов ремоделирования ЛЖ исследуемых групп пациентов показало, что у пациентов с АГ преобладала нормальная геометрия сердца (71%), в 14% случаев диагностировано концентрическое ремоделирование, в 8% случаев концентрическая ГЛЖ, в 7% - эксцентрическая ГЛЖ; у пациентов с АГ и ХСН в равной степени встречалась нормальная геометрия (33%) и гипертрофия ЛЖ (концентрическая (31%) и эксцентрическая ГЛЖ (34%)).

Мы изучили особенности гемодинамики у больных АГ с различными типами ремоделирования:

- у пациентов с *концентрическим ремоделированием*, в сравнении с нормальной геометрией, повышен МСсист ( $p=0,0001$ ) и ОПС ( $p=0,0001$ ); в сравнении с концентрической ГЛЖ, повышены МСсист и МСдиаст ( $p=0,0001$ );

- у пациентов с *концентрической ГЛЖ* в сравнении с контрольной группой, повышен МСсист ( $p=0,0001$ ). В сравнении с пациентами других групп, снижен МСдиаст ( $p < 0,05$ ). Различий иКДО, МП, ОАП, ОПС, МСс/иКСО пациентов с КР и концентрической гипертрофией ЛЖ при межгрупповом сравнении не выявлено ( $p > 0,05$ );

- у пациентов с *эксцентрическим типом геометрии* сердца иКДО был наибольший и статистически значимо отличался от контроля ( $p < 0,0001$ ), пациентов с КР ( $p < 0,009$ ) и концентрической гипертрофией ( $p < 0,0001$ ) ЛЖ. Повышена МП и снижено ОПС в сравнении с пациентами других групп ( $p < 0,05$ ). ОАП повышена в сравнении с КГ ЛЖ. Не изменены МСдиаст,

МСс/иКСО и повышен МСсист, в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Снижен МСс/иКСО, в сравнении с КГ ЛЖ ( $p < 0,009$ ).

Так как во всех расчетных формулах - ОАП, ОПС, ИО используется КДО, показывающий количество мл крови, содержащейся в левом желудочке в конце фазы наполнения (диастолы), можно предположить, что у пациентов с КР ЛЖ, в отличие от концентрической гипертрофии, происходит «недогрузка объемом», возможно из-за «натрийуреза от давления». В ответ на недогрузку объемом не происходит явной гипертрофии ЛЖ. Мы изучили плазменный уровень NT-proBNP пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования (таблица 11).

Таблица 11. Плазменный уровень NT-proBNP пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования

Тип ремоделирования	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p1-2
Нормальная геометрия	12,15 (2,5; 30,0) n=128	2,76 (0,0; 21,00) n=28	0,033
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	45,33 (28,15; 268,13) n=25	3,25 (8,90; 78,41) n=2	0,026
Концентрическая ГЛЖ	5,69 (34,95; 128,31) n=14	5,4 (13,5; 88,5) n=27	0,055
Эксцентрическая ГЛЖ	2,0 (0,00; 8,5) n=13	6,65 (3,25; 28,5) n=29	0,047

НУП были статистически значимо повышены в 1 группе, в сравнении с пациентами с одноименным типом ремоделирования, максимально повышен уровень NT-proBNP у пациентов с АГ и концентрическим типом ремоделирования ЛЖ, что, вероятно, является компенсаторным или «фактором разгрузки», учитывая знания о семействе НУП.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Irmanski R., который доказал, что у больных АГ уровень BNP тесно коррелирует с ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ИОТ, причем высокие концентрации BNP могут быть маркером, в первую очередь, концентрической гипертрофии ЛЖ [Teodorovich N. et al., 2008; Костоева А.У. и соавт., 2008].

Для подтверждения нашего предположения дополнительно рассчитывали величину миокардиального стресса (систолического и диастолического) и соотношения МСс/иКСО в группах 1 и 2 у пациентов с одноименным типом ремоделирования ЛЖ. Статистически значимые различия были получены для соотношения МСс/иКСО: у пациентов 1 группы с КГЛЖ соотношение снижено, во 2 группе – повышено за счет уменьшения иКСО. Для других типов геометрии ЛЖ различия не обнаружены.



Мы исследовали уровень альдостерона у пациентов с различными типами геометрии сердца: наименьший уровень альдостерона был в контрольной группе и у пациентов с КР ЛЖ, статистически значимо отличаясь от пациентов с неизменной геометрией ЛЖ ( $p < 0,001$ ). У пациентов с концентрической и эксцентрической ГЛЖ уровень альдостерона был схож и статистически значимо выше чем у пациентов с КР ( $p = 0,014$ ;  $p = 0,023$  соответственно) и без ремоделирования ЛЖ ( $p = 0,042$ ;  $p = 0,036$  соответственно).

Нарастание преднагрузки стимулирует укорочение волокон миокарда, в то время как повышение постнагрузки замедляет этот процесс. Результаты нашего исследования показали, что в соответствии с критериями включения в исследование, у всех пациентов систолическая функция ЛЖ была сохранена, но ФВ и ФУ у 1 группы в сравнении с группой контроля меньше на 5% ( $p = 0,001$ ) и 6% ( $p < 0,0001$ ) соответственно; у пациентов 2 группы на 16% ( $p = 0,003$ ) и 21% ( $p < 0,0001$ ); у пациентов 3 группы на 15% ( $p = 0,001$ ) и 17% ( $p = 0,001$ ). Наибольшее снижение ФВ и ФУ отмечались у пациентов 2 группы и статистически значимо различалось при межгрупповом сравнении с пациентами 1 группы ( $p < 0,0001$ ).

Фракция укорочения средних волокон миокарда (рисунок 4) была статистически значимо снижена во всех изучаемых группах в сравнении с контрольной, достигая наименьших значений у пациентов 2 группы и статистически значимо различалась при межгрупповом сравнении ( $p < 0,05$ ).

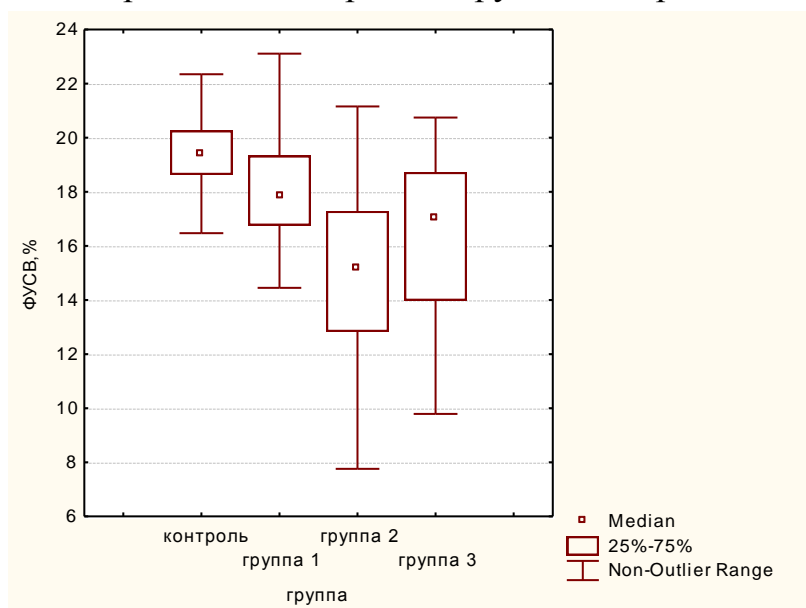


Рисунок 4. Фракция укорочения средних волокон в изучаемых группах

Корреляционный анализ показал обратную взаимосвязь ФВ и длительности АГ ( $r = -0,390$ ;  $p < 0,001$ ). Аналогичные, но более тесные,

обратные взаимосвязи выявлены и для ФУСВ: с длительностью АГ ( $r=-0,545$ ;  $p<0,001$ ) и степенью АГ ( $r=-0,611$ ;  $p<0,001$ ).

Увеличение длительности артериальной гипертонии на 1 год, независимо от степени АГ, согласно регрессионной модели (рисунок 5), уменьшает ФУСВ на 0,295% ( $r=-0,455$ ;  $p<0,001$ ).

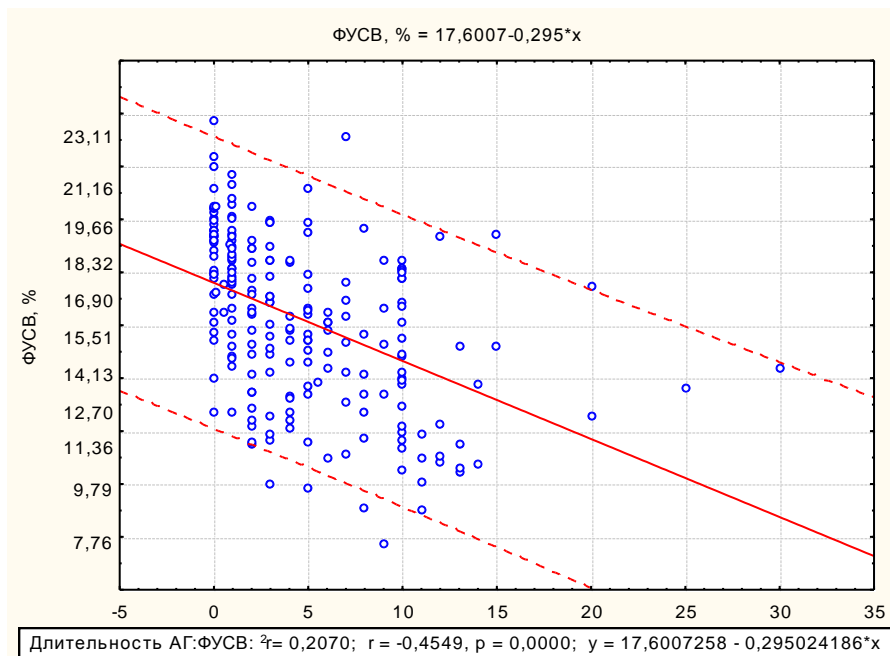


Рисунок 5. Регрессионная модель вычисления ФУСВ с учетом длительности АГ.

Обсуждая результаты исследования диастолической функции ЛЖ в изучаемых группах, необходимо отметить, что у всех пациентов снижено соотношение пиковых скоростей в раннее и позднее наполнение ЛЖ (Е/А) по сравнению с контрольной группой: у пациентов 1 группы на 13,71% ( $p=0,007$ ), у пациентов 2 группы - 43,86% ( $p<0,0001$ ), 3 группы - 35,72% ( $p<0,0001$ ). Нарушения диастолической функции в виде замедленной релаксации ЛЖ приводили к перераспределению диастолического наполнения в пользу предсердного компонента, что проявлялось снижением амплитуды пика Е, увеличением пика А, уменьшением соотношения Е/А. Одновременно определялось увеличение IVRT и DT, отражая замедление скорости снижения внутрижелудочкового давления. В соответствии с критериями включения в исследование, диастолическая функция ЛЖ у пациентов 1 группы была сохранена. У пациентов 2 группы преобладал гипертрофический тип ДДЛЖ - 80% случаев, в 20% случаев - псевдонормальный тип; у пациентов 3 группы - 78% случаев - гипертрофический тип ДДЛЖ, 22% - псевдонормальный. Структура диастолического наполнения была взаимосвязана с анамнестическими

данными: длительностью АГ: Е ( $r=-0,627$ ;  $p<0,001$ ), А ( $r=0,328$ ;  $p=0,008$ ), Е/А ( $r=-0,491$ ;  $p<0,001$ ); длительностью ХСН: Е ( $r=-0,571$ ;  $p<0,001$ ), А ( $r=0,230$ ;  $p=0,045$ ), Е/А ( $r=-0,675$ ;  $p<0,001$ ), а так же функциональным классом ХСН: Е ( $r=-0,690$ ;  $p<0,001$ ), А ( $r=0,488$ ;  $p=0,008$ ).

Влияние геометрии миокарда на диастолическую функцию миокарда отражают статистически значимые корреляционные взаимосвязи средней силы Е/А с ИО ( $r=0,434$ ;  $p<0,001$ ), с размером левого предсердия ( $r=-0,428$ ;  $p<0,001$ ), ММЛЖ ( $r=-0,582$ ;  $p<0,001$ ), ИОТ ( $r=-0,586$ ;  $p<0,001$ ), ИММЛЖ ( $r=-0,355$ ;  $p<0,001$ ), типом геометрии ЛЖ ( $r=-0,675$ ;  $p<0,001$ ).

Для подтверждения вклада ремоделирования в развитие ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ 1 стадии провели кластерный анализ и выделили 4 кластера по риску развития ХСН. Характеристика центроидов кластеров (в стандартизованных единицах) представлена рисунком 6.

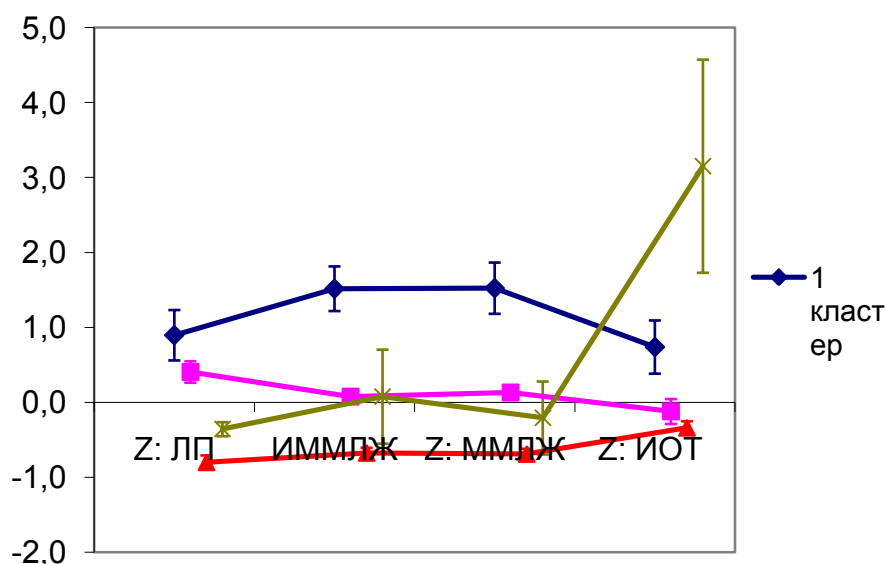


Рисунок 6. Характеристика центроидов кластеров (в стандартизованных единицах)

1 кластер – ХСН в 95% случаев ( $n=30$ ) - характеризуется выраженным увеличением массы миокарда левого желудочка ( $412,61\pm 16,19$  г), ИММЛЖ ( $198,09\pm 6,52$  г/м<sup>2</sup>), умеренным увеличением ЛП ( $4,47\pm 0,10$  см), ИОТ ( $0,42\pm 0,01$ ), незначительным увеличением объемов ЛЖ: КДО ( $180,53\pm 6,54$  мл), иКДО ( $83,21\pm 2,56$  мл/м<sup>2</sup>), КСО ( $82,26\pm 4,39$  мл), иКСО ( $38,12\pm 2,02$  мл/м<sup>2</sup>). Показатель, связывающий сократительную функцию и геометрию ЛЖ и отражающий степень участия дилатации полости ЛЖ в компенсации увеличивающейся в результате развития ХСН нагрузки на миокард - МСс/иКСО ( $5,62\pm 0,23$ ) – наименьший из 4-х кластеров ( $p<0,001$ ).

2 кластер – ХСН в 85% случаев (n= 85) - характеризуется умеренным увеличением массы миокарда левого желудочка ( $279,75 \pm 4,53$  г), незначительным увеличением ЛП ( $4,17 \pm 0,04$  см), объемов ЛЖ: КДО ( $164,72 \pm 3,40$  мл), иКДО ( $78,33 \pm 1,99$  мл/м<sup>2</sup>), КСО ( $76,20 \pm 2,80$  мл), иКСО ( $36,53 \pm 1,48$  мл/м<sup>2</sup>), нормальным ИОТ ( $0,36 \pm 0,01$ ), снижением соотношения МСс/иКСО ( $6,33 \pm 0,21$ ) в сравнении с 3 и 4 кластерами ( $p < 0,001$ ).

3 кластер – ХСН в 35% случаев (n=122) - характеризуется нормальной массой миокарда левого желудочка ( $201,84 \pm 3,31$  г), ИММЛЖ ( $102,05 \pm 1,51$  г/м<sup>2</sup>), ЛП ( $3,46 \pm 0,03$  см), ИОТ ( $0,34 \pm 0,01$ ), объемов ЛЖ: КДО ( $132,12 \pm 2,05$  мл), иКДО ( $66,85 \pm 1,13$  мл/м<sup>2</sup>), КСО ( $48,24 \pm 0,98$  мл), иКСО ( $24,63 \pm 0,52$  мл/м<sup>2</sup>), МСс/иКСО -  $7,76 \pm 0,15$ .

4 кластер – ХСН в 65% случаев (n=29) - характеризуется умеренным увеличением массы миокарда левого желудочка ( $247,60 \pm 23,20$  г), ИММЛЖ ( $135,00 \pm 13,74$  г/м<sup>2</sup>), значительным увеличением ИОТ ( $0,61 \pm 0,05$ ), нормальным размером ЛП ( $3,72 \pm 0,03$  см), нормальными объемами ЛЖ: КДО ( $104,12 \pm 11,58$  мл), иКДО ( $46,07 \pm 5,63$  мл/м<sup>2</sup>), КСО ( $37,78 \pm 4,82$  мл), иКСО ( $16,19 \pm 3,17$  мл/м<sup>2</sup>), наибольшим соотношением МСс/иКСО -  $10,68 \pm 1,29$ .

Таким образом, очень высокий риск развития ХСН 1 стадии (95%, 85% и 65%) в 1, 2 и 4 кластерах, соответственно, обусловлены различными типами ремоделирования миокарда: в 1 кластере – преобладали пациенты с концентрическим типом ГЛЖ, во 2 кластере – с эксцентрическим типом ГЛЖ, в 4 кластере – концентрическим ремоделированием ЛЖ. Уменьшение соотношения МСс/иКСО и дилатация ЛП пациентов 1 кластера отражают степень участия дилатации полости ЛЖ и ЛП в компенсации увеличивающейся в результате развития ХСН нагрузки на миокард и повышения внутрижелудочкового давления. По мере нарастания диастолических нарушений прогрессируют и систолические нарушения: систолическая функция левого желудочка сопоставима ( $p > 0,05$ ) у пациентов 4 кластера и снижена у пациентов 1 и 2 кластера ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 3 кластером.

Натрийуретические пептиды взаимосвязаны со структурой диастолического трансмитрального потока: NT-proBNP и E ( $r=0,252$ ;  $p=0,05$ ), E/A ( $r=0,347$ ;  $p=0,018$ ). Плазменный уровень NT-proBNP нелинейно повышался в зависимости от увеличения преднагрузки (иКДО), отражая процессы структурного (МСс/иКСО) и функционального (E/A) ремоделирования миокарда в изучаемых группах.

В последнее время высказывается предположение, что вентрикуло-сосудистое взаимодействие наряду с ремоделированием миокарда вносит вклад в развитие синдрома ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, а в некоторых случаях является и непосредственной причиной развития клинического синдрома ХСН.

В нашем исследовании особенности ремоделирования артерий БЦС характеризуются нарастанием диаметра и ригидности ОСА и ВСА, уменьшением линейного кровотока, увеличением ТКИМ в динамике от АГ к ХСН (таблица 12).

Таблица 12. Результаты ДС БЦС пациентов с АГ (группа 1 и 2)

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p0-1	p0-2	p1-2
1	2	3	4	5	6	7
ОСА справа						
D, мм	7,28±0,21	7,68±0,15	8,26±0,09	0,156	<0,001	0,001
ТКИМ, мм	0,68±0,05	0,93±0,05	1,19±0,04	0,003	0,001	0,001
Vmax, см/с	74,04±4,81	61,15±2,83	53,34±1,71	0,037	<0,001	0,010
PI	0,96±0,13	1,33±0,10	0,90±0,05	0,072	0,181	<0,001
ОСА слева						
D, мм	7,02±0,10	7,39±0,14	7,92±0,09	0,131	<0,001	0,001
ТКИМ, мм	0,69±0,05	0,94±0,05	1,25±0,05	0,002	<0,001	<0,001
Vmax, см/с	76,26±3,46	62,19±2,42	58,44±1,92	0,005	<0,001	0,154
PI	0,99±0,18	1,34±0,10	0,85±0,05	0,053	0,450	<0,001
ВСА справа						
D, мм	5,93±0,16	5,50±0,17	6,07±0,10	0,091	0,529	0,002
Vmax, см/с	75,90±5,16	66,83±5,65	66,53±3,77	0,241	0,041	0,369
PI	0,68±0,04	0,64±0,02	0,69±0,02	0,479	0,856	0,232
ВСА слева						
D, мм	6,17±0,20	5,55±0,17	6,35±0,09	0,063	0,537	<0,001
Vmax, см/с	75,00±6,65	65,25±6,55	61,91±2,85	0,316	0,030	0,488
PI	0,68±0,02	0,69±0,04	0,65±0,02	0,416	0,206	0,163
ПА справа						
D, мм	3,30±0,20	3,30±0,10	3,51±0,06	0,698	0,619	0,195
Vmax, см/с	44,00±4,16	31,82±3,36	28,20±1,60	0,019	0,001	0,504
PI	0,63±0,03	0,59±0,04	0,69±0,01	0,469	0,078	0,021
ПА слева						
D, мм	3,65±0,14	3,62±0,13	3,57±0,06	0,517	0,387	0,997
Vmax, см/с	44,10±3,95	40,98±2,29	32,44±1,67	0,209	0,016	0,072
PI	0,64±0,02	0,65±0,02	0,70±0,01	0,731	0,029	0,049

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; D – диаметр; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; PI – пульсаторный индекс; V-max – средняя по времени максимальная скорость кровотока

Мы изучили особенности ДС БЦС у пациентов с АГ (группа 1 и 2) и различными типами ремоделирования ЛЖ. Выявили статистически значимое

( $p < 0,05$ ) снижение пульсаторного индекса (PI) ОСА с обеих сторон у пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ в сравнении с пациентами с другими типами ремоделирования ЛЖ. Корреляционный анализ данных в группе 2 выявил статистически значимую взаимосвязь альдостерона и PI ОСА ( $r=0,409$ ,  $p=0,049$ ). В группе 1 статистически значимая взаимосвязь PI с лабораторными данными не обнаружена.

Наличие статистически значимых взаимосвязей результатов ДС БЦС с длительностью АГ, ХСН, параметрами ЭхоКГ, характеризующими структурные и функциональные изменения ЛЖ, подтверждают единство сердечно-сосудистого континуума при АГ. Взаимосвязь ОСА справа и слева и E/A ( $r=-0,363$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,366$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ ( $r=-0,298$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,389$ ,  $p < 0,001$ ), ФУСВ ( $r=-0,394$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,461$ ,  $p < 0,001$ ), E/A ( $r=-0,363$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,366$ ,  $p < 0,001$ ), МСсист ( $r=0,242$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,281$ ,  $p < 0,001$ ); ТКИМ ОСА справа и слева и ФВ ( $r=-0,396$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,398$ ,  $p < 0,001$ ), ФУСВ ( $r=-0,395$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,399$ ,  $p < 0,001$ ), E/A ( $r=-0,398$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=-0,417$ ,  $p < 0,001$ ), МСсист ( $r=0,317$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,284$ ,  $p < 0,001$ ) доказывают общность структурного и функционального ремоделирования артерий БЦС и миокарда.

Иллюстрируя общность сердечно-сосудистого континуума при АГ, мы проводили математическое моделирование с помощью многофакторного регрессионного анализа пошаговым методом. Включали переменные, значения критерия статистической значимости которых при однофакторном анализе составили менее 0,05, а также признаки, которые могли быть связаны с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований. Методы логистической регрессии применяли для прогнозирования событий. Мы строили одномерные модели (для отдельно взятых показателей) и многомерные модели (группы переменных) и для каждого моделируемого события были построены несколько вариантов регрессий с различными предикторами изучаемого события (факторами риска) на входе.

Для предсказания риска развития диастолической дисфункции ЛЖ применяли логистическую регрессию, алгоритм пошагового включения предикторов. Анализируя переменные, вошедшие в модель, ориентировались по их уровню значимости и отсутствию тесной корреляции предикторов друг с другом по показателям толерантности и VIF. Переменные, вошедшие в модель: длительность артериальной гипертензии, возраст, диаметр общей сонной артерии слева (таблица 13). Данный способ прогнозирования ДД ЛЖ у больных ГБ апробирован у 185 пациентов в возрасте от 34 до 60 лет с установленным диагнозом ГБ.

Таблица 13. Переменные в модели для предсказания риска развития ДД ЛЖ

	Не стандартизованные коэффициенты b	Стандартизованные коэффициенты	P
	B	Beta	
(Constant)	- 11,29	-	0,002
Длительность АГ, годы	0,298	1,056	0,017
Возраст, годы	-0,078	1,081	0,050
Диаметр ОСА слева, мм	0,963	2,619	0,011

Примечание: ОСА – общая сонная артерия

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: у пациента определяют возраст, длительность артериальной гипертонии, проводят дуплексное сканирование брахиоцефального ствола, измеряют диаметр общей сонной артерии слева; полученные данные используют для расчета коэффициента логистической регрессии по формуле:

$$Z = - 11,29 + 0,298 \times \text{АГ} + 0,078 \times \text{В} + 0,963 \times \text{ОСА},$$

где Z – коэффициент логистической регрессии; - 11,29 – константа математических расчетов; АГ – длительность артериальной гипертонии, годы; В – возраст пациента, годы; ОСА – диаметр общей сонной артерии слева по данным дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, мм; если Z имеет положительные значения, то вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) повышена; если отрицательные, то не повышена. ПЦПР составила 84,2%, а ПЦОР - 62,8%. Чувствительность - 87,3%; - специфичность - 62,5%.

Анализируя полученные данные, для подтверждения особенностей и вклада вегетативной нервной системы в развитие ремоделирования миокарда и ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ у пациентов с АГ, мы сравнили наиболее значимые параметры ВРС (SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF) в выделенных кластерах (рисунок 6): у пациентов 1 кластера наибольшие значения SDNN в сравнении с пациентами других кластеров ( $p < 0,05$ ), SDNN наименьший у пациентов 4 кластера ( $p < 0,05$ ); LF снижен у пациентов 1 кластера ( $p = 0,039$ ) и 2 кластера ( $p = 0,009$ ), наименьший LF у пациентов 2 кластера, увеличен у пациентов 4 кластера ( $p = 0,025$ ) в сравнении с 3 кластером; RMSSD увеличен у всех пациентов с высоким риском развития ХСН (1, 2, 4 кластеры), в сравнении с пациентами 3 кластера; VLF наибольший у пациентов 2 кластера и снижен у пациентов 4 кластера ( $p < 0,05$ ).

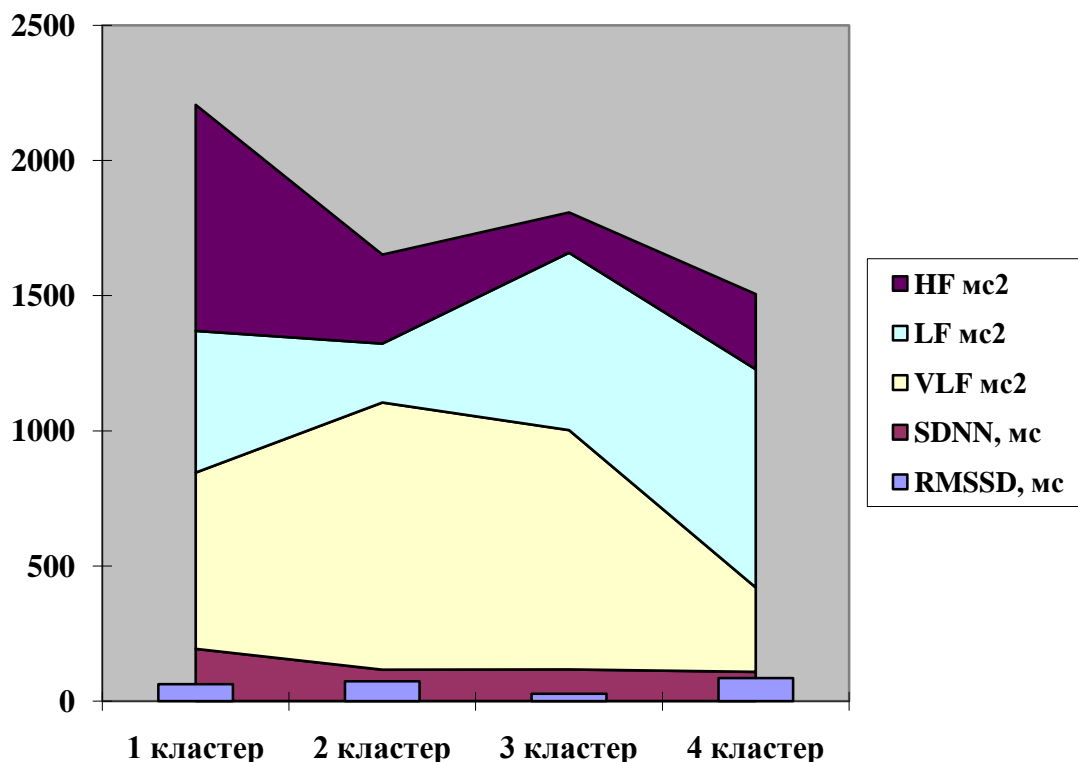


Рисунок 7. Результаты ВРС по кластерам

Таким образом, мы выявили неоднородность ВРС у пациентов с АГ с преобладанием разного типа геометрии ЛЖ и различного риска развития ХСН:

- у пациентов 1 кластера с КГ ЛЖ и риском развития ХСН в 95% случаев уровень симпатической активности (SDNN) и влияние вазомоторного центра регуляции низкие (LF);
- у пациентов 4 кластера с КР ЛЖ и риском развития ХСН в 65% случаев преобладает гиперсимпатикотония, высока активность вазомоторного центра;
- у пациентов 2 кластера с ЭГ ЛЖ и риском ХСН в 85% случаев снижена симпатическая активность, увеличена мощность в диапазоне очень низких частот (VLF) и ВРС может зависеть от изменений активности РААС.

В проспективной части исследования для иллюстрации высказанного нами предположение о персонифицирующей роли уровня НУП у пациентов с АГ из пациентов первой и второй групп (60 человек) мы сформировали подгруппы по 25% (3,8 фмоль/мл) и 75% (22,0 фмоль/мл) процентилям (первая и третья тертили) уровня НУП (NT-proBNP).



Мы сравнили результаты ЭхоКГ и ДС БЦС, наиболее значимо отражающие ремоделирование миокарда и артерий брахиоцефального ствола, ВРС исходно и через 24 месяца наблюдений в изучаемых подгруппах.

Клиническая характеристика подгрупп 1 группы представлена в таблице 14. Исследуемые 1 и 2 подгрупп 1 группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, ИМТ. Статистически значимых различий холестерина, натрия, СКФ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В первой подгруппе процентное соотношение больных с 3 степенью АГ было больше в 2 раза, чем во второй подгруппе. Применяемые пациентами препараты в терапии АГ: ингибиторы АПФ 73% (периндоприл); сартаны 9% (лозартан, валсартан);  $\beta$ -адреноблокаторы 55% (небиволол).

Таблица 14. Проспективная группа пациентов с АГ (1 группа)

Показатель	1 подгруппа (NT-proBNP < 3,8 фмоль/мл) n=13	2 подгруппа (NT-proBNP > 22,0 фмоль/мл) n=17
Возраст, годы	41,73±1,12	40,23±2,22
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,13±4,25	23,43±2,12
САД, мм рт. ст.	155,33±6,57	145,08±5,41
ДАД, мм рт. ст.	94,01±3,29	93,63±1,44
ПАД, мм рт.ст.	51,33±1,06	48,33±1,44
ЧСС, мин	67,01±5,56	65,22±3,43
Холестерин, ммоль/л	3,9±1,27	4,2±1,54
Натрий, ммоль/л	130,12±4,33	121,67±5,14
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78,8±23,47	88,8±26,15
Длительность АГ, годы	5,01±1,06	3,29±2,32
Степень АГ		
1 степень	19%	44%
2 степень	39%	34%
3 степень	42%	22%

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Клиническая характеристика больных подгрупп 2 группы представлена в таблице 15.

Пациенты 1 и 2 подгрупп 2 группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ. Длительность АГ и ХСН во 2 подгруппе дольше, в сравнении с 1 подгруппой. Отмечалась статистически незначимое увеличение числа больных со 2 и 3 степенью АГ в 1 подгруппе. Применяемые пациентами препараты в терапии АГ и ХСН: ингибиторы АПФ 80% (периндоприл); сартаны - 11% (лозартан, валсартан);  $\beta$ -адреноблокаторы - 69% (небиволол).

Таблица 15. Проспективная группа пациентов с АГ и ХСН

Показатель	1 подгруппа (NT-proBNP < 3,8 фмоль/мл) n=13		2 подгруппа (NT-proBNP > 22,0 фмоль/мл) n=17	
Возраст, годы	49,02±3,50		50,02±2,08	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,03±2,12		29,54±2,06	
САД, мм рт. ст.	160,55±4,88		147,21±3,92	
ДАД, мм рт. ст.	98,54±3,45		89,52±7,16	
ПАД, мм рт.ст.	61,99±4,39		68,37±2,75	
ЧСС, мин	61,01±8,11		66,85±8,11	
Холестерин, ммоль/л	4,27±0,85		4,49±1,26	
Натрий, ммоль/л	142,22±10,39		138,15±6,34	
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88,62±19,31		90,28±17,01	
Длительность АГ, годы	5,81±2,41		7,10±2,41	
Степень АГ, %				
1 степень	25%		49%	
2 степень	40%		31%	
3 степень	35%		20%	
Длительность ХСН, годы	4,45±0,96		5,61±1,65	
Тест 6-МХ, м	470,17±6,15		468,17±6,15	
ФК ХСН, %				
I ФК	81%		67%	
II ФК	19%		33%	

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05)

Результаты проспективного исследования в группе 1 (АГ) показали, что у пациентов 2 подгруппы, в сравнении с 1 группой, в начале исследования показатели структурного (ММЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ) ремоделирования миокарда более выражены, преобладает симпатикотония (таблица 16).

Таблица 16. Результаты проспективного исследования пациентов с АГ

Показатель	1 подгруппа (NT-proBNP < 3,8 фмоль/мл) n=13		2 подгруппа (NT-proBNP > 22,0 фмоль/мл) n=17	
	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 1	Наблюдение 2
	2	3	4	5
ЛП, см	3,2±0,6	3,6±0,28	3,5±0,43	3,6±0,13
ММЛЖ, г	149,10±12,35	292,81±24,38*	195±12,35**	233±12,35*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	77,50±8,23	136,19±21,35*	96,22±12,35**	115,12±12,35
ИОТ	0,41±0,01	0,54±0,04*	0,35±0,17**	0,35±0,02
ПЖ, см	2,5±0,03	2,6±0,02	2,5±0,01	2,6±0,04
ФВ, %	64,2±5,35	62,3±2,33	59,9±12,35	62,2±12,35
Е/А	1,43±0,37	1,05±0,35*	1,66±0,15**	1,53±0,33

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
ОСА слева, мм	6,92±0,14	8,3±0,17*	7,1±0,35	8,5±0,05
ТКИМ ОСА слева, мм	0,72±0,06	0,9±0,09*	0,7±0,06	0,7±0,12
RMSSD, мс	29,01±3,67	33,09±7,35	23,0±3,67	45,0±3,44
SDNN, мс	165,34±0,06	220,09±12,35	112,48±0,06	144,34±0,05

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05) с группой наблюдения 1;

\*\* – статистически значимые различия (p<0,05) с 1 группой

В динамике у пациентов 1 и 2 подгрупп увеличиваются ИММЛЖ, ИОТ; однако у пациентов 1 подгруппы они более выражены, прогрессируют диастолические нарушения по типу гипертрофических, дилатируется ОСА, утолщается ТКИМ; у пациентов 2 подгруппы отмечается дилатация ОСА, уменьшается гиперсимпатикотония.

Результаты проспективного исследования в группе 2 (таблица 17) показали, что у пациентов 2 подгруппы, в сравнении с 1 группой, в начале исследования показатели структурного и функционального ремоделирования миокарда и БЦС более выражены, преобладает симпатикотония.

Таблица 17. Результаты проспективного исследования пациентов с АГ и ХСН

Показатель	1 подгруппа (NT-proBNP < 3,8 фмоль/мл) n=11		2 подгруппа (NT-proBNP >22,0 фмоль/мл) n=19	
	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 1	Наблюдение 2
ЛП, см	3,95±0,07	4,2±0,12*	4,41±0,08**	4,42±0,11
ММЛЖ, г	265,75±59,04	332,34±38,32	315,31±17,08	416,51±35,12*
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133,75±24,65	173,90±15,32*	144,91±33,22	182,66±31,87*
ИОТ	0,43±0,14	0,48±0,06*	0,35±0,09**	0,46±0,08*
ПЖ, см	2,65±0,07	2,72±0,28	2,96±0,42**	3,08±0,33*
ФВ, %	59,0±5,0	59,22±1,78	50,66±4,34	51,54±4,46
Е/А	0,98±0,12	0,81±0,16*	1,25±0,75**	1,29±0,62*
ОСА слева, мм	7,6±1,04	8,8±0,15*	8,47±0,53**	8,61±0,46
ТКИМ ОСА слева, мм	1,0±0,13	0,9±0,16	1,34±0,11**	1,48±0,09*
RMSSD, мс	127,0±23,24	64,0±12,06*	22,0±6,11**	23,0±7,56
SDNN, мс	157,0±19,09	124,12±20,32*	62,13±13,11**	112,13±16,97*

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05) с группой наблюдение 1,

\*\* – статистически значимые различия (p<0,05) с 1 группой

В динамике у пациентов 1 и 2 подгрупп увеличиваются ИММЛЖ, ИОТ; у пациентов 1 подгруппы прогрессируют диастолические нарушения по типу гипертрофических, дилатируется ОСА; у пациентов 2 подгруппы отмечается дилатация правого желудочка, тенденция к псевдонормализации

диастолических нарушений, утолщение ТКИМ, уменьшается гиперсимпатикотония.

Таким образом, результаты проспективного исследования иллюстрируют высказанное нами предположение о персонифицирующей роли уровня НУП у пациентов с АГ. Существует все больше доказательств, в том числе и результаты нашего исследования, что развитию ССЗ способствует нарушение системы НУП. Артериальная гипертензия сопровождается недостаточностью НУП. В ходе эволюции от АГ к ХСН сердце увеличивает его выработку и высвобождение НУП для того, чтобы компенсировать увеличение задержки воды. Повышенные циркулирующие уровни пептидов у пациентов с АГ и ХСН связаны с обострением СН и плохим прогнозом. Последние исследования показали, что у пациентов с ХСН и высоким уровнем в плазме BNP на самом деле отсутствуют зрелые формы BNP. Дефицит NT-proBNP может присутствовать и на ранних стадиях артериальной гипертензии, тем самым способствуя ее прогрессированию [Kobalava, Z., 2016]. Знания о системе НУП позволяют их рассматривать в качестве активного игрока в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования и сердечно-сосудистом континууме от АГ к ХСН. Эта система обеспечивает новые терапевтические возможности для лечения АГ и ХСН: синтетические НУП и ингибирование неприлизина.

### **Выводы**

1. Снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с изолированным течением артериальной гипертензии ассоциировано с повышением ее степени и риском ССО: NT-proBNP обратно взаимосвязан со степенью артериальной гипертензии ( $r=-0,624$ ;  $p=0,023$ ). Снижение уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ниже 3,85 фмоль/мл (cut off) ассоциировано с повышением степени артериальной гипертензии. Диагностическая ценность модели - чувствительность - 83%. специфичность - 71%. ROC - area under curve = 0,81. Качество модели - очень хорошее.

2. Повышение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью сопряжено с увеличением функционального класса ХСН: диагностическая ценность определения NT-proBNP для предсказания увеличения функционального класса ХСН у пациентов с АГ и ХСН при точке разделения 3,4 фмоль/мл - специфичность 71%, чувствительность - 76%. ROC – area under curve = 0,74. Качество модели - очень хорошее.

3. Взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ( $r=-0,498$ ;  $p=0,035$ ), ИП САД ( $r=-0,474$ ;  $p=0,040$ ), ИПн САД ( $r=-0,479$ ;  $p=0,038$ ), ИВ САД ( $r=-0,606$ ;  $p=0,006$ ), ИИ САД ( $r=-0,822$ ;  $p=0,002$ ) доказывает участие НУП в формировании суточного профиля артериального давления и сердечно-сосудистого риска. Разработана регрессионная модель определения диастолического миокардиального стресса с учетом параметров СМАД и уровня НУП:  $МС_{диаст} = -66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП\ САД - 3,34 \times СИ\ САД - 0,15 \times NT\text{-}proBNP$ , где  $-66,58$  – константа математических расчетов; ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ИП САД – индекс площади систолического артериального давления, мм рт. ст. $\times$ час/сутки; СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления, %; NT-proBNP – промозговой натрийуретический пептид, фмоль/мл. Статистическая значимость модели  $F=16,4$ ;  $p<0,001$ .

4. Изменение соотношения  $МС_{сист}/иКСО$  у пациентов с АГ отражает гемодинамическую нагрузку на миокард и различается у больных с разными типами ремоделирования левого желудочка: повышается у пациентов с концентрическим ремоделированием ( $10,68 \pm 1,29$ ), сопряжено с нарушением диастолической функции ЛЖ в виде замедленной релаксации и риском развития хронической сердечной недостаточности в 65% случаев; снижено у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ ( $5,62 \pm 0,23$ ) и с эксцентрической гипертрофией ЛЖ ( $6,33 \pm 0,21$ ) и взаимосвязано с нарушением диастолической функции ЛЖ в виде замедленной релаксации и риском ХСН в 95% и 85% случаев соответственно. Выделены 4 кластера пациентов по риску развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

5. Фракция укорочения средних волокон миокарда (ФУСВ) у пациентов с АГ ежегодно уменьшается на 0,295% и является ранним маркером нарушения систолической дисфункции ЛЖ. Регрессионная модель:  $ФУСВ, \% = 17,6 - 0,295 \times АГ$  (годы),  $r^2=0,21$ ;  $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ . Наиболее неблагоприятным типом ремоделирования миокарда ЛЖ для развития ранних систолических нарушений у пациентов с АГ является концентрическое ремоделирование ЛЖ ( $p<0,001$ ).

6. Подтверждая сопряженность относительного гиперальдостеронизма, артериального давления и ремоделирования миокарда получена статистически значимая взаимосвязь альдостерона с размером ЛП ( $r=0,609$ ;  $p=0,016$ ), КСР ( $r=0,570$ ;  $p=0,026$ ), иММЛЖ ( $r=0,669$ ;  $p=0,007$ ), ПЖ

( $r=0,795$ ;  $p=0,001$ ), обратная взаимосвязь с МСсист/иКСО ( $r=-0,602$ ;  $p=0,005$ ), альдостерона и IPI ОСА ( $r=0,409$ ,  $p=0,049$ ).

7. Особенности церебральной гемодинамики пациентов с АГ (группа 1 и 2) характеризуются нарастанием диаметра и ригидности ОСА и ВСА, уменьшением линейного кровотока, увеличением ТКИМ в динамике от АГ к ХСН. Наличие статистически значимых взаимосвязей результатов ДС БЦС с длительностью АГ, ХСН, параметрами ЭхоКГ, характеризующими структурные и функциональные изменения ЛЖ, подтверждают единство сердечно-сосудистого континуума при АГ.

8. У пациентов с АГ вариабельность сердечного ритма неоднородна в зависимости от риска ХСН и типа ремоделирования ЛЖ: у пациентов 1 кластера с риском развития ХСН в 95% случаев и концентрической ГЛЖ уровень симпатической активности (SDNN), влияние вазомоторного центра регуляции снижены (LF); у пациентов 4 кластера с риском развития ХСН в 65% случаев и концентрическим ремоделированием ЛЖ преобладает гиперсимпатикотония, высока активность вазомоторного центра; у пациентов 2 кластера с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ и риском ХСН в 85% случаев снижен LF, увеличена мощность в диапазоне очень низких частот (VLF) и зависит от изменений активности нейрогуморальной системы.

9. Диагностическими и прогностическими критериями развития диастолической дисфункции ЛЖ могут быть длительность артериальной гипертонии, возраст, диаметр общей сонной артерии слева. Предложен способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью:  $Z = -11,29 + 0,298 \times \text{АГ} + 0,078 \times \text{В} + 0,963 \times \text{ОСА}$ , где  $Z$  – коэффициент логистической регрессии;  $-11,29$  – константа математических расчетов; АГ – длительность артериальной гипертонии, годы; В – возраст пациента, годы; ОСА – диаметр общей сонной артерии слева по данным дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, мм; если  $Z$  имеет положительные значения, то вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) повышена; если отрицательные, то не повышена. ПЦПР составила 84,2%, а ПЦОР - 62,8%. Чувствительность - 87,3%; - специфичность - 62,5%.

10. Результаты проспективного исследования иллюстрируют высказанное нами предположение о персонифицирующей роли уровня НУП у пациентов с АГ и создают теоретическую основу для новых терапевтических стратегий лечения АГ и ХСН: синтетические НУП и ингибирование неприлизина.

## Практические рекомендации

1. Рекомендуется включать в стандарт исследования пациентов с артериальной гипертонией определение плазменного уровня NT-proBNP: снижение уровня NT-proBNP у пациентов с АГ без ассоциированного клинического заболевания (ХСН) ниже 3,85 фмоль/мл сопряжено с повышением степени артериальной гипертонии и требует коррекции лечения (чувствительность-83%; специфичность-71%; ROC-area under curve=0,81; качество модели - очень хорошее); у пациентов с АГ и ХСН повышение НУП более 3,4 фмоль/мл свидетельствует об увеличении функционального класса ХСН (специфичность-71%; чувствительность-76%; ROC-area under curve=0,74; качество модели - очень хорошее).
2. Предлагается к использованию математическая модель оценки диастолического миокардиального стресса для определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией в условиях терапевтической и кардиологической практики, учитывающая такие параметры СМАД, как ДАД, СИ САД, индекс площади САД, NT-proBNP:  $МС_{\text{диаст}} = -66,58 + 3,45 \times \text{ДАД} - 0,24 \times \text{ИП САД} - 3,34 \times \text{СИ САД} - 0,15 \times \text{NT-proBNP}$ , где  $-66,58$  – константа математических расчетов; ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ИП САД – индекс площади систолического артериального давления, мм рт. ст.×час/сутки; СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления, %; NT-proBNP - промозговой натрийуретический пептид, фмоль/мл. Статистическая значимость модели  $F=16,4$ ;  $p<0,001$ . При полученном значении более 140 диагностируют увеличение диастолического миокардиального стресса и назначают или корректируют гипотензивную терапию; и при значении менее или при равном 140 считают, что диастолический миокардиальный стресс не повышен, коррекция гипотензивной терапии не требуется.
3. Необходимо дополнительно измерять соотношение МСсист/иКСО при проведении ЭхоКГ у больных АГ для определения риска развития ХСН и коррекции терапии: у пациентов с концентрическим ремоделированием повышение соотношения МСсист/иКСО -  $10,68 \pm 1,29$  и более, сопряжено с нарушением диастолической функции ЛЖ в виде замедленной релаксации и риском развития хронической сердечной недостаточности в 65% случаев; снижение МСсист/иКСО у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ  $5,62 \pm 0,23$  и менее и с эксцентрической гипертрофией ЛЖ  $6,33 \pm 0,21$  и менее взаимосвязано с нарушением диастолической функции ЛЖ в виде

замедленной релаксации и риском ХСН в 95% и 85% случаев соответственно.

4. У пациентов с АГ и концентрическим ремоделированием ЛЖ, с целью профилактики ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, не назначать или титровать дозы гипотензивных препаратов с отрицательным инотропным действием.

5. В качестве диагностических и прогностических критериев развития диастолической дисфункции ЛЖ может быть использован способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, учитывающий длительность артериальной гипертонии, возраст, диаметр общей сонной артерии слева, реализованный в виде программы ЭВМ:  $Z = -11,29 + 0,298 \times \text{АГ} + 0,078 \times \text{В} + 0,963 \times \text{ОСА}$ , где  $Z$  – коэффициент логистической регрессии;  $-11,29$  – константа математических расчетов;  $\text{АГ}$  – длительность артериальной гипертонии, годы;  $\text{В}$  – возраст пациента, годы;  $\text{ОСА}$  – диаметр общей сонной артерии слева по данным дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, мм; если  $Z$  имеет положительные значения, то вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка повышена; если отрицательные, то не повышена. ПЦПР составила 84,2%, а ПЦОР – 62,8%. Чувствительность – 87,3%; – специфичность – 62,5%.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшая разработка темы представляет несколько направлений научного поиска: генетическое типирование – изучение влияния полиморфных вариантов гена мозгового натрийуретического пептида (полиморфный локус T-381C) на плазменный уровень данного гормона у пациентов с артериальной гипертонией с возможным последующим выделением новой формы вторичной артериальной гипертонии; нейрогуморальная регуляция – регуляция экспрессии гена BNP под действием нейрогормонов (ИЛ-1 $\beta$ , эндотелина-I, ангиотензина-II и агонистов адренергических рецепторов); нарушение процессинга BNP – наличие у пациентов АГ и ХСН непроцессированных молекул proBNP в концентрации, превышающей концентрацию физиологически активных молекул BNP; изучение тканеспецифичности НУП; сравнение эффективности разных групп антигипертензивных препаратов, в том числе и нового класса препаратов для лечения ХСН – сакубитрила/валсартана у пациентов с АГ и разным уровнем НУП, у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого



желудочка: история пациентов от начала лечения до «конечных точек» - развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Губарева, И.В. Корреляционный анализ эхокардиографии и дуплексного сканирования брахиоцефального ствола больных артериальной гипертонией с сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Ю.А. Сорокина // *Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов «Кардиология без границ»*. – М., 2007. – С. 161–162.
2. Губарева, И.В. Мозговой натрийуретический пептид в оценке структурно-функциональных особенностей артерий брахиоцефального ствола пациентов с артериальной гипертонией с сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // *Тр. I нац. конгр. «Кардионеврология» 1-2 декабря 2008 / под ред. М.А. Пирадова, А.В. Фоякина*. – М., 2008. – С. 302.
3. **Губарева, И.В. Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертонией с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2009. – № 3–4. – С. 49–53.**
4. **Губарева, И.В. Мозговой натрийуретический пептид в оценке структурно - функциональных изменений миокарда и брахиоцефального ствола пациентов артериальной гипертонией с сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // *Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – Т. 8, № 6(1). – С. 105–106.**
5. Частота атеросклеротического поражения коронарных, брахиоцефальных и почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, С.Б. Зверева [и др.] // *Информационные материалы III съезда кардиологов Приволжского федерального округа. 24–26 ноября*. – Самара, 2010. – С. 39.
6. **Губарева, И.В. Натрийуретические пептиды и показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2010. – № 7–8. – С. 16–20**

7. **Губарева, И.В. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и их взаимосвязь с показателями эхокардиографии и суточного мониторинга артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – № 3. – С. 28–33.**
8. Губарева, И.В. Показатели суточного мониторинга артериального давления и натрийуретические пептиды у больных артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Н.Г. Карнаух // Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. – М., 2011. – С. 337–338.
9. Губарева, И.В. BNP и состояние миокарда больных АГ с ХСН [Текст] : монография / И.В. Губарева. – Saarbruecken: LAP - Lambert Academic Publishing, 2011. – 80 с.
10. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма и натрийуретические пептиды больных артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Т.Э. Слепова // Материалы науч.-практич. конф. «Кардионеврология 2011». Сб. материалов. – Самара, 2011. – С. 51–52.
11. Губарева, И.В. Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий больных артериальной гипертонией с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Л.В. Лепина // Журнал Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 60–61.
12. Губарева, И.В. Показатели суточного мониторинга АД и циркадной гетерогенности депрессий у больных артериальной гипертонией легкой и умеренной степени [Текст] / И.В. Губарева, Н.Г. Карнаух // Сб. материалов науч.-практич. конф., посвящ. 20-летию факультета медицинской психологии СамГМУ. – Самара, 2011. – С.55–56.
13. **Губарева, И.В. Дуплексное сканирование брахиоцефального ствола больных артериальной гипертонией с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Известия Самарского научного центра РАН. – 2011. – Т. 13, № 1(7). – С. 1717–1720.**
14. Исследование вариабельности сердечного ритма и натрийуретических пептидов у пациентов с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, А.Н. Щепалина [и др.] // Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии», 3–5 октября. – М., 2012. – С. 237–238.

15. Губарева, И.В. **Вариабельность сердечного ритма больных с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2012. – Т. 27, № 3, вып. 1. – С. 53–57.**
16. Губарева, И.В. **Суточный профиль вариабельности сердечного ритма больных с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №9(101). – С. 11–15.**
17. Губарева, И.В. **Вариабельность сердечного ритма и плазменный уровень натрийуретических пептидов пациентов с артериальной гипертонией и различными типами диастолической дисфункции левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – №5–6. – С. 107–113.**
18. Губарева, И.В. **Изучение взаимосвязи миокардиального стресса и натрийуретических пептидов у больных с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1(49). – С. 108–109.**
19. **Маркеры миокардиального стресса в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертонией [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Т.Э. Слепова [и др.] // Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. – Казань, 2014. – С.264.**
20. Губарева, И.В. **Способ диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертонией [Текст] / И.В. Губарева // Известия Самарского научного центра РАН. Социальные, Гуманитарные, Медико-Биологические Науки. – 2014. – Т. 16, № 5-4. – С.1266–1268.**
21. Gubareva, I.V. **Role of natriuretic peptides in medium cardiovascular complications risk formation among hypertensive railway employers [Text] / I.V. Gubareva // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. 5–441; p 341.**
22. **Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Н.Н. Крюков, Ю.Ф. Титова, Г.И. Киселева И.В. Губарева // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21(4). – С. 378–385.**

23. Губарева И.В. Изучение суточного профиля артериального давления у мужчин среднего возраста с изолированным течением артериальной гипертонии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева // Уральский медицинский журнал. – Екатеринбург, 2016. – № 4. – С. 106–111.

24. Губарева, И.В. Особенности взаимосвязи между N- терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22(3). – С. 263–273.

25. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и альдостерона при изолированном течении артериальной гипертонии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, Е.Ю. Губарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4(132), Прил.: 4-й междунар. форум «Российские дни сердца». Материалы форума. 21-23 апреля 2016, Санкт-Петербург. – С.48.

26. Gubareva, E.Ju. Features of N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide plasma level in patients with arterial hypertension and chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction [Text] / E.Ju. Gubareva, I.V. Gubareva, N.N. Kryukov // European Journal of Heart Failure © 2016 European Society of Cardiology. – 2016. – Vol. 18 (Suppl. 1). – P.145.

27. Губарева И.В. Особенности плазменного уровня промозгового натрийуретического пептида у мужчин с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков, Е.Ю. Губарева // Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. – Екатеринбург, 2016. – С. 479.

#### **Изобретения и свидетельства РФ по теме диссертации**

1. Программа прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст]: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – № 2014617902; заявл. 05.08.2014; зарег. 19.09.2014. № 2014619719. – 2 с.

2. Пат. 2561296 С1, RU, МПК А61В 8/021, (2006.01) Российская Федерация. Способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – № 2014126330/14; заявл. 27.06.2014, опубл. 27.08.2015. – Бюл. № 24. – 4 с.

3. Пат. 2564087 С1, RU, МПК А61В 5/00, (2006.01) Российская Федерация. Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – № 2014133609/14; заявл. 14.08.2014, опубл. 27.09.2015. – Бюл. № 27. – 4 с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВ – индекс времени

ИИ – индекс измерений

иКСО – индекс конечно-систолического объема

ИММЛЖ - индексированная масса миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИО – индекс объема

ИОТ - индекс относительной толщины левого желудочка

ИП – индекс площади

КГ – концентрическая гипертрофия

КДР – конечный диастолический размер

КДО – конечный диастолический объем

КИМ - комплекс интима-медиа

КР – концентрическое ремоделирование

КСР - конечный систолический размер

КСО – конечный систолический объем  
ЛЖ - левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МС – миокардиальный стресс  
МСсист – систолический миокардиальный стресс  
МСдиаст – диастолический миокардиальный стресс  
НУП – натрийуретические пептиды  
ОСА - общая сонная артерия  
ОПС – общее периферическое сопротивление  
ОАП – общая артериальная податливость  
ПОМ - поражение органов-мишеней  
ПЖ – правый желудочек  
РААС – ренин-ангиотензин –альдостероновая система  
РКО – Российское кардиологическое общество  
САД – систолическое артериальное давление  
СИ – суточный индекс  
СМАД – суточное мониторирование АД  
ССО - сердечно-сосудистые осложнения  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
СФВ – сохраненная фракция выброса  
ТЗСЛЖ толщина задней стенки ЛЖ  
ТКИМ ОСА толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ФВ – фракция выброса  
ФУ – фракция укорочения  
ФУСВ – фракция укорочения средних волокон  
ЭГ - эксцентрическая гипертрофия  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ESC – Европейское кардиологическое общество  
NT-proBNP – промозговой натрийуретический пептид



