

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук,
профессор Н.Н.Крюков

Самара 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Сердечно-сосудистый континуум: от артериальной гипертонии до хронической сердечной недостаточности.....	16
1.2. Роль нейрогуморальных факторов в механизмах формирования артериальной гипертонии и компенсации хронической сердечной недостаточности.....	18
1.2.1. Современные представления о натрийуретических пептидах и их роли в регуляции артериального давления и компенсации хронической сердечной недостаточности.....	18
1.2.2. Альдостерон в становлении артериальной гипертонии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности	29
1.3. Патогенетическое значение ремоделирования сердца при артериальной гипертонии в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности.....	32
1.4. Ремоделирование артерий брахиоцефального ствола, как фактор риска и прогрессирования артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности.....	39
1.5. Вегетативная нервная система в патогенезе артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности.....	43
1.5.1. Суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией без и с хронической сердечной недостаточностью.....	47
1.5.2. Особенности variability сердечного ритма у больных с артериальной гипертонией без и с хронической сердечной недостаточностью.....	51

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	55
2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	57
2.2. Методы исследования.....	60
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	60
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	61
2.2.3. Критерии определения стадии хронической сердечной недостаточности.....	69
2.2.4. Тест 6-минутной ходьбы.....	70
2.3. Методы статистической обработки данных, использованные в работе.....	70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	73
3.1. NT – proBNP и альдостерон у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.....	73
3.2. Особенности геометрии сердца и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.....	81
3.3. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертонией и с хронической сердечной недостаточностью.....	112
3.4. Особенности суточного мониторирования артериального давления у больных АГ и ХСН.....	124
3.5. Особенности вариабельности ритма сердца по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ.....	134
3.6. Математические модели для прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка и определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией.....	142
3.6.1. Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью	

(Патент на изобретение № 2564087 от 01.09.2015).....	142
3.6.2. Математическая модель для определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса (Патент на изобретение № 2561296 от 30.07.2015).....	146
3.7. Результаты проспективного исследования.....	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	156
Выводы.....	180
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.....	183
УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	187

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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 [4, 94, 100, 104, 209, 243].

Болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, в России включены в перечень социально значимых заболеваний в соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 № 715. В рамках утвержденной Указом 18 Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года осуществляются мероприятия по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [69].

Важность раннего выявления артериальной гипертонии и эффективного контроля артериального давления в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировали многочисленные клинико-эпидемиологические исследования [36, 70, 101, 162, 307, 336, 353]. Известно, что артериальная гипертония ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев [72, 73]. 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 [4, 95, 208]. 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 [1, 9, 10, 74, 95, 189].

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 [96-97, 102-103, 191].

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 [6, 8, 12, 40, 186].

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 [35, 52-53, 105, 162, 195-196, 237, 254, 356, 357].

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, рекомендованы ESC и РКО для скрининга пациентов с ХСН [55, 150].

Натрийуретические пептиды также обладают антифиброзным, антигипертрофическим, антиапоптотическим, противовоспалительным эффектами, патофизиологическая роль которых в становлении АГ и ХСН до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [129-130, 138, 143, 158-159, 168, 193, 239, 260, 269].

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» [19, 150, 156, 249-250]. Изучение механизмов «недогрузки ЛЖ» и «факторов разгрузки» может представить новые стратегии для оптимизации лечения, предупреждения прогрессирующего гипертонического ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

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 [26, 61, 78-79, 90, 253].

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 гипертензией для повышения эффективности профилактики ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования:

1. Оценить плазменный уровень натрийуретических пептидов и альдостерона у пациентов с артериальной гипертензией при изолированном течении и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.
2. Выявить особенности центральной и церебральной гемодинамики у больных при изолированном течении артериальной гипертензии 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 variability 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 на изобретение № 2561296 от 30.07.2015).

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 и «средне-сниженной» ФВ ЛЖ (HFmrEF) – МСсист/иКСО, ФУСВ.

Впервые разработан способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Патент на изобретение № 2564087 от 01.09.2015) и программа прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014619719 от 19.09.14).

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,

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 на изобретение № 2564087 от 01.09.2015) 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 от 19.09.14) 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 на изобретение № 2561296 от 30.07.2015) 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. Изучение механизмов «недогрузки ЛЖ» и «факторов разгрузки» может

представить новые стратегии для оптимизации лечения, предупреждения прогрессирования гипертензивного ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности. При прогрессировании артериальной гипертензии дальнейшее увеличение артериального давления пропорционально подавляет симпатическую активность, заболевание переходит в нормокинетическую стадию с низким уровнем симпатической активности, но с высоким АД. Таким образом, количественные показатели АД и СНС у пациентов с АГ должны быть обратно пропорциональны друг другу. Соответственно, мы получаем новую прогностическую модель, специфичную для системы с отрицательной обратной связью между повышением АД и уровнем симпатической активности. При одном и том же уровне повышения активности СНС результирующее повышение АД, зависящее от множества дополнительных факторов, может варьировать в значительных пределах и уровень активности СНС потенциально является более стабильным предиктором индивидуального эффекта лечения. Таким образом, исходная активность СНС перед лечением может быть предложена в качестве предиктора его эффективности, а количественное выражение такой модели как метод индивидуального прогнозирования его результатов.

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.

Выводы сделаны на основании данных, обработанных параметрическими и непараметрическими методами одномерной и многомерной статистики, с применением дисперсионного, корреляционного, регрессионного, многофакторного анализа.

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

Апробация научных результатов

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.

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 атериальной гипертонии 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.

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.

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 РФ.

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью» № 2564087 от 01.09.2015, патент на изобретение «Способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией на основании оценки диастолического

миокардиального стресса» № 2561296 от 30.07.2015, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью» № 2014619719 от 19.09.14.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 14 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сердечно-сосудистый континуум: от артериальной гипертензии до хронической сердечной недостаточности

Концепция единого сердечно-сосудистого континуума прочно вошла в научно-медицинскую литературу и представляет собой процесс развития сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска (ФР) до развития хронической сердечной недостаточности и гибели пациента [198]. Позднее был изучен «гипертонический каскад», в котором центральную роль играет артериальная гипертензия и гипертоническое поражение сердца, которое минуя сразу несколько этапов классического континуума, в финале приводит к развитию необратимых изменений [67-68].

Более детальное изучение конвенционных факторов риска (АГ, дислипидемия, метаболические нарушения, курение и др.) и выявление новых неконвенционных ФР (гипергомоцистеинемия, инсулинорезистентность, высокочувствительные медиаторы воспаления, в частности С-реактивный белок, провоспалительные цитокины: ИЛ-6, ФНО - α и др., совершенствование методов молекулярно-генетической диагностики и, как следствие, лучшее понимание патогенеза и механизмов развития заболевания, привели в настоящее время к формированию современного понятия сердечно - сосудистого континуума. Суть этого феномена заключается в том, что факторы риска ХСН приводят к гибели и гибернации кардиомиоцитов, изменению функции эндотелия сосудов, объема крови и нейрогуморального статуса, активизируя тканевые и циркулирующие нейрогормоны, что сопровождается развитием ремоделирования сердца и его дисфункцией с развитием манифестной сердечной недостаточности.

Согласно современным концептуальным представлениям, особенностью сердечно-сосудистого континуума является то, что с определенного этапа развитие сердечной недостаточности проходит по общим патогенетическим закономерностям вне зависимости от этиологических факторов [68]. Двумя

основными этапами континуума являются гипертрофия миокарда и ремоделирование сердца.

Тем не менее, в настоящее время дискуссионными являются вопросы о патогенетических механизмах, которые лежат в основе ремоделирования камер сердца при артериальной гипертензии. Своевременная диагностика структурно-функциональных изменений в сердце и состояния его компенсаторного резерва по-прежнему является актуальной проблемой [217, 262, 278, 285, 291, 313, 332-333, 369].

Ремоделирование сердца при артериальной гипертензии хорошо изучено в стадии развившихся функциональных и структурных изменений: Конради А.О. [41] и Грачев О.В. [50] показали, что для артериальной гипертензии характерно развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), диастолической дисфункции (ДД); наличие снижения ФВ при ХСН доказали Беленков Ю.Н. и Мареев В.Ю. [10]. Необходимо отметить, что недостаточно изучены возможности ранней диагностики ремоделирования левого желудочка у больных с АГ в тот период, когда ГЛЖ, ДД ЛЖ, сферификация левого желудочка и снижение фракции выброса еще отсутствуют.

Неадекватный гемодинамический ответ у больных с нарушениями диастолической функции левого желудочка, способствует уменьшению кровенаполнения артерий и изменению тонуса артерий, в том числе и брахиоцефального ствола. Повышенный сосудистый тонус чаще определяется в молодом и несколько реже - в среднем возрасте. По мере прогрессирования заболевания уменьшаются дистонические изменения и реактивность по отношению к вазоактивным препаратам, снижаются объемное пульсовое кровенаполнение и эластичность сосудистой стенки. У большинства больных на фоне выраженного стойкого повышения тонуса сосудов головы отмечается значительное снижение минутного объема кровообращения за счет ударного объема сердца, брадикардии и экстрасистолии. Какова роль ремоделирования сердца в развитии этой патологии, является ли диастолическая дисфункция ЛЖ основным механизмом дисциркуляторных расстройств или имеют значение

другие механизмы и предикторы – вопросы, решение которых имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Для фундаментальной, и практической кардиологии актуально изучение этих вопросов, так как их решение позволит разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациентов с АГ, усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения с целью предупреждения развития осложнений и оптимизации лечения.

1.2. Роль нейрогуморальных факторов в механизмах формирования артериальной гипертензии и компенсации хронической сердечной недостаточности

Роль нейрогормонов в патогенезе артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности принято представлять в виде весов, чаши которых в норме уравновешены и отражают баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, натрийуретические пептиды, брадикинин, простаглицлин и др.) и «негативные» (симпатоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелин и вазопрессин) эффекты [8, 40, 93, 136, 143, 166, 222, 292-293].

1.2.1. Современные представления о натрийуретических пептидах и их роли в регуляции артериального давления и компенсации хронической сердечной недостаточности

Натрийуретические пептиды (НУП) - семейство пептидных гормонов, сходных по структуре, участвующих в регуляции объема крови, артериального давления (АД) и водно-солевого баланса организма, обладающих аутокринными и паракринными свойствами.

В 1981 г. группа канадских ученых во главе А.J. de Bold обнаружила активное вещество, которое было названо предсердным натрийуретическим

фактором, а позднее - предсердным натрийуретическим пептидом (atrial natriuretic peptide или ANP), доказав, что введение экстракта миокарда предсердий экспериментальным животным вызывает натрийурез и диурез [109]. В 1984 г. К. Kangawa и соавт. выделили предсердный натрийуретический пептид в чистом виде и определили его химическую структуру. М. Cantin и J. Genest в 1985 г. доказали роль предсердного натрийуретического пептида как гормонального фактора, регулирующего водно-электролитный гомеостаз и артериальное давление, опубликовав статью под названием «Сердце - эндокринная железа» [30]. В дальнейшем из различных тканей животных и человека были выделены и другие типы натрийуретических пептидов:

- НУП типа В (brain natriuretic peptide или мозговой, BNP), по химическому строению напоминающий ANP, выделен в 1988 г. Т. Sudoh и соавторами [135, 265] из головного мозга свиньи;
- НУП типа С (или сосудистый, CNP) так же, как и BNP, выявлен Т. Sudoh и соавторами в 1990 г. [112, 171, 182, 266, 320];
- из генома древесной змеи (*Dendroaspis angusticeps*) в 1992 г. Н. Schweitz и соавторами [164, 165, 187, 188, 231, 280, 310] был выделен НУП типа D (или дендроаспидный, DNP);
- НУП типа V (vasonatin peptide, VNP) – синтезирован С. Wei в 1993 г. [135, 366, 367], имеющий структуру CNP (22 аминокислотное кольцо) и ANP (COOH – ветви);
- *Pseudocerastes persicus natriuretic peptide*, по функциям и строению напоминающий ANP [215] выделен из генома персидской гадюки (*Pseudocerastes persicus*) в начале XXI века;
- В 2004 г. был представлен остеокрин – пептид, член семейства НУП, участвующий в регуляции роста костей и процессах оссификации [150, 167, 239-240, 305].

Наиболее изучены натрийуретические пептиды типа А, В и С. Все они имеют близкую структуру молекулы, представляющую собой кольца, состоящие из 17 аминокислот, и дисульфидного (–S–S–) мостика, соединяющего два

цистеина. Каждое кольцо имеет NH₂- и COOH- терминальные ветви, также состоящие из аминокислот [167-168, 204, 220, 305]. Одиннадцать из семнадцати аминокислотных остатков кольцевой структуры у всех представителей семейства НУП идентичны, тогда как концевые фрагменты пептидов выраженной гомологии не имеют.

Для диагностических и прогностических целей считается целесообразным использование BNP [153, 155, 212, 232, 239, 269, 275, 284, 304]. BNP синтезируется преимущественно в кардиомиоцитах желудочков, в предсердиях, фибробластах, клетках головного мозга. Установлено, что НУП синтезируются в виде белков-предшественников (preprohormones). PreproBNP (134 аминокислоты) проходит процесс расщепления. Он высвобождается в кровь в виде N-терминального фрагмента, который состоит из 76 аминокислот (NT-proBNP), физиологическая активность которого к настоящему моменту не установлена, и активного гормона (BNP), содержащего 32 аминокислоты. BNP хранится в накопительных гранулах. Все три пептида - BNP, NT-proBNP и preproBNP присутствуют в кровотоке [184, 305, 371].

Основным стимулом для синтеза и секреции BNP является объемная перегрузка миокарда или «миокардиальное напряжение» («cardiac wall stress») желудочков [3, 122, 371]. Известно, что, независимо от гемодинамических нагрузок камер сердца, синтез НУП может увеличиваться в ответ на аритмию, тахикардию, ишемию, введение глюкокортикоидов, экспозицию гормонов щитовидной железы, ангиотензина II, эндотелина 1. Регуляция BNP осуществляется на уровне экспрессии гена. Экспрессия гена BNP в ответ на стимулы может возрастать очень быстро.

Рецепторы НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках. В настоящее время известно, что существует 3 типа рецепторов НУП, трансмембранных белков, являющихся лигандами НУП: NPR-A, NPR-B и NPR-C. Рецепторы NPR-A и NPR-B являются трансмембранными гуанилатциклазами – ферментами, катализирующими синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ – «классический» внутриклеточный вторичный мессенджер,

который при активации рецептора пептидом запускает цГМФ-индуцируемый сигнальный каскад реакций, их результатом и являются биологические эффекты НУП. Рецептор NPR-C - клиренс-рецептор, он контролирует локальные концентрации ANP и BNP и не является ферментным. Путем рецепторопосредованного связывания и с последующим разрушением он удаляет ANP и BNP из циркуляции.

Установлено, что каждый НУП имеет индивидуальную афинность к каждому рецептору, которая не совпадает с типом пептидов. Степень афинности пептидов к рецепторам можно определить следующим порядком [30, 241, 255]:

- NPR-A: ANP \geq BNP \gg CNP;
- NPR-B: CNP > ANP \geq BNP;
- NPR-C: CNP > ANP, BNP

BNP снимает блокаду внутриклеточной гуанилатциклазы связываясь с рецепторами ANP (NPR-A): из гауозинтрифосфата образуется гауозинмонофосфат. Это приводит к следующим биологическим эффектам: усиливается натрийурез, вазодилатация, подавляется секреция ренина, стимулируется антимитогенез мезангиальных клеток, сердечных фибробластов и эндотелиальных клеток, сосудистых гладкомышечных клеток.

Существует два варианта выведения BNP: 1) NPR-C-опосредованное связывание с последующим внутриклеточным разрушением НУП; 2) протеолитическое расщепление нейтральными эндопептидазами (НЭП) и цинк-зависимыми металлопротеиназами экстрацеллюлярного матрикса.

Время полураспада циркулирующего BNP – около 20 минут. У NT-proBNP более долгий период полураспада, чем у BNP (до 120 минут), что имеет диагностическое значение. BNP выводятся из кровообращения почками, эндотелиальными клетками, легкими и сердцем. Клиренс NT-proBNP происходит преимущественно ренально [30, 239, 320].

Основные физиологические эффекты натрийуретических пептидов хорошо известны. Их также называют «семейством вазоактивных пептидов»: они усиливают выделение с мочой натрия, стимулируя диурез и периферическую

вазодилатацию, снижая артериальное давление и являясь физиологическими антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина.

Полагают, что BNP обеспечивают кардиоваскулопротекцию и ренопротекцию [167, 184, 255, 305, 371]:

- снижая системное давление крови и венозного возврата (преднагрузки) к сердцу и обеспечивая баланс электролитного гомеостаза;
- инактивируя ренин и альдостерон, ангиотензин II;
- препятствуя ремоделированию сердца и сосудов: 1) ингибируя воспалительные, гипертрофические и пролиферативные процессы в эндотелии, гладкомышечных клетках, миокарде; 2) уменьшая активность РААС, систем цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, катехоламинов и др.; 3) влияя на процессы коагуляции и атеротромбоза.

По самым последним данным, система НУП участвует в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома [276].

К настоящему времени стало известно, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с дисрегуляцией системы натрийуретических пептидов. Существуют данные о том, что изменение метаболизма НУП может играть определенную роль в развитии «гипертонического сердца» [129-130, 147, 368] и стабилизации АГ [154]. В ряде исследований с генетически измененными экспериментальными животными показано, что отсутствие в организме рецепторов NPR-A или ANP сопровождается развитием выраженной гипертрофии миокарда [311].

В других сериях экспериментов установили, что у мышей с дефицитом BNP в отсутствие системной гипертонии или гипертрофии развивается мультифокальный фиброз миокарда желудочков. Эти данные позволили сделать предположение, что BNP играет роль местного фактора регуляции -

«продуцируемого кардиомиоцитами антифибротического фактора», регулирующего процессы ремоделирования желудочков [364].

При исследовании культур клеток установлено, что BNP имеет свойства функционального антагониста трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который является основным профибротическим и провоспалительным фактором роста в сердце [260]. Антагонизм BNP и TGF- β в культуре сердечных миофибробластов проявляется влиянием на клеточный рост, продукцию коллагена и фибронектина [155]. В этих же экспериментах показано, что BNP ингибирует экспрессию генов, отвечающих за провоспалительные, профибротические и протрансформационные процессы.

Эффекты НУП на резистивные сосуды имеют комплексный характер. Доказано в эксперименте, что у трансгенных животных со значимо повышенным уровнем BNP существенно снижены АД и периферическое сосудистое сопротивление [364]. НУП снижают симпатический тонус сосудов за счет подавления активности барорецепторов, уменьшения освобождения катехоламинов из периферических нервных окончаний, а также за счет депрессии высших отделов симпатической вегетативной регуляции в головном мозге. НУП также способствуют активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это препятствует реализации рефлекторного ответа симпатической нервной системы (тахикардия, вазоконстрикция) на уменьшение ударного объема и артериального давления [255]. Конечным результатом является профилактика повышения постнагрузки миокарда.

Суть семейства натрийуретических пептидов в патогенезе артериальной гипертонии и гипертоническом континууме в настоящее время не определена и является предметом научных дискуссий.

Для лабораторной диагностики доступны пептид-предшественник BNP - proBNP, его N-концевой фрагмент - NT-proBNP и биологически активный пептид - BNP. В практической деятельности чаще определяют BNP и NT-proBNP.

BNP и NT-proBNP вырабатываются в эквимольных концентрациях. Период полувыведения BNP - 20 мин, период полувыведения NT-proBNP – 120

мин, поэтому концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше – у здорового взрослого составляет около 200 пг/мл, концентрация BNP – около 25 пг/мл [122, 168]. Почечный путь элиминации NT-proBNP определяет большую его стабильность «in vitro» по сравнению с BNP, который ферментативно разрушается и после взятия образца. Все это определяет большее удобство определения NT-proBNP для практического использования – большая точность и меньшая подверженность результатов случайным колебаниям [147, 172, 267].

Споры о недостатках и достоинствах лабораторных методов определения НУП не прекращаются [3, 126, 224, 371]. Ряд исследований доказали высокую корреляцию между концентрацией BNP и NT-proBNP [176, 270], однако период полувыведения, межиндивидуальные различия заметно расходятся [118, 142, 226]. В настоящее время нет прямого способа пересчета результатов одного метода в результаты другого, не говоря уже о различиях между способами определения одного и того же пептида, но в целом их прогностические и диагностические параметры в клинических ситуациях оказываются схожими.

В основу исследования BNP и NT-proBNP положен принцип иммунохимии. В настоящее время для определения концентрации НУП в венозной крови используют радиоиммунный анализ с экстракцией или без нее, иммунорадиометрический без экстракции (более точный) и иммуноферментный методы, однако, единого стандартизованного метода определения НУП нет. Значения показателей, которые получены при использовании наборов разных производителей, иногда значительно отличаются, потому что используются разными производителями антитела к разным аминокислотным фрагментам натрийуретических пептидов, различаются условия проведения и регистрации реакции [266, 331, 358].

Известно, что уровни BNP и NT-proBNP в физиологических условиях зависят от многих факторов, наиболее существенными из которых являются пол и возраст пациента. Так, по данным современной литературы, в качестве нормативных значений для мужчин моложе 54 лет рассматриваются значения BNP до 60 пг/мл, в возрасте 55-64 года – до 80 пг/мл, у мужчин от 65 до 74 лет –

150 пг/мл и старше 75 лет – до 121 пг/мл. Значения BNP у женщин несколько выше: женщины моложе 45 лет – до 89 пг/мл, от 45 до 54 лет - до 111 пг/мл, 55-64 года - до 115 пг/мл, 65-74 года – до 159 пг/мл и старше 75 лет – до 266 пг/мл.

Аналогичные данные представлены для NT-proBNP: для мужчин моложе 54 лет рассматриваются значения NT-proBNP до 93 пг/мл, в возрасте 55-64 года – до 177 пг/мл, у мужчин от 65 до 74 лет – 229 пг/мл и старше 75 лет – до 852 пг/мл. Значения у женщин также несколько выше: женщины моложе 45 лет – до 178 пг/мл, от 45 до 54 лет - до 192 пг/мл, 55-64 года - до 226 пг/мл, 65-74 года – до 353 пг/мл и старше 75 лет – до 624 пг/мл [240, 251].

Механизмы, ответственные за повышение НУП с возрастом, до сих пор не известны, и повышение концентрации натрийуретических пептидов у пожилых не сопровождается тем благоприятным их воздействием на водно-минеральный гомеостаз и артериальное давление, которые наблюдаются у более молодых пациентов. Это может быть частично обусловлено снижением функции почек в старшей возрастной группе [193].

Известно, что на уровень натрийуретических пептидов в крови влияют: функциональное состояние почек, ожирение, анемия, конституциональные особенности, аритмии, состояние щитовидной железы и др. [206, 238, 240, 282, 241]. Относительный вклад этих факторов может отличаться в разных клинических ситуациях и во взаимосвязи со степенью дисфункции миокарда, являясь предметом научных дискуссий.

«Точка разделения», устанавливаемая для практических целей на основании клинических данных и с учетом всех возможных методологических расхождений, для BNP - 100 пг/мл - значения показателя ниже этого уровня позволяют считать ХСН маловероятной [157, 122]. Если значения превышают 500 пг/мл - предполагают высокую вероятность ХСН. Для NT-proBNP при значениях менее 300 пг/мл ХСН маловероятна; для пациентов моложе 50 лет при показателях NT-proBNP от 450 пг/мл и выше – вероятность ХСН высокая, для пациентов старше 50 лет - от 900 пг/мл [172, 240].

«Серая зона» - интервал показателей НУП между общепринятыми нижними и верхними пределами точки разделения нормы и патологии - не позволяет ни опровергнуть, ни подтвердить диагноз.

Подавляющее большинство пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, ранее имели предикторы ХСН, которые можно было распознать до начала заболевания. Диагностическая применимость определения НУП в условиях острой сердечной недостаточности индуцировала интерес к оценке этих биомаркеров в качестве скрининга больных с сердечной дисфункцией без явных ее симптомов. Применимость исследования концентрации НУП в крови для стратификации риска у больных сердечной недостаточностью, в общей популяции людей без ХСН в анамнезе или у лиц с риском ее развития, подтверждает увеличение количества научных публикаций [144, 174-175, 237, 271, 330, 365].

Необходимо отметить, что определение НУП в сочетании со стандартными клиническими и лабораторными прогностическими показателями выполняет важную дополнительную прогностическую роль [119-121, 140, 283, 349-350], и рекомендуемый в настоящее время «мультимаркерный» подход предусматривает сочетание определения натрийуретических пептидов с другими методами скрининга для повышения диагностической точности любого отдельного теста [108, 272].

Результаты научных исследований последнего десятилетия свидетельствуют о высокой распространенности повышенного уровня НУП в группах больных с риском развития СН, особенно среди имевших в анамнезе артериальную гипертензию, сахарный диабет [179, 339, 363], заболевания коронарных артерий [213, 334] и у пожилых [163, 170, 194].

Распространенность исходных аномалий клапанов, ГЛЖ, диастолической дисфункции, локальных нарушений подвижности стенок миокарда, по данным новейшего исследования, проведенного на общей популяции, была наибольшей среди людей с уровнем BNP, NT-proBNP в пределах верхней четверти. При диапазоне уровня натрийуретических факторов, наблюдаемом в общей

популяции, повышение вероятности выявления сердечной недостаточности наблюдалось у пациентов с более высоким уровнем NT-proBNP, что, очевидно, связано с относительно неспецифичной связью с диастолической дисфункцией левого желудочка [120, 212, 354].

Результаты исследования J. Morwanі и соавт. [300] показали, что после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) менее 40% уровень BNP достоверно отличается от больных с нормальной и относительно сниженной ФВ ЛЖ.

N. Davidson в своем исследовании подтвердил эти данные [177], а M. Вay и соавт. [283] доказали отрицательную взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка.

H. Sumida [178] уточнил, что концентрация ANP и BNP повышается пропорционально тяжести дисфункции ЛЖ.

Результаты научных исследований по изучению НУП у больных АГ противоречивы. Не получены достоверные данные о различии концентрации BNP в группах больных с АГ и пациентов с нормальным артериальным давлением. Уровень BNP возрастал, если отмечалась гипертрофия левого желудочка: выявлена прямая корреляция BNP с индексом массы миокарда ЛЖ, относительной толщиной стенки миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Кроме того, при нарушении диастолического расслабления у пациентов с АГ уровень BNP повышался: отмечена корреляция уровня НУП с ЭхоКГ показателями диастолической функции ЛЖ [303, 327, 344, 363].

В исследовании Hildebrandt P. и соавт. (фрагмент исследования LIFE) у 38 пациентов с АГ и ЭКГ признаками гипертрофии левого желудочка и сохранной функцией левого желудочка по данным ЭхоКГ, в сравнении со здоровыми добровольцами, уровень NT-proBNP этих пациентов был достоверно выше почти в 8 раз. Индекс массы миокарда, по результатам магнитно-резонансной томографии, достоверно ассоциировался с логарифмом NT-proBNP [281].

Однако, в настоящее время имеются противоположные данные о взаимосвязи уровня NT-proBNP и толщины стенок левого желудочка: в исследовании Talwar S. и соавт. [207], пациенты были распределены на 5 групп: 1 группа - 15 практически здоровых лиц с нормальной ЭхоКГ; 2 группа - 22 человека с АГ с нормальной функцией левого желудочка по ЭхоКГ и без ГЛЖ; 3 группа - 24 человека с АГ с нормальной функцией левого желудочка по ЭхоКГ и с ГЛЖ; 4 группа - 13 человек с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) и с индексом движения стенки левого желудочка 1,9-1,3; 5 группа - 17 человек с АГ без ИБС с индексом движения стенки левого желудочка менее 1,2. В ходе исследования было установлено, что концентрация NT-proBNP увеличена у лиц с АГ и нарушенной функцией левого желудочка в сравнении с нормотензивными пациентами. Достоверной взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и массой левого желудочка (ИММЛЖ), толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенкой левого желудочка не найдено. Авторы объяснили отсутствие корреляции между показателями NT-proBNP и ИММЛЖ возможным влиянием гипотензивной терапии и сделали выводы, что наличие АГ с ГЛЖ или без неё при нормальной функции левого желудочка не приводит к изменению концентрации NT-proBNP, а повышенный уровень NT-proBNP характеризует нарушение функции левого желудочка.

Интересны результаты исследования С.М Ramachandran, который в течение 4 лет наблюдал за мужчинами и женщинами с исходно нормальным давлением (1081 человек). В итоге повышение артериального давления, выраженное в той или иной степени, было зарегистрировано у 36,2% мужчин и 33,1% женщин. Стадии повышения АД определялись согласно классификации JNC VI. Артериальная гипертензия развилась у 16,4% мужчин и 15,5% женщин. После поправки на известные факторы риска повышения АД, была выявлена слабая, но статистически значимая ассоциация между повышением плазменного уровня BNP и вероятностью подъема АД у мужчин: отношение шансов 1,15 при переходе в каждую последующую стадию по классификации JNC ($p=0,046$). У женщин аналогичной ассоциации не отмечалось ($p=0,82$) [318].

Предыдущие исследования сообщали, что НУП повышены при гипертонии, особенно, когда присутствует гипертрофия левого желудочка. Тем не менее, Р. Belluardo в 2006 году оспорил это общее мнение, показав в исследовании, что выработка НУП уменьшается на ранних стадиях артериальной гипертонии.

Кроме того, важность ANP и BNP в регуляции АД и риске развития гипертонии была недавно подтверждена в исследовании С. Newton-Cheh, 2009. В этом популяционном исследовании изучали генетические варианты гена ANP и BNP, которые приводили к повышению концентрации в плазме ANP и / или BNP и были связаны с более низким АД и снижением риска артериальной гипертонии у пациентов. Эти данные согласуются с более ранними исследованиями животных, в которых удаление ANP или NPR-A гена у мышей привело к гипертонии и гипертрофии левого желудочка [245].

Отсутствие крупных исследований НУП у больных с артериальной гипертонией ограничивает наше понимание роли этих сердечных пептидов в становлении и прогрессировании артериальной гипертонии. Несмотря на то, что концепция нейроэндокринной активации является ключевой в патогенезе АГ и ХСН, истинная диагностическая значимость определения компонентов нейроэндокринных систем до сих пор не определена. Известно, что концентрация нейрогормонов часто оказывается непредсказуемой даже у пациентов сопоставимой тяжестью заболевания [11].

1.2.2. Альдостерон в становлении артериальной гипертонии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой уникальную регуляторную систему, механизм действия ее к настоящему времени хорошо изучен и активация которой прослеживается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Эффекты активации РААС – задержка жидкости и вазоконстрикция, исходно направленные на поддержание артериального

давления, - повышают постнагрузку, увеличивают внутрижелудочковое давление, таким образом, неблагоприятно влияя на процессы ремоделирования [277].

Все компоненты РААС обладают профибротической активностью, способствуя формированию и усугублению диастолической дисфункции миокарда. Усиление продукции альдостерона, как следствие активации РАСС, стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в апоптозе кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них [116].

Воздействуя на кортикоидные рецепторы 1 типа в области дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов, альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ и H_2O и уменьшает реабсорбцию K^+ и Mg^{2+} в почечных канальцах. Кроме того из просвета кишечника увеличивается всасывание в кровь ионов натрия и воды и уменьшается выведение Na^+ с потом и слюной, альдостерон увеличивает ОЦК, способствует повышению АД и увеличивает выведение K^+ из организма. Механизмы натрийзадерживающего действия альдостерона имеют большое значение в патогенезе АГ и хронической сердечной недостаточности [274].

Необходимо отметить, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, ткани головного мозга, эндотелии сосудов и свое действие оказывает в месте синтеза. В научных исследованиях последних лет показано, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Установлено, что альдостерон может индуцировать воспаление в эндотелии коронарных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, опосредованно участвуя в вазоконстрикции. Однако, данные других исследователей отрицают локальный синтез альдостерона клетками миокарда [345, 141], полагая, что экспрессия альдостеронсинтетазы в сердце слишком низкая для синтеза физиологически значимого количества гормона, а повышенная концентрация альдостерона в миокарде обусловлена феноменом накапливания гормона или транспортировкой циркулирующими в

крови моноцитами и макрофагами [45]. В настоящий момент данный вопрос является спорным и продолжает активно дискутироваться.

Увеличение ОПСС в периферических сосудах ассоциировано с нарушением целостности эндотелия под влиянием альдостерона, создавая предпосылки к гипертрофии стенки сосудов, прогрессированию атеросклероза. Альдостерон, взаимодействуя с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, способен уменьшать их чувствительность и снижать барорефлекторный контроль артериального давления. В клиническом исследовании LIRIC авторы доказали, что уровень альдостерона в крови в пределах физиологических значений, четко ассоциирован с увеличением риска летальных инсультов, внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистой смертности [299].

Доказано, что альдостерон увеличивает захват катехоламинов клетками-мишенями, например, кардиомиоцитами, и угнетает функцию парасимпатической нервной системы, участвующей в реализации барорефлекса. Это может быть механизмом, посредством которого альдостерон способен модулировать локальную симпатическую активность сердца и, возможно, косвенно влиять на развитие гипертрофии ЛЖ. Некоторые авторы рассматривают альдостерон как основной фактор сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от показателей АД и уровня ангиотензина II. В экспериментальных работах у крыс показано, что введение солевого раствора и альдостерона приводит к развитию периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда вне зависимости от показателей артериального давления [45].

Таким образом, негативное влияние повышенного уровня альдостерона на прогноз больных с АГ и ХСН определяется его влиянием на ремоделирование миокарда с последующим развитием диастолической и систолической дисфункции, риском развития застойных явлений (вследствие повышения ОЦК), коронарных нарушений, аритмий и внезапной смерти (вследствие электролитных нарушений) [355].

Исследования, посвященные взаимосвязи вазоактивных пептидов (НУП) и сосудосуживающих гормонов (альдостерон) немногочисленны Soualmia H [133] и

соавторы в 2009 году изучали уровень НУП и альдостерона у пациентов с АГ без ГЛЖ, нормотензивных пациентов без семейного анамнеза АГ и нормотензивных пациентов с семейным анамнезом АГ. Авторы пришли к выводу, что никаких существенных различий уровня альдостерона в исследуемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$), У здоровых испытуемых без семейной гипертонии и с семейной артериальной гипертонией плазменные уровни BNP были значительно ниже ($p < 0,04$), чем у пациентов с АГ ($6,1 \pm 1,5$ и $7,2 \pm 1,3$, $22,7 \pm 6,8$ пг/мл соответственно). Плазменные концентрации BNP не были связаны с ГЛЖ. Авторы предположили, что, что увеличение НУП связано с подъемом артериального давления, не ГЛЖ, чтобы уменьшить вредное воздействие АГ.

Подводя итог вышеизложенному, необходимо констатировать, что комплексное исследование взаимосвязи вазоактивных пептидов (NT-proBNP) и сосудосуживающих гормонов (альдостерона), их влияния на ремоделирование ЛЖ, артериальных сосудов в процессе развития сердечно-сосудистого континуума от АГ к ХСН представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

1.3. Патогенетическое значение ремоделирования сердца при артериальной гипертонии в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Патогенетическая роль ремоделирования сердца в развитии и прогрессировании ХСН у пациентов с артериальной гипертонией продолжает активно дискутироваться.

Введенный в научную литературу еще в 70-х годах для обозначения изменений структуры и геометрии сердца после острого инфаркта миокарда термин «ремоделирование миокарда», по определению других авторов, – «это структурно-геометрические изменения левого желудочка, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции».

Также выделяют понятие «механическое (функциональное) ремоделирование» и «структурное ремоделирование».

Функциональное ремоделирование - локальная сократительная дисфункция ЛЖ после инфаркта миокарда, возникающая самостоятельно и не зависящая от структурно-геометрической перестройки.

Структурное ремоделирование - изменения формы, объема, толщины стенок ЛЖ. Кроме того, для отражения процесса хирургической реконструкции ЛЖ применяют термин «ремоделирование» [33, 38, 41, 67].

В последние годы происходит расширение понятия «ремоделирование» и распространение его морфологической концепции на всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) независимо от этиологического фактора. Согласно современным представлениям о ремоделировании сердца – это общий патогенетический процесс на всех уровнях структурной организации сердца у больных с ССЗ, результатом которого является изменение его размеров, формы и функциональных возможностей.

Ремоделирование в немалой степени имеет самостоятельное значение в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума [183, 191]: оно предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности и сопровождает их, а также самостоятельно усугубляет проявления диастолической и систолической дисфункции желудочков, является фактором риска нарушений ритма, внезапной смерти, неблагоприятного прогноза.

По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) структурные изменения миокарда классифицируют на четыре геометрические модели, используя такие показатели как: индексированная масса миокарда (ИММ) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ).

Геометрическими моделями являются: нормальная геометрия сердца, концентрическое ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка [103, 191-192]. Прогностическое значение формы и геометрии левого желудочка у пациентов с АГ продолжает активно обсуждаться.

Очевидно, что спектр адаптации сердца к АГ должен быть связан с разницей в гемодинамической нагрузке и состоянием сократимости миокарда. Длительное время считали, что для поддержания нормального миокардиального стресса (МС), в соответствии с законом Лапласа, увеличение толщины стенок ЛЖ противодействует повышенному артериальному давлению и толщина стенки ЛЖ должна увеличиваться пропорционально степени АГ. Миокардиальный стресс – «cardiac wall stress» - является количественным отражением пост- и преднагрузки и характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ: в конце систолы он отражает постнагрузку, в конце диастолы – преднагрузку.

Преднагрузка (preload) – степень растяжения мышечного волокна в результате наполнения желудочков кровью в конце диастолы (давление наполнения желудочков), численно равна величине конечно-диастолического давления в желудочке (КДД ЛЖ, в норме около 8 мм Hg).

Постнагрузка (afterload) – мгновенное, полное системное сосудистое сопротивление (импедансная величина), преодолеваемая сердцем при сокращении, зависит от АД, вязкости крови и сопротивления большого (общее периферическое сопротивление (ОПСС) - для ЛЖ) и малого круга (для правого желудочка).

В более ранних исследованиях полагали, что систолический МС способствует росту кардиомиоцитов в толщину с развитием концентрической гипертрофии. Однако, результаты анализа исследования A.Ganau противоречат общепринятым представлениям. A.Ganau обследовал 165 пациентов с артериальной гипертонией и изучил гемодинамические особенности и сократительную способность ЛЖ в зависимости от его геометрической модели [295]. Абсолютное большинство пациентов ГБ (52%) по данным исследователя имели нормальную геометрию сердца и небольшое увеличение ОПСС. У 8% обследованных отмечалась концентрическая гипертрофия, в 27% случаев – эксцентрическая ГЛЖ, у 13% - концентрическое ремоделирование. Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ пациентов с АГ тесно связаны с

патофизиологическими особенностями сердца и кровообращения. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным систолическим МС, отсутствием структурного ремоделирования ЛЖ, увеличенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса (СИ). Пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ характеризуются почти нормальным систолическим МС, увеличенным ОПСС, у них снижен ударный (УИ) и систолический индекс. Для пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характерны высокий СИ, нормальное ОПСС, увеличение полости ЛЖ и конечного систолического МС.

Результаты исследований отечественных ученых А.О. Конради и О.С. Павловой сопоставимы с данными A.Ganau. А.О. Конради изучила геометрические модели левого желудочка у 734 больных с ГБ, из них пациенты с нормальной геометрией составили 30%, концентрическим ремоделированием – 7%, концентрической гипертрофией – 32%, эксцентрической гипертрофией - 31% [41]. По данным О.С. Павловой среди лиц с АГ нормальная геометрия наблюдалась у 38%, концентрическое ремоделирование - у 2%, концентрическая ГЛЖ - у 27%, эксцентрическая ГЛЖ - у 33% больных [67].

В группе пациентов с концентрическим типом гипертрофии левого желудочка уровень сердечно-сосудистого риска наиболее высок, согласно результатам Фрамингемского исследования и это заставляет задуматься над гипотезой о нормализации МС для поддержания функции ЛЖ при развитии концентрической гипертрофии, так как она может поддерживаться на нормальном уровне даже при наличии повышенного МС.

В научной литературе существует предположение о том, что гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением, которая вызывает нарушение сократимости и растяжимости кардиомиоцитов и частично компенсируются утолщением стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию на уровне камер сердца. Индуцированное концентрической гипертрофией снижение миокардиального стресса скорее является следствием, чем конечным результатом

процесса. Кроме того, прогностически неблагоприятное, чрезмерное увеличение массы миокарда левого желудочка, превышающее необходимое для компенсации нагрузки на него («несоответствующая» масса миокарда ЛЖ), выявляется именно при концентрической ГЛЖ. Гипертрофия левого желудочка вследствие перегрузки давлением на структурном уровне характеризуется более выраженными нарушениями на уровне саркомеров и экстрацеллюлярного матрикса (миокардиальный фиброз), чем это наблюдается при перегрузке левого желудочка объемом. Миокардиальный фиброз возможно оценить гистологически только после проведения инвазивного вмешательства – биопсии миокарда, что значительно ограничивает применение данного исследования и требует от врачей использования мультимаркерного подхода к стратификации и прогнозированию пациентов. Существует значительное преобладание концентрической геометрии левого желудочка в естественной прогрессии гипертонической болезни к коронарной болезни, преобладании эксцентрической ГЛЖ при присоединении ИБС и систолической дисфункции ЛЖ.

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» [150, 287, 288, 294, 295].

Изучение механизмов «недогрузки ЛЖ» и «факторов разгрузки» может представить новые стратегии для оптимизации лечения, предупреждения прогрессирования гипертонического ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

В последние годы было выдвинуто предположение, что сама гипертрофия левого желудочка может вызывать повышение АД. Больные с ГЛЖ составляют около 29% всех больных с АГ, частота ее выявления зависит от стадии АГ и

метода исследования. У больных с 1 и 2 степенью АГ признаки ГЛЖ по результатам ЭКГ выявляются в 2-7% случаев, в то время как по данным эхокардиографического метода – 13-31 % случаев в той же группе больных, а также в 59% случаев у больных с тяжелой и осложненной артериальной гипертонией. Степень выраженности ГЛЖ не всегда коррелирует с цифрами артериального давления, зарегистрированными в клинике или в медицинском кабинете. Также установлено, что между степенью снижения артериального давления и степенью уменьшения ГЛЖ наблюдается лишь слабая корреляция. К факторам, которые ассоциируются с гипертрофией левого желудочка, относятся возраст, пол, ожирение и длительность артериальной гипертензии. Поэтому ГЛЖ нельзя рассматривать только как следствие гемодинамической нагрузки объемом, это более патогенетически сложный процесс [6, 13, 92, 233, 234, 298].

Новая микроваскулярная модель развития ХСН предусматривает, что низкоинтенсивная системная провоспалительная активация, индуцированная коморбидными состояниями (АГ, ожирение и др.) способствует снижению биодоступности эндогенных вазодилататоров, таких как оксид азота, НУП, стимулируя повышение активности оксидативного стресса. Это способствует формированию дисфункции эндотелия артерий и эндокарда, которые рассматриваются в качестве основных условий для возникновения микроваскулярной дисфункции кардиомиоцитов [39, 61, 247, 248].

Индуцируемые, как системным воспалительным ответом, так и ишемией миокарда, дисметаболические нарушения кардиомиоцитов, способствуют снижению эффективности функционирования мембранзависимых ионных насосов, приводя к дефекту процессов фосфорилирования ряда ключевых внутриклеточных ферментов, сигнальных молекул и структурных протеинов - фосфоламбана, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), протеинкиназы G и титина. Активируются внутриклеточные сигнальные системы (Akt-STAT2, митогенактивируемой киназы, р36-киназы) и транскрипционный потенциал ядерных факторов (nk-kB), формируется гипертрофия миокарда, ассоциированная с повышением его «жесткости», а нарушение фосфорилирования структурного

протеина титина приводит к ухудшению релаксационной способности миокарда, возникновению механической диссинергии и межвентрикулярной диссоциации. Клиническим эквивалентом этого процесса является ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Сохраненная ФВ ЛЖ при ХСН не исключает глобальные контрактильные нарушения. Была подтверждена тесная ассоциация между величиной глобальной ФВ ЛЖ и степенью снижения скорости продольной и/или циркулярной деформации ЛЖ даже после коррекции данных в зависимости от традиционных показателей диастолической функции (доплерографический индекс, E' и E/Em), давления наполнения ЛЖ, а также циркулирующего уровня NT-proBNP [86, 273, 297, 361].

Кроме того, степень уменьшения продольной, радиальной и циркулярной деформации стенки ЛЖ обладает независимой от ФВ ЛЖ предикторной ценностью у пациентов с ХСН в отношении кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций. При этом прогнозирующая ценность глобальных диссинхроний стенок миокарда у пациентов с ХСН не зависела от этиологической природы дисфункции миокарда [200-201].

В целом сформировалась точка зрения о том, что ранние стадии дисфункции миокарда тесно связаны с формированием диастолических нарушений вследствие повышения «жесткости» миокарда, что отражается в появлении механических диссинергий стенок желудочков при сохранении величины глобальной ФВ ЛЖ. Клинические признаки ХСН, возникающие у пациентов с изолированными диастолическими нарушениями, свидетельствуют о формировании диастолической ХСН. В дальнейшем прогрессирование дисфункции миокарда неразрывно связано с ухудшением механических качеств стенок желудочков, влекущих за собой сферическую трансформацию полостей сердца, редукцию величины глобальной ФВ ЛЖ и дисрегуляцию межвентрикулярного взаимодействия. Принято считать, что на этапе возникновения контрактильной дисфункции миокарда доминирование диастолических нарушений исчезает, а прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ является индикатором тяжести ХСН.

1.4. Ремоделирование артерий брахиоцефального ствола, как фактор риска и прогрессирования артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности

Чрезвычайно важным фактором, формирующим артериальное давление и влияющим на соотношение параметров систолического и диастолического АД, является жесткость сосудистой стенки. Известно, что систолическое артериальное давление (САД) может быть представлено, как сумма трех переменных: со знаком плюс - величины сердечного выброса и периферического сопротивления; со знаком минус – упруго-эластические характеристики сосудов. Феномен систолического расширения аорты, который аккумулирует 40-50% объема сердечного выброса и 10% энергии сердечного сокращения обеспечивают упруго-эластические свойства крупных артерий [93].

Величина диастолического артериального давления (ДАД) определяется теми же переменными, только со знаком плюс. Основной является величина общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а так же возвращение в кровоток демпфированной в период систолического расширения аорты крови и отраженная пульсовая волна, пик которой приходится на диастолу.

По мере удаления от сердца вследствие естественного последовательного сужения просвета артерий возрастает периферическое сосудистое сопротивление, поэтому в норме САД на периферии больше, чем в аорте. Поэтому в норме диастолическое артериальное давление на конечностях ниже, чем в аорте, а пульсовое давление (ПАД) выше на ногах и на руках, чем в нисходящей аорте. Степень увеличения систолического артериального давления в периферических артериях относительно САД в аорте у разных субъектов сильно варьирует и определяется удаленностью от места измерения и модулем эластичности изучаемых артерий [91].

Так как величина САД именно в аорте определяет постнагрузку и массу миокарда левого желудочка, которые являются доказанными независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности, то корреляция между уровнем

САД не плече и показателями смертности имеет более опосредованный характер по сравнению с САД в аорте. Практически не зависит от погрешностей измерения величина среднего АД (АД_{ср}), отражающая эффективное давление крови и уровень периферического кровотока. АД_{ср} – один из самых стабильных показателей, не меняющийся на протяжении всей аорты от ее проксимального отдела до дистальных разветвлений. АД_{ср} фактически показывает центральное аортальное давление, примерно соответствующее перфузионному АД. Величина АД_{ср} зависит от двух переменных и равна сопротивлению выброса крови (постнагрузке): $АД_{ср} \text{ (мм рт.ст.)} = ДАД + 1/3ПД$.

Пульсовое артериальное давление определяется величиной ударного объема (УО) сердца и податливостью крупных артерий, т.е. отражает инотропную функцию миокарда и повышенную динамическую нагрузку на миокард. ПДД более информативно для оценки прогрессирования АГ, чем прирост САД или ДАД. Величина ДАД до начала 90-х годов 20 века считалась основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и эффективность гипотензивной терапии (и именно его снижение менее 90 мм рт. ст., а после завершения исследования НОТ еще ниже) оценивалась по этому показателю. Однако было установлено к концу 90-х годов, что уровень САД в большей степени взаимосвязан с риском сердечно-сосудистых событий [306]. Согласно данным этих исследований повышение САД на 1 мм рт.ст. увеличивает смертность на 1%, риск инсульта возрастает в два раза при повышении САД на 20 мм рт.ст.

Еще большей прогностической значимостью обладает величина пульсового давления, что было доказано на рубеже 20-21 веков. Пульсовое давление больше 60 мм рт. ст. определяет относительный риск развития хронической сердечной недостаточности больше 1, начиная с уровня систолического АД 130 мм рт.ст. [2, 14, 31, 328].

Известно, что жесткость сосудов увеличивается линейно с 20-30 лет. Поскольку большинство «гипертоников» - люди старше 50 лет, у значительной части больных АГ существенную роль в развитии болезни принимает фактор снижения упруго-эластических свойств сосудистой стенки, в первую очередь

крупных артерий. Универсальность инволютивных процессов крупных сосудов, по-видимому, и обуславливает резкое увеличение частоты встречаемости артериальной гипертонии после 50 лет. Повышение жесткости периферических сосудов может привести к повышению АД из-за снижения эластической тяги и буферной емкости артерий. Основными механизмами здесь служат все те механизмы, которые в итоге приведут к росту центрального пульсового давления и, в итоге, к тому, что увеличивается преднагрузка на миокард левого желудочка и время, в течение которого снижается давление в левом желудочке - период изоволюмического расслабления. С конечного диастолического давления начинается систола. Чем оно выше, тем хуже диастола, тем более неэффективна будет систола. Рост центрального систолического давления в аорте и снижение диастолического давления в аорте приводит к изменению преднагрузки, постнагрузки и коронарной гипоперфузии. Все это опосредуется в субэндокардиальную ишемию. Это запускает целый каскад механизмов, которые опосредуются в миокардиальный фиброз и в диастолическую дисфункцию.

В последние годы много внимания уделяется изучению состояния эластических артерий, демпфирующих колебания давления и превращающих пульсирующий кровоток в постоянный. Артерии выполняют функцию буфера - *windkessel* (воздушная камера, нем.). Потенциальная энергия, накопленная артериальной стенкой при ее растяжении в систолу, переходит в кинетическую энергию при сокращении стенки и продвижении крови через периферическое сосудистое русло во время диастолы [82, 145]. Повышение механического воздействия кровотока на стенку крупных артерий ведет к ее утолщению. Снижение упругости сосудов инициирует возрастание постнагрузки, что способствует развитию ГЛЖ.

Для характеристики упруго-эластических свойств артерий используются термины: податливость (*compliance*), растяжимость (*distensibility*), жесткость (*stiffness*). Податливость (*C*) характеризуется отношением изменения объема (*DV*) к изменению давления (*DP*), т.е. $C = DV/DP$. Податливость, отнесенная к первоначальному объему, называется растяжимостью (*Di*). $Di = DV/DPV$.

Величина, обратная растяжимости, называется жесткостью. Исходя из этих предпосылок, предложен простой, доступный для широкого клинического использования метод оценки общей артериальной податливости (total arterial compliance) – ОАП - по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления (УО/ПАД) [98].

Артериальная эластичность также зависит от воздействия медиаторов, таких как ангиотензин II, эндотелин, оксид азота и др. Ангиотензин II вызывает синтез альдостерона, который стимулирует гипертрофию сосудистых гладких мышц, производство эндотелина-1, обладающего вазоконстриктивным и фиброзным действием на артериальные сосуды [113]. Кроме того, по мнению ряда авторов, функциональные механизмы, такие как активность симпатической нервной системы, играют основную роль в формировании артериальной жесткости [14].

Сведения, касающиеся состояния стенки эластического типа при различных геометрических вариантах ремоделирования левого желудочка, малочисленны [2, 31, 57].

В связи с этим возникла необходимость проведения исследования, уточняющего характер структурных изменений в сосудах при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, а также роли факторов, препятствующих вовлечению сосудистого русла в патологический процесс, одним из которых рассматриваются натрийуретические пептиды.

Рецепторы НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и их эффекты на сосуды имеют комплексный характер. Доказано в эксперименте, что у трансгенных животных со значимо повышенным уровнем BNP существенно снижены артериальное давление и периферическое сосудистое сопротивление [364]. НУП снижают симпатический тонус сосудов за счет подавления активности барорецепторов, уменьшения освобождения катехоламинов из периферических нервных окончаний, а также за счет депрессии высших отделов симпатической вегетативной регуляции в головном мозге. НУП также способствуют активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это препятствует

реализации рефлекторного ответа симпатической нервной системы (тахикардия, вазоконстрикция) на уменьшение ударного объема и артериального давления [255]. Конечным результатом является профилактика повышения постнагрузки миокарда и ремоделирования миокарда.

1.5. Вегетативная нервная система в патогенезе артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности

В формировании значений артериального давления и частоты сердечных сокращений особенно важен баланс активности вегетативной нервной системы (ВНС). Регулируют деятельность симпатической и парасимпатической нервной систем ингибирующие влияния артериальных и кардиопульмональных барорецепторов, а так же стимулирующие эффекты мышечных метаболических рецепторов и каротидных хеморецепторов [223].

Нейрогенная теория АГ впервые была сформулирована и достигла популярности в начале XX века. Наиболее системное изложение этой теории представил Г.Ф. Ланг, который выделил ее в отдельную нозологическую единицу - гипертоническую болезнь - и охарактеризовал ее, как невроз высших центров регуляции кровообращения, вследствие хронического психо-эмоционального стресса. Суть теории заключается в том, что хроническое повышение активности этих центров (продолговатого мозга) ведет к стойкой вазоконстрикции, повышению ОПСС, и увеличению артериального давления. Длительная вазоконстрикция сопровождается ишемией артериальной стенки с развитием повреждений (некрозов), и формированием структурно обусловленного (рубцового) сужения сосудов, стабилизации ОПСС и, таким образом, стабильной АГ [34, 38, 40, 45, 223].

Однако, по данным прямых исследований симпатической активности, например катехоламинов, повышение общей активности СНС при эссенциальной гипертонии наблюдается примерно в 30% случаев у молодых лиц и практически не выявляется у тех, кто старше 60. Таким образом, данная концепция долгое

время оставалась лишь одним из гипотетических механизмов АГ.

Новая эра в понимании роли ВНС в патогенезе сердечно-сосудистого континуума наступила в 21 веке. С позиции современной биомедицинской науки вышеупомянутая классическая нейрогенная теория АГ нуждается в соответствующем расширении – включении в эту теорию представлений о циркуляторном гомеостазе и его механизме в виде отрицательной обратной связи между уровнем АД и активностью СНС.

В рамках этого представления, основанного на концепции рефлексорной ауторегуляции уровня АД, в качестве механизма развития АГ рассматривается уже не первичное повышение активности СНС, а первичное повышение порога чувствительности барорефлекса, что, в свою очередь, ведет к увеличению АД (до нового уровня равновесия, соответствующего новому порогу чувствительности барорефлекса). В частности, повышение жесткости артериальной стенки, например, в результате атеросклероза уменьшает ее растяжимость. Соответственно, необходимое для активации барорецепторов растяжение артерии будет происходить при более высоком артериальном давлении, что означает увеличение порога активации барорецепторов. Это, в свою очередь, означает, что угнетающее действие барорефлекса на СНС будет развиваться при также более высоком уровне АД так, что средний уровень АД будет повышен пропорционально уменьшению растяжимости артериальной стенки.

Такой эффект был прямо подтвержден в экспериментах, когда на сонные артерии накладывались специальные пластиковые фиксаторы, препятствовавшие растяжению артерии. Это вызывало обратимое повышение среднего АД на 30% [137]. В другой экспериментальной работе на каротидные синусы накладывались слепки из зубного цемента, также не позволявшие артерии растягиваться, что приводило к стойкому повышению АД на 38% [167].

Однако, ряд проблем, возникших в ходе исследований барорефлекса, не позволяют вышеуказанным представлениям закрепиться в качестве новой расширенной нейрогенной теории АГ. Традиционные исследования барорефлекса с каротидного синуса и дуги аорты (артериальных рецепторов) обнаружили

явление быстрой адаптации (resetting) порога чувствительности в сторону изменения АД, что позволяет говорить об обратной связи только для краткосрочных изменений АД и не позволяет связать барорефлекс с долгосрочными изменениями АД при АГ.

Более поздние исследования обнаружили, что другой тип барорецепторов – барорецепторы низкого давления в полых венах, правых отделах сердца, сосудах малого круга кровообращения, который характеризуется медленной адаптацией и участвует в регуляции водного баланса и ОЦЖ, активируя симпатическую систему почек и другие механизмы задержки жидкости [215].

Таким образом, данные рецепторы (или точнее изменение порога их чувствительности) потенциально могут играть роль в развитии АГ. Однако, независимо от того, насколько, в конечном счете, будут эффективны исследования барорефлекса в установлении этиологии АГ, он убедительно и неопровержимо доказали наличие универсальной обратной связи между АД и активностью симпатической регуляции кровообращения как в норме, так и при патологии, а также обеспечили подробное представление об анатомо-физиологической организации такой связи. Барорецепторы в зонах высокого давления – каротидном синусе, дуге аорты, левом желудочке, характеризуются способностью быстрой адаптации и вызывают главным образом, вазоконстрикцию и стимуляцию сердца, т.е. краткосрочные реакции. Барорецепторы в зонах низкого давления – полых венах, правых отделах сердца, легочных сосудах, характеризуются медленной адаптацией, а также способностью активировать симпатическую систему почек и другие механизмы увеличения внутрисосудистого объема [245].

Высказывается предположение, что благодаря универсальному характеру отрицательной обратной связи в системе регуляции кровообращения обратно пропорциональная зависимость между АД и активностью СНС сохраняется в течение всего процесса развития и прогрессирования АГ. На ранней стадии развития АГ действие этиологического фактора (например, психо-эмоционального стресса) проявляется главным образом, высоким уровнем

симпатической активности при относительно небольшом повышении АД – гиперкинетическая стадия. При прогрессировании АГ дальнейшее увеличение АД пропорционально подавляет симпатическую активность, так что заболевание переходит в нормокинетическую стадию с низким уровнем симпатической активности, но с высоким АД. Таким образом, количественные показатели АД и СНС у пациентов с АГ, в том числе и резистентной, должны быть обратно пропорциональны друг другу [178].

Одним из патогенетических механизмов развития ХСН является гиперсимпатикотония и подавление парасимпатической системы.

Механизмы барорецепторной регуляции начинают страдать одними из первых. Определена связь между тяжестью хронической сердечной недостаточности и степенью снижения чувствительности каротидного барорефлекса.

В исследованиях, в которых определяли чувствительность артериального барорефлекса методом инфузии мезатона (фенилэфрин), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью не происходило характерного урежения ЧСС в ответ на повышение артериального давления, что указывало на снижение их чувствительности [88].

В другом исследовании установлено, что стимуляция каротидных барорецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в сравнении со здоровыми лицами, оказывает статистически достоверно меньшее урежение числа сердечных сокращений [66].

Получены аналогичные данные и в исследовании кардиопульмональных рецепторов: в результате экспериментально созданного отрицательного давления на нижнюю часть тела, исследователи усиливали вклад энергоресепторов скелетной мускулатуры в симпатикотонию и тем самым снижали чувствительность вазомоторного центра к газовому составу крови в эксперименте [87].

Результирующим итогом этих изменений становится гиперсимпатикотония, нейрогуморальная гиперактивация и прогрессирование ХСН [225].

Изначально компенсаторная, направленная на сохранение сердечного выброса при развитии систолической дисфункции, активация СНС способствует прогрессированию ХСН и развитию целого ряда осложнений. Менее изучено состояние вегетативной нервной системы при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, хотя исследования последних лет показали, что она также сопровождается нейрогуморальной активацией, что повышает уровень риска и требует дальнейшего изучения.

1.5.1. Суточный профиль артериального давления пациентов с артериальной гипертонией без и с хронической сердечной недостаточностью

Анализ результатов суточного мониторинга артериального давления (СМАД) приобрел большое клиничко-прогностическое значение в связи с тем, что результаты исследований последних лет подтвердили прогностическую роль отсутствия адекватного снижения артериального давления в ночные часы как независимого фактора смерти.

В формировании и поддержании нормального суточного профиля артериального давления участвуют экзогенные (курение, стресс, чрезмерное потребление поваренной соли, двигательная активность и др.) и эндогенные факторы (центральные, вегетативные механизмы, система барорефлекса). Обнаружена взаимосвязь между уровнем артериального давления и натрийуретическими пептидами, адреналином, ренином, ангиотензином II, норадреналином [302, 346]. У больных, которые перенесли инсульт, утрачивается циркадный ритм АД, что доказывает роль центральных механизмов в его образовании.

Исследования суточного профиля у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью немногочисленны и противоречивы. Их результаты показывают, что циркадный профиль АД пациентов с АГ и ХСН может быть, как изменен, так и сохранен [342].

Так М.Р. Caruana [40] установил уменьшение степени ночного снижения артериального давления у больных ХСН, которое зависело от степени тяжести хронической сердечной недостаточности, сократительной способности левого желудочка и давления в легочной артерии.

Результаты исследования Borne [23, 71] подтвердили нарушение циркадного ритма АД по типу «non-dipper» у более тяжелых больных с III и IV функциональным классом по NYHA (n=29).

Зависимость нарушений циркадного ритма артериального давления от тяжести хронической сердечной недостаточности была выявлена и группой исследователей под руководством T.Giles. Он разделил пациентов ХСН по результатам СМАД на две группы: одна группа - больные с ХСН II и III функционального класса по NYHA, их профиль СМАД - «dipper»; во вторую группу вошли больные с более выраженной степенью тяжести ХСН, у них не было достоверного снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений в ночное время и не была установлена взаимосвязь между фракцией выброса и суточным ритмом артериального давления [63].

Зависимость степени ночной редукции систолического артериального давления, как прогностического фактора у больных с ХСН, констатировали в другом клиническом исследовании пациентов с ХСН (n=25; ФВ – 17%): у 36% больных суточный ритм АД был сохранен, у остальных - 64% пациентов был профиль «non-dipper». Из контрольной группы, пациенты без ХСН (n=25), 5 исследуемых отнесли к группе «non-dipper». В группе больных снижение САД в ночное время - 9 ± 6 мм рт.ст.; в группе контроля - 18 ± 8 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Взаимосвязи изменения циркадного ритма артериального давления с тяжестью хронической сердечной недостаточности исследователи не выявили [80].

Исследование параметров СМАД у больных с хронической сердечной недостаточностью, синусовым ритмом и отсутствием артериальной гипертензии, проведенное в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, показало, что у большинства пациентов с ХСН суточный профиль был «non-dipper» [88-89].

Результаты исследования С. Moroni, противоречат приведенным выше

данным: в этом исследовании циркадный ритм и вариабельность АД были сохранены у больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК по NYHA).

Аналогичны результаты исследования С.Н. Терещенко: он изучал суточный профиль АД у 100 больных с III-IV ФК ХСН ишемического генеза. У исследуемых с ХСН и АГ в 45% случаев были снижены суточный индекс САД ($5,5 \pm 0,9\%$) и ДАД ($7,6 \pm 0,8\%$), регистрировалась монотонность суточной кривой, не найдены статистически значимые корреляции между тяжестью сердечной недостаточности и суточным ритмом артериального давления. У нормотензивных пациентов с ХСН нарушения суточного ритма АД не выявлены [88].

Интересны результаты исследований нейрого르몬ов, которые также участвуют в формировании циркадного профиля артериального давления: Т. Giles доказал обратную взаимосвязь между суточным профилем артериального давления и предсердным натрийуретическим пептидом [38]; Portaluppi исследовал циркадный ритм предсердного натрийуретического пепида и суточный ритм АД и выявил изменения суточного профиля АД на фоне отсутствия суточных колебаний НУП у пациентов ХСН по сравнению с группой контроля [38].

Fukuda предложил интересную гипотезу, согласно которой суточный профиль «non-dipper» можно объяснить увеличением тубулярной реабсорбции натрия или снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дневное время, следовательно, в ночное время для поддержания суточного баланса натрия, способствуя его выведению, артериальное давление повышается ночью [38].

Для изучения взаимосвязи между уровнем ночного артериального давления, степенью ночной редукции САД и экскрецией натрия с мочой, Э. Бэнкир с соавторами проводил мониторинг АД и измерял экскрецию электролитов с мочой в дневное и ночное время у 325 лиц африканского происхождения из 73 семей. Исследователи, используя мультивариантный анализ данных, доказали предположение Fukuda о взаимосвязи концентрации натрия и калия в моче днем и степенью редукции САД ночью.

В исследовании Kimura G. [22-23, 38] изучал соотношение экскреции натрия днем и ночью у пациентов в разными суточными профилями

артериального давления. У лиц с нормальным суточным профилем артериального давления соотношение АД ночь/день и экскреции натрия было $<0,9$, несмотря на повышенное потребление поваренной соли. У пациентов с недостаточным снижением АД ночью соотношение было $>1,0$, указывающее на повышенную экскрецию натрия ночью. Уменьшение потребления поваренной соли у таких пациентов приводило к значительному уменьшению искомой разницы АД ночь/день. Таким образом, еще раз было доказано предположение, что основными почечными механизмами, определяющими суточный профиль артериального давления, являются скорость клубочковой фильтрации и тубулярная реабсорбция натрия. Следовательно, признаком нарушения скорости клубочковой фильтрации может быть степень ночного снижения АД и суточный профиль. Автор предположил, что этот механизм может быть главным в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертонией.

В доступной нам литературе нет аналогичных данных о возможных механизмах формирования суточного ритма АД у больных хронической сердечной недостаточностью и научных исследований о взаимосвязи различных типов циркадного профиля АД с ремоделированием сердечно-сосудистой системы, по аналогии поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией.

К сожалению, прогностические возможности исследования суточного профиля АД у больных с ХСН также не изучены.

Вероятно, ригидная суточная кривая артериального давления у больных с ХСН является компенсаторно-приспособительной реакцией для органопротекции и защиты головного мозга, почек, сердца от гипоперфузии [99].

С другой стороны, суточный профиль «non-dipper» также можно рассматривать, как нарушение функции почек у больных ХСН и одной из главных причин сердечно-сосудистых событий у этой категории больных.

Отсутствие достаточных сведений об особенностях изменений циркадного профиля артериального давления и его истинной прогностической ценности у больных с хронической сердечной недостаточностью. Очевидна необходимость

дополнительных клинических исследований и сопоставление результатов проспективного клинического исследования больных с ХСН и данных мониторинга артериального давления у этой категории больных.

I.5.2. Особенности variability сердечного ритма у больных с артериальной гипертонией без и с хронической сердечной недостаточностью

Известно, что симпатикотония, являясь основным эфферентным путем регуляции сосудистого тонуса, способствует развитию гемодинамических, метаболических и реологических изменений, приводящих к сложному каскаду развития АГ и структурному ремоделированию органов-мишеней [87, 89, 107].

О наличии достоверной связи между состоянием вегетативной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин, с том числе и внезапной смерти, у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью, свидетельствуют исследования последнего десятилетия. Зависимость частоты возникновения опасных для жизни аритмий от повышения тонуса симпатической и угнетения парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы неоднократно доказана, что стимулировало разработку новых методов оценки состояния вегетативной регуляции, среди которых особое место занимает variability сердечного ритма (ВСР). Популярность этого метода обусловлена его высокой достоверностью и информативностью при относительной простоте исследования.

Традиционно считается, что изменения сердечного цикла от сокращения к сокращению отражают баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердце. Сегодня во всех серийных системах холтеровского мониторинга (ХМ) ЭКГ используется анализ variability интервалов R-R, который называется variability ритма сердца. При ХМ ЭКГ возможно применение многих методов оценки ВРС, но основными из них являются временной (time-domain) и спектральный (frequency domain) методы.

Выявить периодические изменения частоты синусового ритма и их количественно охарактеризовать позволяет спектральный анализ с помощью специальных математических методов, что дает возможность оценить степень вагосимпатического баланса. Вариабельность сердечного ритма (BPC) в большинстве исследований анализируется в следующих диапазонах частот:

1. Мощность в диапазоне высоких частот (HF) – 0,15-0,40 Гц, опосредуется, как полагают изменениями парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при дыхании с определенной частотой, увеличиваясь при вращении, при холодовых влияниях. Мощность в диапазоне высоких частот в настоящее время рассматривается в качестве основного маркера активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Однако она уменьшается при нарастании симпатических влияний на вариабельность сердечного ритма, что влияет на интерпретацию результатов HF и делает ее не столь однозначной;

2. Мощность в диапазоне низких частот (LF) – 0,04-0,15 Гц. На мощность в этом диапазоне частот влияют изменения как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС, происходящие под влиянием механизмов барорефлекторной регуляции сосудистого тонуса. Физиологическая интерпретация этого показателя также неоднозначна, но, тем не менее, при хронической сердечной недостаточности, изменение активности LF наиболее значимо отражает состояние симпатической, чем парасимпатической вегетативной нервной системы;

3. Мощность в диапазоне очень низких частот (VLF) - 0,003-0,04 Гц и сверхнизких частот (ULF) менее 0,003 Гц может зависеть от изменений активности системы терморегуляции и нейрогуморальной системы (РААС, адреналин, норадреналин и др.), но диагностическая значимость и влияния на мощность этого диапазона частот в настоящее время не определены. Однако, получены новые данные о повышении мощности в диапазоне VLF у больных с ХСН.

4. О гиперсимпатикотонии можно судить по соотношению мощностей низких и высоких частот (LF/HF). Однако о диагностических возможностях этого метода не прекращаются научные исследования и споры. Так вмешательства, которые стимулировали β -адренорецепторы у здоровых лиц не вызывали однонаправленных изменений в диапазоне LF и соотношения LF/HF.

Временной анализ ВСР основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между синусовыми сокращениями и вычислением коэффициентов.

Наиболее часто оценивают SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R. Он характеризует вариабельность сердечного ритма в целом, является интегральным показателем и зависит от воздействия как парасимпатического, так и симпатического отдела ВНС и наиболее часто используется и анализируется в научных клинических исследованиях [82].

Вопросам взаимосвязи ВСР с суточным профилем АД посвящено достаточно много исследований, однако результаты их во многом противоречивы. Так, Kario K. и соавторы при изучении ВСР у пожилых людей с артериальной гипертонией отметили, что у «over-dipper» отмечается снижение соотношения LF/HF в ночные часы [242]. Этими же авторами было показано, что у «over-dipper» в ночное время снижена активность симпатических трендов (LF, VLF), а у «non-dipper» снижена активность парасимпатических модуляций. Напротив, Турна Э.Ю. и соавторы [89], Василец Л.М. и соавторы [63] объясняют недостаточное снижение АД в ночное время повышением активности симпатических влияний. В то же время Kohara K. и соавторы в своем исследовании не находят подобной взаимосвязи показателей ВСР с суточной ритмикой АД [137].

Следует отметить, что в доступной нам литературе недостаточно данных о взаимосвязи модуляций ВСР с другими параметрами суточного профиля АД, такими как временной индекс, вариабельность АД и его утренняя динамика. Вопрос об очередности развития поражения органов-мишеней и вариабельности

артериального давления: либо повышенная вариабельность АД приводит к усилению тонуса и развитию структурных изменений стенок сосудов, либо органические изменения сосудистой стенки и нарушение регуляции сосудистого тонуса обуславливают более выраженную изменчивость АД – остается спорным.

У больных с ХСН важность изучения ВРС доказана результатами современных исследований, которые продемонстрировали, что низкие значения некоторых временных и спектральных параметров ВРС являются независимыми предикторами смерти таких пациентов [87, 89, 107, 115, 127, 279].

Несколько работ было посвящено оценке тяжести ХСН с помощью ВСР. Так, R.Vilge предположил, что спектральный анализ ВСР может характеризовать степень тяжести ХСН. В другом исследовании [16, 17, 25, 324] сравнили ВРС пациентов с ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса. Результаты исследования показали, что параметры ВРС были ниже у пациентов с систолической ХСН, по сравнению с больными ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В исследовании Крюкова Н.Н. получены данные о том, что больные, у которых диагностировали рестриктивный тип наполнения левого желудочка, отличались от пациентов с другими типами диастолической дисфункции и у них были более выраженные нарушения вегетативной регуляции. Результаты исследования вариабельности ритма сердца были слабо, но значимо взаимосвязаны с параметрами диастолической дисфункции левого желудочка [16-17].

Согласно мнению ряда авторов усиление влияний вегетативного отдела симпатической нервной системы уменьшает раннее диастолическое наполнение, а ваготония его увеличивает. Однако можно предположить, что и сами нарушения диастолической функции ЛЖ вызывают гиперсимпатикотонию по принципу обратной.

Таким образом, разъяснение механизмов взаимосвязи параметров ВРС и диастолической дисфункции ЛЖ может помочь в дальнейшем понимании патофизиологии АГ и определить их прогностическую роль у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с артериальной гипертонией, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования предполагал наличие двух этапов:

I этап (рисунок 1): 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 [55, 77, 208, 210], 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).

В соответствии с целью и поставленными задачами проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований.

II этап (рисунок 2): 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.

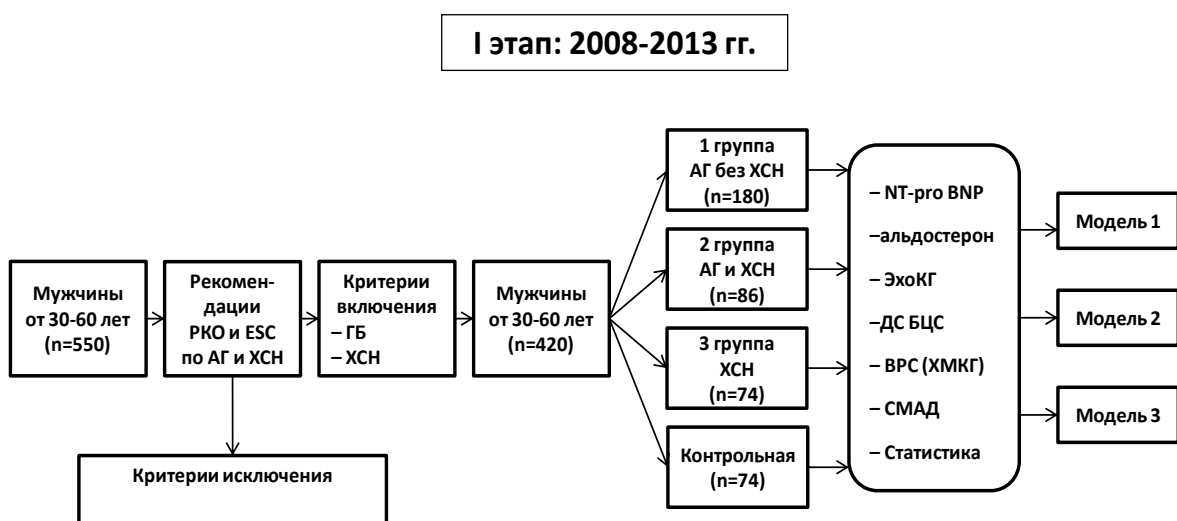


Рисунок 1. Дизайн исследования: 1 этап

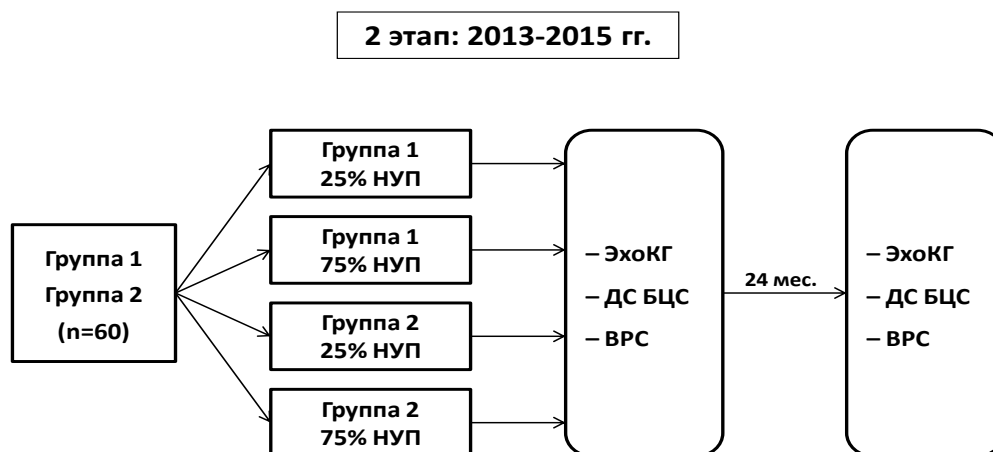


Рисунок 2. Дизайн исследования: 2 этап

2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп обследованных

Показатели	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1	2	3	4	5
Количество пациентов, n	80	180	86	74
Возраст, лет	44,23±1,85	40,93±1,08	48,02±0,50	45,10±2,11
Рост, см	175,37±1,33	173,71±0,78	174,07±0,53	176,67±2,08
Вес, кг	75,67±2,65	84,37±1,39*#&	83,83±1,54*#&	77,94±3,46
ИМТ, кг/м ²	24,72±2,03	27,96±2,28*#&	27,41±3,02*#&	25,22±4,05*#&
САД мм рт.ст.	116,93±1,88	156,15±1,61*#&	160,08±1,88*#&	115,55±1,94
ДАД, мм рт.ст.	73,89±1,40	97,99±0,99*#&	97,55±0,97*#&	74,70±1,62
ПАД, мм рт.ст.	43,04±1,26	56,94±1,65*#&	62,99±1,39*#&	41,95±1,92
ЧСС, мин	66,20±9,68	67,01±8,75	66,85±8,11	69,32±9,79
Холестерин, ммоль/л	3,31±1,13	4,73±1,35	4,67±1,25	4,56±1,16
Натрий, ммоль/л	134,73±5,52	137,52±4,36	140,22±6,38	139,55±6,18
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	129,33±12,88	103,8±23,47#	87,62±17,31*#	93,17±16,15*
Стаж АГ, годы	-	3,04±0,46	6,33±0,41	-

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
Степень АГ, %	-			-
1 степень	-	34%	25%	-
2 степень	-	36%	40%	-
3 степень	-	30%	35%	-
тест - 6-МХ, м	675,17±80,8	613,14±63,3	468,17±61,5	422,13±91,5
Стаж ХСН, годы	-	-	4,79±0,34	3,27±0,82
ФК ХСН, %				
I	-	-	69%	53%
II	-	-	31%	47%

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами больных, # - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 и 2 группами пациентов, & - статистически значимые различия ($p < 0,05$) с 3 группой

Критериями включения в исследование являлись: наличие артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности 1 стадии, ФК I, II, согласие пациента на участие в исследовании.

Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. У исследуемых группы контроля меньше вес и индекс массы тела. У больных 2 группы длительность АГ дольше, чем у 1 группы.

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 гипертония;

- 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 ≥ 35 кг/м²;
- сахарный диабет.

Применяемые пациентами препараты в терапии АГ: ингибиторы АПФ 77% (периндоприл); сартаны 10% (лозартан, валсартан); β -адреноблокаторы 65% (небиволол).

Применяемые пациентами препараты в терапии ХСН: ингибиторы АПФ 87% (периндоприл); сартаны - 10% (лозартан, валсартан); β -адреноблокаторы - 68% (небиволол);

Сопутствующие заболевания у пациентов изучаемых групп представлены таблицей 2: хронический гастрит, остеохондроз встречались чаще у пациентов 2 группы; частота язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки больше у пациентов 3 группы.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов изучаемых групп

Заболевание	Группа (n=180)	Группа 2 (n=86)	Группа 3 (n=74)
Хронический гастрит	11,9%	20,5%	16,9%
Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки	3,3%	1,4%	10,3%

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Хронический панкреатит	7,3%	9,6%	8,3%
Хронический холецистит	4,8%	4,4%	5,5%
Варикозная болезнь вен конечностей нижних	3,4%	2,1%	5,3%
Остеохондроз	21,2%	30,7%	18,4%

2.2. Методы исследования

Лабораторные и инструментальные исследования проводились в НУЗ «ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД», определение NT-proBNP проводили на базе иммуноферментной лаборатории Института экспериментальной медицины и биотехнологий (ИЭМБ) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Уровень общего холестерина, креатинин, натрий определяли колориметрическими ферментативными методами на анализаторе «Clima-15».

С помощью наборов NT-proBNP «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли NT-proBNP. Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл, диагностические значения, рекомендуемые производителем > 4,8 фмоль/мл.

С помощью наборов реактивов EIA-4128 «DRG» (Германия) методом иммуноферментного анализа определяли альдостерон. Референсный диапазон - 40-310 пг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), мл/мин/1,73 м²:

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} / 88,4)^{-1,54} \times (\text{возраст, годы})^{-2,03}$$

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Измерение артериального давления

Измерение АД проводили по методу Н.С. Короткова, согласно рекомендациям РКО и ESH [210]. В процессе исследования определяли уровень САД и ДАД (мм рт.ст.). За АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Для оценки степени АГ использовались национальные клинические рекомендации ВНОК (2010) и рекомендации ESH/ESC (2013):

АГ 1 степени: САД – 140-159 и/или ДАД 90-99 мм рт.ст.;

АГ 2 степени: САД – 160-179 и/или 100-109 мм рт.ст.;

АГ 3 степени: САД - >180 и/или ДАД >110 мм рт.ст.

Дополнительно рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт.ст.): $ПАД = САД - ДАД$.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества, в положении лежа, после 10 минутного пребывания в покое [77-79, 81, 199, 321-323].

По общепринятой методике на аппарате Combison 410 плюс (Австрия) из стандартных доступов с использованием М-, В-режимов, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров проводили эхокардиографическое исследование.

Измерялись и рассчитывались следующие стандартные количественные показатели левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс(д), см); толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (ТЗСс(д), см); конечный систолический размер ЛЖ (КСР, см); конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, см); конечный систолический (КСО, мл) и конечный диастолический объем (КДО, мл) левого желудочка. Объемные показатели, КСР, КДР были индексированы к площади поверхности тела (иКСО, иКСР, иКДР).

Массу миокарда ЛЖ (ММЖ, г) определяли по формуле ASE [70]: $ММЛЖ=0,8+[1,04 \times (КДР+ТМЖПд+ТЗСЛЖд)^3-КДР^3]+0,6$ 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/м²) – как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела [192]. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле D DuBois 1916 [197]. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м². Для определения типа геометрического ремоделирования ЛЖ рассчитывали относительную толщину его стенок (ИОТ) по формуле, предложенной A. Ganau 1992 [295]: $ИОТ=(ТМЖПд+ТЗСЛЖд)/КДР$.

Пациенты с нормальной ИММЛЖ и ИОТ < 0,42 с были отнесены в группу с нормальной геометрией ЛЖ; пациенты с нормальной величиной ИММЛЖ и ИОТ > 0,42 и более составили группу с концентрическим ремоделированием ЛЖ; пациенты с наличием ГЛЖ и величиной ИОТ ≤ 0,42 – группу с эксцентрической ГЛЖ; пациенты с наличием ГЛЖ и величиной ИОТ > 0,42 – группу с концентрической ГЛЖ.

Таблица 3. Нормативные показатели и пороговые значения массы миокарда и геометрии левого желудочка [78-79]

Показатели	норма	Нарушение		
		незначительное	умеренное	выраженное
ММЛЖ, г	88-224	225-258	259-292	≥293
иММЛЖ, г/м ²	49-115	116-131	132-148	≥149
ТМЖПд, см	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
ЗСЛЖд, см	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
ИОТ	0,24-0,42	0,43-0,46	0,46-0,51	≥0,52

Таблица 4. Нормативные показатели объемов ЛЖ [78-79]

Показатели	норма	Нарушение		
		незначительное	умеренное	выраженное
КДО, мл	67-115	158-178	179-201	≥ 202
иКДО, мл/м ²	35-75	76-86	87-96	≥ 97
КСО, мл	22-58	59-70	71-82	≥ 83
иКСО, мл/м ²	12-30	31-36	37-42	≥ 43

Дополнительно рассчитывали следующие показатели [58]:

- ✓ индекс нагрузки объемом (ИО, мл/г):

$$\text{ИО} = \text{КДО} / \text{ММЛЖ}$$

- ✓ минутную преднагрузку (МП, мл/мин):

$$\text{МП} = \text{КДО} \times \text{ЧСС}$$

- ✓ миокардиальный стресс ЛЖ (МС, г/см²):

$$\text{МС} = 0,334 \times \text{Д(КР)} / \text{ТЗСЛЖ} (1 + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КР}),$$

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).

Систолический миокардиальный стресс:

$$\text{МС}_{\text{сист}} = 0,334 \times \text{САД} \times \text{КСР} / \text{ТЗСЛЖ}_{\text{сист}} \times (1 + (\text{ТЗЛЖ}_{\text{сист}} / \text{КСР}))$$

Диастолический миокардиальный стресс:

$$\text{МС}_{\text{диаст}} = 0,334 \times \text{ДАД} \times \text{КДР} / \text{ТЗСЛЖ}_{\text{диаст}} \times (1 + (\text{ТЗЛЖ}_{\text{диаст}} / \text{КДР}))$$

- ✓ ударный объем (УО, мл):

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО};$$

- ✓ минутный объем сердца (МО, л/мин):

$$\text{МО} = \text{УО} \times \text{ЧСС};$$

Фракцию выброса (ФВ,%) и фракцию укорочения переднезаднего размера (ФУ,%) ЛЖ определяли по формуле L.Teichgoltz 1976 [78].

Рассчитывали фракцию укорочения средних волокон (ФУСВ%) с использованием математической модели, включающей конечно-систолический, конечно-диастолический размеры и толщину стенок левого желудочка [78]:

$$\text{Внутренняя «оболочка»} = [(KDP + TMЖПд/2 + TЗСд/2)^3 - KDP^3 + KCP^3]^{1/3} - KCP$$

Фракция укорочения средних волокон миокарда = $[(KDP + TMЖПд/2 + TЗСд/2) - [KCP + \text{внутренняя «оболочка»}]] / (KDP + TMЖПд/2 + TЗСд/2) \times 100\%$.

Диастолическую функцию левого желудочка оценивали с помощью доплер-эхокардиографии в импульсно-волновом режиме из верхушечного доступа в четырехкамерном сечении сердца [229].

Определяли следующие показатели:

- максимальную скорость раннего наполнения левого желудочка (Е, см/с); максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ (А, см/с);
- отношение пиковых скоростей Е/А;
- время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT, мс);
- время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT, мс) – от закрытия аортального клапана до открытия митрального клапана (неинвазивный индекс релаксации левого желудочка).

Таблица 5. Стадии диастолической дисфункции ЛЖ по результатам ЭхоКГ [55]

Параметр	Нарушение релаксации	Псевдонормализация	Рестрикция
Е/А	<1	1-2	>1
DT, мс	>220	150-200	<150
IVRT, мс	>100	70-100	<70

Примечание: IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий

Доплеровское исследование проводили на фоне поверхностного дыхания, на протяжении не менее трех кардиоциклов с последующим усреднением

результатов.

Выявление дилатации левого предсердия предоставляет дополнительную информацию и является необходимой предпосылкой для диагностики диастолической дисфункции. [47].

Согласно Рекомендациями Американского эхокардиографического общества определяли линейные размеры левого предсердия (ЛП, см) и индексировали полученные результаты к площади поверхности тела. Использовали следующие нормативные показатели ЛП у мужчин:

Таблица 6. Нормативные показатели ЛП у мужчин [78]

Показатель	норма	Нарушение		
		незначительное	умеренное	выраженное
Размер ЛП, см	3-4	4,1-4,6	4,7-5,2	$\geq 5,2$

Измеряли размеры правого желудочка (ПЖ, см). Для визуализации корня и проксимального отдела аорты (АО, см) использовали парастернальную позицию по длинной оси ЛЖ. Выносящий тракт ЛЖ оценивали в В-режиме.

Для суждения о жесткости сосудистой стенки определяли общую артериальную податливость (ОАП), которую рассчитывали по формуле: ОАП (мл/мм рт.ст.) = УО /ПАД.

Общее периферическое сопротивление (ОПС, $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$) вычисляли по следующей формуле: $\text{ОПС} = \text{Адср}\cdot 80/\text{МО}$. Индексировали ОПС к площади поверхности тела.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефального ствола

Методом ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате Philips серии EN Visor (Нидерланды) с использованием линейного датчика 7 МГц по общепринятой методике проводили исследование магистральных артерий головы. Визуализировали общую сонную артерию (ОСА), область бифуркации ОСА, внутреннюю сонную артерию (ВСА), позвоночные артерии (ПА) с обеих сторон.

Во время исследования голова пациента была повернута на угол 45 градусов в сторону, противоположную изучаемой стороне. ОСА исследовали на

поперечном и продольном срезах. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) измеряли в В-режиме на продольном срезе сосуда по его задней стенке на 1 см проксимальнее от бифуркации. Один курсор помещали на линию раздела просвета сосуда и внутренней оболочки сосуда, другой курсор – на линию раздела средней и наружной оболочек задней стенки, чтобы линия, которая соединяет два курсора, была перпендикулярна задней стенке сосуда. Выбирали участок для измерения ТКИМ при наиболее четкой визуализации слоев сосудистой стенки и измеряли ТКИМ трижды, используя для анализа средние арифметические значения с обеих сторон. Констатировали утолщение стенки сосуда при толщине слоя интима-медиа более 0,9 мм. Если обнаруживали локальные изменения в стенке сосуда, которые содержали включения повышенной эхогенности и/или локальное или пролонгированное утолщение стенки сосуда $> 1,3$ мм или стеноза более 20% от диаметра, то диагностировали наличие атеросклеротической бляшки.

Оценивали диаметр и скоростные показатели кровотока на общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (ПА) справа и слева: пиковую систолическую скорость кровотока (V_s), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (V_{mean}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX$), систоло-диастолическое отношение скоростей (V_s/V_{ed}). Определяли показатель периферического сопротивления: индекс пульсации (P_i) по формуле: $P_i = (V_s - V_{ed}) / TAMX$ [7, 98, 209].

Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МнСДП, который выпускается под торговой маркой «BPLab» (Нижний Новгород) и позволяет использовать осциллометрический метод измерения артериального давления. Используемый

прибор прошел тестирование по протоколу ESH 2001 и рекомендован европейскими экспертами.

Продолжительность мониторинга составляла не менее суток. Процедура СМАД начиналась в период между 9 и 11 час утра. За дневной период принимали интервал с 6-00 до 22-00, за ночной период – интервал с 22-00 до 6-00. Интервал между измерениями в дневное время - 30 мин, в ночное время – 60 мин.

Анализировали следующие параметры СМАД:

1. Суточный индекс (СИ) - степень ночной редукции АД в % - ном отношении к соответствующему дневному показателю. СИ рассчитывали по формуле: $СИ = (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) \times 100\% / АД_{\text{день}}$.

По степени ночной редукции АД больные составили группы: «dipper» (нормальное физиологическое снижение АД в пределах 10-20%), «non-dipper» (снижение АД 0-10%), «night-peaker» (ночное повышение АД), «over-dipper» (снижение АД более 20%).

2. Пульсовое давление - разность между уровнями систолического и диастолического АД. Значения средней величины пульсового АД определяли как: нормальное <46; предположительно повышенное (пограничное) ≥ 46 ; несомненно повышенное ≥ 53 [85].

Показатели «нагрузки давлением»: индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертонии. Индекс времени (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. Индекс измерений (ИИ) – процент измерений от их общего количества, при которых величины АД выходят за пороговый уровень. Индекс площади (ИП) - площадь фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу – линией пороговых значений АД. Нормированный индекс площади (ИПн), равный отношению традиционного индекса площади ко времени анализа: $ИПн = ИП / Т$, где Т - время анализа нагрузки давлением. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества у здоровых лиц верхние значения ИВ одинаковы для дневного и ночного времени и не превышают 15%. Значения ИВ до 30% - возможно повышенными, при ИВ

более 30% - несомненно повышенным АД. При ИВ более 50% (днем и/или ночью) говорят о стабильной артериальной гипертензии [71].

По данным Е. O'Brien и J. Staessen 1995, у здоровых людей ИВ САД < 20% днём и < 10 % ночью, ИВ ДАД < 15% днём и < 10% ночью, за сутки индекс времени для систолического и диастолического АД менее 25% [80].

3. Величина утреннего подъёма (УП) - разница между максимальным и минимальным значением АД. Время утреннего подъёма разница времени максимального и минимального давления. Более важную информацию дает скорость утреннего подъёма АД – отношение величины УП к времени подъёма АД. Нормативные значения для показателей утреннего подъёма АД имеют рекомендательный характер. Величина утреннего подъёма САД < 56 мм рт. ст., ДАД < 30-36 мм рт.ст. Скорость утреннего подъёма САД < 10 мм.рт.ст./ час, ДАД < 6 мм рт. ст / час.

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Вариабельность ритма сердца (ВРС) оценивали, используя методы анализа во временной и частотной области, при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием мониторной системы КР-01 фирмы «КАРДИАН» (Республика Беларусь) [48, 56, 82, 106, 107, 225].

Временной анализ ВРС включал следующие показатели: SDNN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R; SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R; pNN50 – процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мсек и более.

Спектральный анализ ВРС включал следующие показатели: LF, мс² - мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); HF, мс² - мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц); VLF, мс² - мощность частотных составляющих в диапазоне очень

низких частот (0,003-0,04 Гц); nHF , % - нормализованная мощность в диапазоне высоких частот $(HF/(Total-VLF)) \times 100\%$; LF/HF - отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот.

2.2.3. Критерии определения стадии хронической сердечной недостаточности

Для оценки стадии ХСН использовали Национальные рекомендации РКО и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), комментарии к классификации ХСН [55].

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии):

- симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение в I стадии);
- систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $> 5,5$ см (и КДР ЛЖ $> 3,3$ см/м²);
- диастолическая дисфункция: $TMЖП + TЗСЛЖ \div 2 > 1,3$ см и/или $TЗСЖ > 1,2$ см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A < 1,0$);

При этом ИОТ $\geq 0,42$ и индекс сферичности $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование (соответствует IIА стадии):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение в IIА стадии);
- систолическая дисфункция: см. I стадию;
- диастолическая дисфункция: см. I стадию и/или псевдонормальный тип спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A \geq 1,1$ и $\leq 2,0$);
- ИОТ $\geq 0,30$ и $< 0,42$ и индекс сферичности $> 0,70$.

Деадаптивное ремоделирование (соответствует IIБ стадии):

- симптомы ХСН (см. соответствующее определение в IIБ стадии);
- систолическая дисфункция: см. I стадию;
- диастолическая дисфункция: см. I стадию и рестриктивный тип спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A > 2,0$);

- ИОТ $<0,30$ и индекс сферичности $>0,80$.

2.2.4. Тест 6-и минутной ходьбы

Для оценки функционального класса (ФК) ХСН использовали тест 6-и минутной ходьбы (тест - 6-МХ, м) [55]. Тест шестиминутной ходьбы проводили в больничном коридоре, длина которого была измерена точно. Перед предстоящим исследованием пациенты были инструктированы о том, что во время прохождения теста скорость их ходьбы должна быть максимальной для того, чтобы за 6 мин пройти наибольшее расстояние. Если из-за одышки пациент не мог идти, он имел возможность отдохнуть, но время при этом не останавливали. Далее оценивали дистанцию, пройденную пациентом:

- от 426 до 550 м - соответствовал 1 ФК ХСН;
- от 300 до 425 м - 2 ФК ХСН;
- от 150 до 300 м - 3 ФК ХСН;
- менее 150 м - 4 ФК ХСН.

2.3. Методы статистического анализа

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. Для обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики [32, 42, 75].

Оценивали форму распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения: проводили визуальную оценку гистограмм распределения, применяли критерий Шапиро-Уилки, показатели эксцесса и асимметрии. Закон распределения большинства обследованных соответствовал закону нормального распределения, далее применяли методы параметрической статистики. Ранговые методы анализа применяли при выявлении отклонений от нормального закона распределения.

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. Для анализа качественных признаков строили таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 .

Для исследования взаимосвязи множества признаков использовали многомерный метод статистического анализа данных - кластерный анализ. Кластеризацию выполняли в несколько этапов. Предварительно стандартизовали на переменные, по которым будет происходить разбиение на кластеры. Для стандартизации из каждого значения переменной (x_i) вычитали среднее значение (\bar{x}) и делили на стандартное отклонение (SD):

$$z_x = \frac{x_i - \bar{x}}{sd}$$

Вначале проводили иерархический кластерный анализ с построением дендрограммы. Использовали евклидово расстояние в качестве метрики и метод Варда для объединения объектов кластеров в более крупные кластеры. Затем кластеризовали методом k-средних Мак-Кина.

Проводили многофакторный регрессионный анализ 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. Модели строили как для отдельно взятых показателей (одномерные модели), так и для групп переменных (многомерные модели). Строили несколько вариантов регрессий для каждого моделируемого события с различным набором потенциальных факторов риска (предикторов) на входе методом пошагового включения или исключения. Для оценки качества моделей использовали показатели – хи-квадрат (χ^2), характеризующий модель в целом; коэффициент детерминации (R^2). Точность прогноза рассчитывали, определяя

чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата. Определили уровень значимости отдельных предикторов, вошедших в итоговую модель. В нашей работе приведены уровни значимости модели в целом, коэффициенты детерминации логистической регрессии, коэффициенты регрессии в обычной и экспоненциальной форме (трактуемые как отношения шансов), их доверительные интервалы и уровни значимости. Мы оценивали качество модели с помощью ROC –анализа и по расчету операционных характеристик теста [75].

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. NT-proBNP и альдостерон у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью

Результаты нашего исследования показали, что плазменный уровень NT-proBNP был наибольший у пациентов 3 группы (рисунок 3) 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.

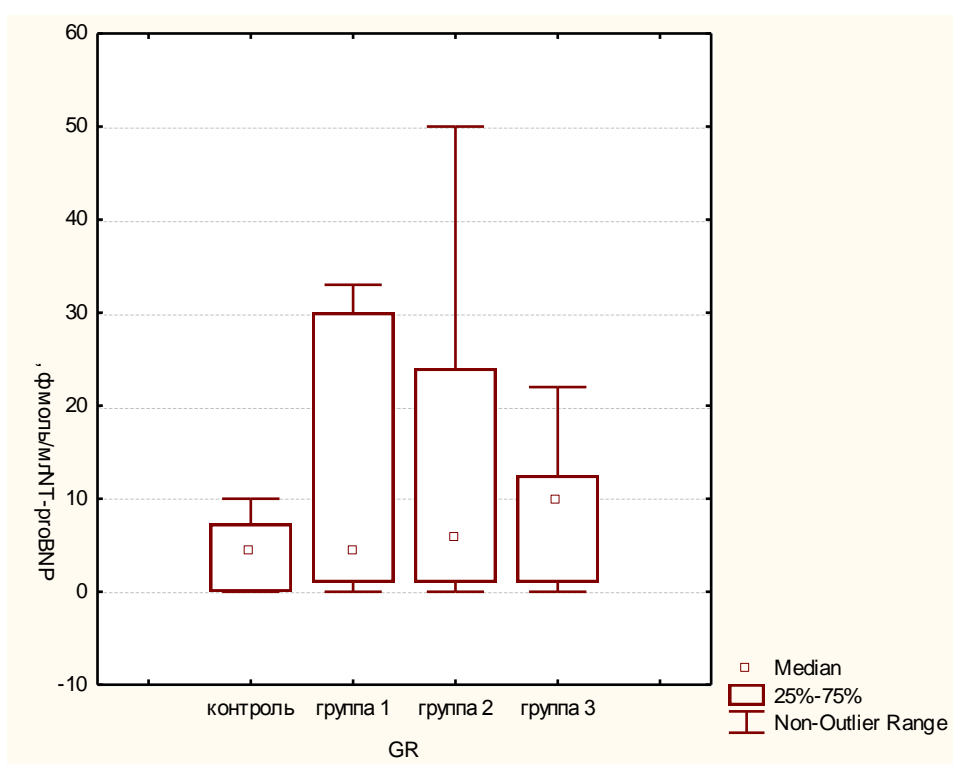


Рисунок 3. NT-proBNP изучаемых групп

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 взаимосвязь с функциональным классом ХСН ($r=0,304$; $p=0,027$).

Роль натрийуретических пептидов в развитии артериальной гипертензии является патогенетически сложной. В исследовании Inter99 (Дания, 1999-2004 гг.) [227] авторы изучали взаимосвязь содержания в сыворотке крови NT-proBNP в

качестве суррогатного маркера активности BNP и 5-летней частоты развития АГ в Датской популяции. Среди 5307 участников (49,7% мужчины, средний возраст $46,0 \pm 7,9$ лет) АГ диагностирована в 1979 случаев. Среди 2389 участников без АГ и низким уровнем NT-proBNP сыворотке крови в начале исследования зафиксировали 324 случая инициации АГ в последующие 5 лет. В моделях с поправкой на возраст, пол, образ жизни, социальные, диетические, антропометрические, метаболические и почечные факторы риска, а также частоту сердечных сокращений и исходный уровень артериального давления (только модель инцидента), одно стандартное отклонение увеличение базовой логарифмическим преобразованием NT-proBNP "плато" концентрации был с одной стороны связан с 21% более высоким риском распространенности АГ (отношение шансов [ОШ]: 1,21 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-1,30], $p < 0,001$), а с другой стороны, с 14% снижением риска инициации АГ (или: 0,86 [95% ДИ 0,76-0,98]; $p = 0,020$).

Известно, что высокое артериальное давление приводит к повышению циркулирующих концентраций натрийуретических пептидов за счет активации РААС и САС [167, 305]. Но на основании результатов исследования Inter99 и данных из медицинской литературы, в частности генетических исследований [130, 219], относительный недостаток натрийуретических пептидов, в результате которого уменьшается вазодилатация и натрийурез, может быть вовлечен в патогенез гипертонии на ранних стадиях [362].

Также известно, что избыточный вес, самый сильный фактор риска для гипертонии [110, 234, 254, 289], связан с уменьшением циркулирующих концентраций натрийуретических пептидов [326, 329], поэтому разумно предположить, что, по крайней мере, часть лишнего веса, связанная с гипертонией обусловлена отсутствием активации гипотензивных сердечных гормонов в ранних стадиях заболевания.

Анализ всего массива и данных внутри групп в нашем исследовании статистически значимых взаимосвязей NT-proBNP и ИМТ не выявил ($p > 0,05$).

Мы изучили особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени АГ (рисунок 4). Статистически значимые межгрупповые различия не выявлены.

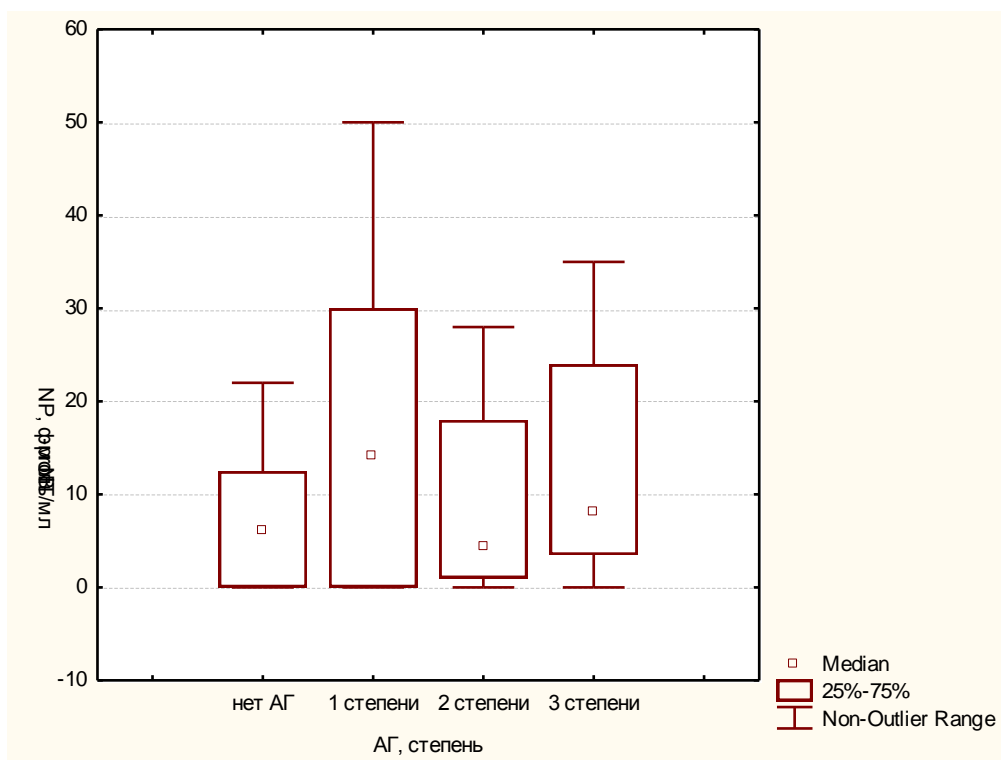


Рисунок 4. Особенности плазменного уровня NT-proBNP в зависимости от степени АГ

Мы сравнили лабораторные показатели NT-proBNP пациентов с одноименной степенью АГ в группах 1 и 2, и получили результаты (таблица 7), которые представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (25%; 75%).

У пациентов со второй и третьей степенью артериальной гипертонии плазменный уровень NT-proBNP был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с 1 степенью АГ в группе больных без сердечной недостаточности (1 группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2 группа) такой закономерности не наблюдалось.

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 7. 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

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

Накопилось достаточное количество данных, которые свидетельствуют о нарушении процесса регуляции НУП у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [230]. Вначале считалось, что по мере прогрессирования ХСН в сердце увеличивается образование и высвобождение НУП, которые противодействуют задержке воды и повышенному миокардиальному стрессу – процессам, характерным для систолической дисфункции [134] ЛЖ.

В последующем, выполнены исследования, которые, свидетельствуют о реальном существовании нарушений процессинга НУП у пациентов с СН [173, 190]. У пациентов с эссенциальной АГ так же, как и у больных с ХСН, наблюдается дефицит НУП. Вначале считалось, что при АГ происходит активация этого гормона, но работы Р. Belluardo, 2008 г., F. Macheret, 2011 г. показали, что у пациентов с АГ, так же, как и у больных ХСН, наблюдается дефицит НУП [230, 251]. Анализ диагностической ценности изменения уровня NT-proBNP в диагностике АГ 1 степени относительно АГ 2-3 степени у пациентов без ХСН представлены на рисунках 5 и 6.

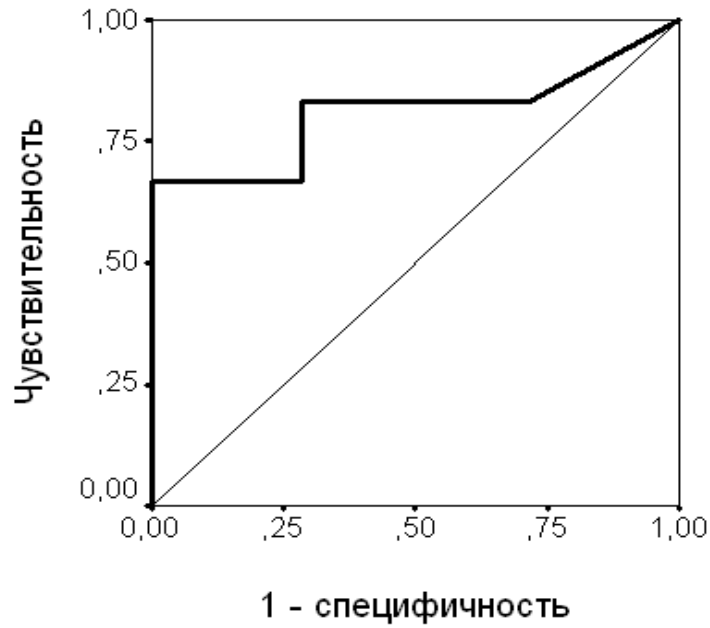


Рисунок 5. Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической модели для предсказания АГ 1 степени относительно АГ 2-3 степени у пациентов без ХСН по NT-proBNP

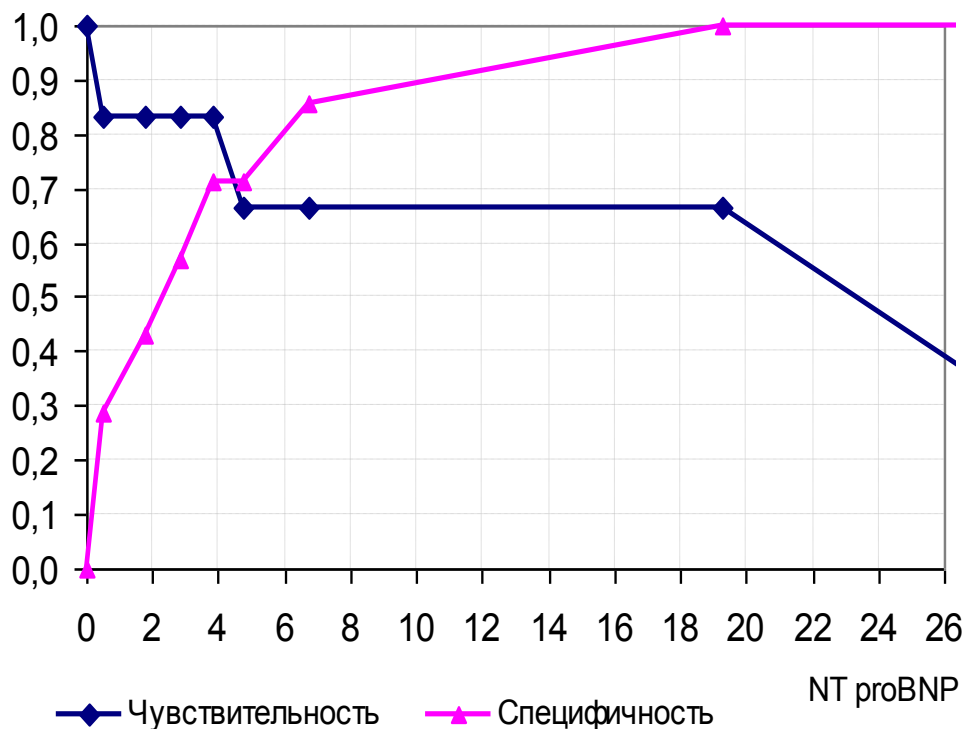


Рисунок 6. График чувствительности и специфичности изменения уровня NT-proBNP в диагностике АГ 1 степени относительно АГ 2-3 степени у пациентов без ХСН при различных возможных точках разделения

При точке разделения (cut off) 3,85 фмоль/мл чувствительность - 83%, специфичность - 71%. ROC - area under curve = 0,81 Качество модели - очень хорошее.

Анализ диагностической ценности определения NT-proBNP для предсказания увеличения функционального класса ХСН у пациентов с АГ и ХСН представлены на рисунках 7 и 8. При точке разделения 3,4 фмоль/мл специфичность 71%, чувствительность - 76%. ROC – area under curve = 0,74. Качество модели - очень хорошее.

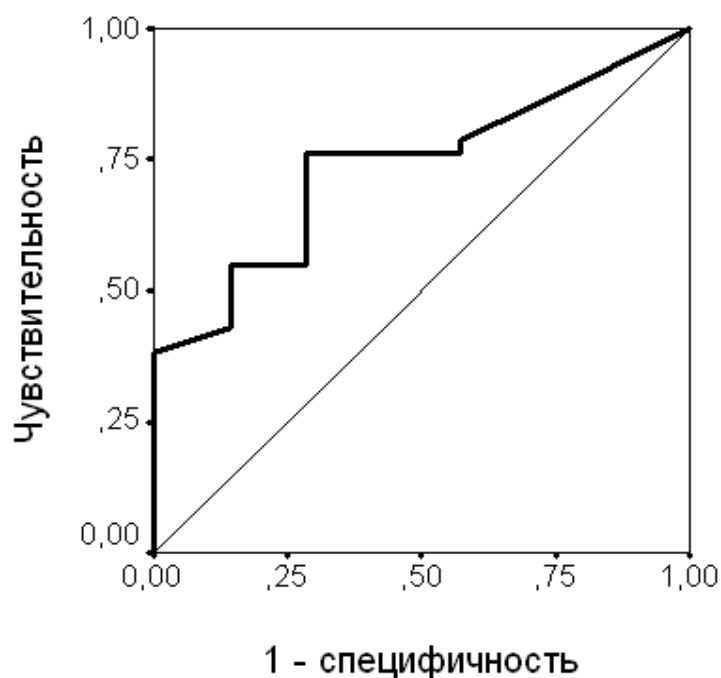


Рисунок 7. Характеристическая кривая (ROC-кривая) диагностической ценности определения NT-proBNP для предсказания увеличения функционального класса ХСН у пациентов с АГ и ХСН

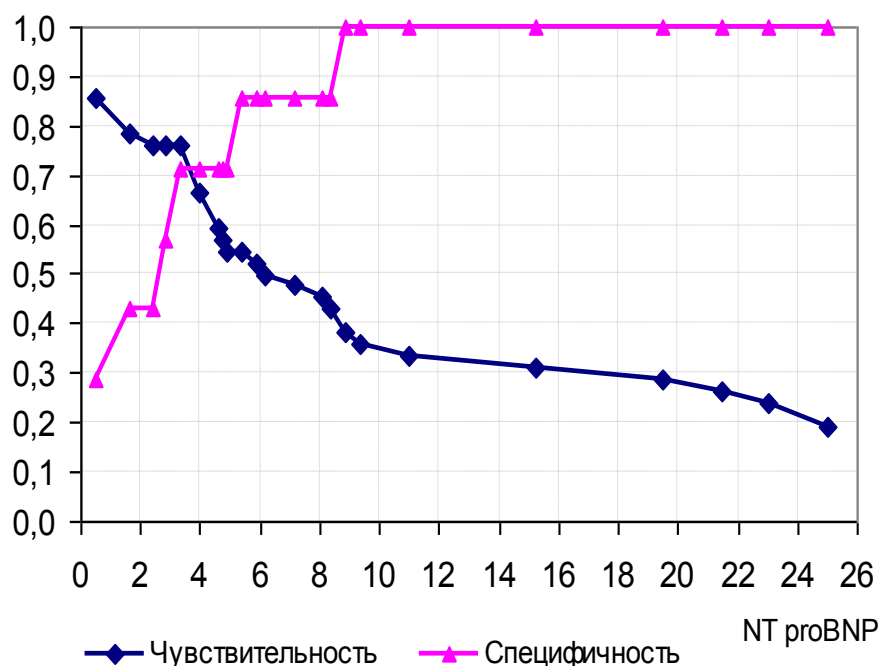


Рисунок 8. График чувствительности и специфичности диагностической ценности определения NT-proBNP для предсказания увеличения функционального класса ХСН у пациентов с АГ и ХСН при различных возможных точках разделения

Результаты исследования альдостерона в изучаемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8. 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. У большинства участников с АГ показатели альдостерона в плазме крови были в пределах физиологической нормы, однако у 4 участников из группы 2 выявлено умеренное его повышение, что потребовало дополнительного обследования с целью исключения гиперальдостеронизма.

Основными причинами относительного гиперальдостеронизма считается гиперактивация симпатической нервной системы и РААС [12]. Известно, что уровень альдостерона взаимосвязан с уровнем артериального давления и ГЛЖ [338]. В ходе исследования мы сравнили влияние степени артериальной гипертонии на уровень альдостерона в группах 1 и 2 (таблица 9).

Таблица 9. Плазменный уровень альдостерона (пг/мл) в зависимости от степени артериальной гипертонии

Степень АГ	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p1-2
1 степень	134,52±32,37 n=61	183,78±42,34 n=22	0,009
2 степень	132,13±41,43 n=65	257,51±46,04* n=34	0,011
3 степень	134,16±22,04 n=54	300,66±44,89* n=30	0,004

Примечание: * - статистически значимые различия с 1 степенью АГ (p<0,05)

У пациентов с АГ (группа 1) уровень альдостерона пациентов с разной степенью артериальной гипертонии не отличался и был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 2 с одноименной степенью АГ. В группе 2 увеличение степени артериальной гипертонии сопровождалось увеличением уровня альдостерона, однако, корреляционный анализ данных, как в группе 1, так и в группе 2, взаимосвязи альдостерона и степени АГ не выявил (p>0,05).

Функциональный класс ХСН, по результатам нашего исследования, не был взаимосвязан с альдостероном (r=0,211; p=0,449), так же как и NT-proBNP (r=0,110; p=0,681).

Альдостерон и натрийуретические пептиды – важные звенья регуляции водно-солевого баланса и объема циркулирующей крови. Мы исходно исследовали натрий и скорость клубочковой фильтрации у пациентов изучаемых групп (таблица 1) и уровень натрия был сопоставим, а СКФ была ниже у пациентов с ХСН, в сравнении с контрольной группой и группой с АГ. Наименьшие значения СКФ наблюдались в группе АГ и ХСН.

Мы провели корреляционный анализ уровня альдостерона и НУП с натрием и скоростью клубочковой фильтрацией, рассчитанной по формуле MDRD. Анализ всего массива данных статистически значимых взаимосвязей не выявил ($p > 0,05$). Корреляционный анализ выявил тенденцию к взаимосвязи в группе 1: NT-proBNP с натрием ($r = -0,127$; $p = 0,049$) и СКФ ($r = 0,204$; $p = 0,041$). В группе 2: NT-proBNP с натрием ($r = -0,234$; $p = 0,079$) и СКФ ($r = 0,234$; $p = 0,056$).

Уровень альдостерона зависел от ИМТ тела ($r = 0,554$; $p = 0,032$), уменьшался с возрастом ($r = -0,633$; $p = 0,011$). Для НУП такие взаимосвязи не установлены.

3.2. Особенности геометрии сердца и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью I стадии

Геометрия сердца играет главную роль в нормальной функции левого желудочка и в процессе его ремоделирования при различных заболеваниях. Утрата сердцем его нормальной эллипсоидной формы является ранним признаком, который предшествует и может стать пусковым фактором к развитию хронической сердечной недостаточности [27, 28, 88, 102].

Мы сравнили структурные показатели сердца изучаемых групп пациентов. У пациентов с АГ (1 группа), в сравнении с контролем (таблица 9), результаты эхокардиографического исследования размеров камер сердца характеризовались статистически значимым увеличением левого предсердия ($p = 0,026$) и правого желудочка ($p < 0,001$), массы миокарда ЛЖ ($p = 0,001$), ИММЛЖ ($p = 0,004$) с утолщением стенок и отсутствием выраженного расширения его полости. Выявленные у пациентов с АГ структурные изменения миокарда не превышали показатели нормы, рекомендуемые при ЭхоКГ исследовании [78, 79].

У пациентов с АГ и ХСН (2 группа) в сравнении с нормой, контрольной группой и пациентами с АГ (таблица 10), 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.

Объемные показатели левого желудочка (КСО, иКСО, КДО, иКДО) увеличивались от группы контроля к группе АГ с ХСН: КСО и иКСО у пациентов 1 группы увеличились на 17%, у пациентов 2 группы на 74% в сравнении с контрольной; КДО и иКДО пациентов 1 группы увеличились на 6%, у пациентов 2 группы на 27% в сравнении с контрольной ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с АГ (группы 1 и 2) в динамике заболевания от АГ к ХСН значительно увеличивалась преднагрузка.

Таблица 10. 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 ²	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 ²	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 ²	65,59±1,78	66,81±1,44	76,76±1,51	0,499	0,001	0,001
ЗСс, см	1,30±0,02	1,36±0,01	1,40±0,02	0,005	0,033	0,759
ЗСд, 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

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7
МЖПс, см	1,29±0,02	1,36±0,01	1,40±0,02	0,010	0,004	0,123
иММЛЖ, г/м ²	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

Для изучения вклада этиологических факторов в структурное ремоделирование миокарда, мы сравнили результаты ЭхоКГ пациентов 1 и 3 групп (таблица 11).

Таблица 11. Результаты ЭхоКГ пациентов 1 и 3 групп

Показатели	Группа 1 n=180	Группа 3 n=74	p1-3
1	2	3	4
ЛП, см	3,46±0,03	3,95±0,16	0,003
КСР, см	3,44±0,04	3,78±0,17	0,134
иКСР	1,75±0,02	1,92±0,09	0,174
КДР, см	5,26±0,04	5,32±0,13	0,540
иКДР, см/м ²	2,67±0,03	2,76±0,09	0,765
КСО, мл	49,65±1,31	63,11±6,62	0,477
иКСО, мл/м ²	25,19±0,73	30,07±3,31	0,134
КДО, мл	134,01±2,56	140,58±7,81	0,522
иКДО, мл/м ²	66,81±1,44	71,32±4,22	0,561
ЗСс, см	1,36±0,01	1,26±0,03	0,002
ЗСд, см	0,90±0,01	0,88±0,01	0,521
МЖПд, см	0,90±0,01	0,93±0,04	0,527

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4
МЖПс, см	1,36±0,01	1,26±0,03	0,008
иММЛЖ, г/м ²	106,59±2,64	111,71±4,49	0,290
ММЛЖ, г	212,68±5,61	212,97±10,35	0,948
ИОТ	0,34±0,01	0,34±0,01	0,550
ПЖ, см	2,60±0,02	2,81±0,08	0,004

У пациентов с АГ (группа 1) в сравнении с пациентами с ХСН (группа 3) утолщены стенки ЛЖ: ЗСс (p=0,002), МЖПс (p=0,008). Статистически значимые различия массы миокарда ЛЖ (p=0,948), иММЛЖ (p=0,290), ИОТ (p=0,550) не выявлены. У пациентов с ХСН размер левого предсердия (p=0,003) и правого желудочка (p=0,004) больше в сравнении с пациентами АГ.

Объемные показатели левого желудочка (КСО, иКСО, КДО, иКДО) статистически незначимо больше у пациентов 3 группы (p>0,05).

Мы сравнили данные ЭхоКГ в группах 2 и 3 (таблица 12) для изучения влияния АГ в структурном ремоделировании миокарда.

Таблица 12. 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 ²	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 ²	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 ²	22,73±1,09	35,36±1,29	30,07±3,31	0,006	0,037

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
КДО, мл	126,13±3,63	160,18±3,25	140,58±7,81	0,164	0,051
иКДО, мл/м ²	65,59±1,78	76,76±1,51	71,32±4,22	0,452	0,186
ЗСс, см	1,30±0,02	1,40±0,02	1,26±0,03	0,332	0,013
ЗСд, 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 ²	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

Артериальная гипертония 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%. иКДО (мл/м²) – параметр, показывающий количество мл крови, которая содержится в левом желудочке в конце диастолы из расчета на единицу площади поверхности тела и отражает как структурное ремоделирование, так и диастолическое наполнение левого желудочка. На величину КСО влияет КДО и степень укорочения миокардиофибрилл [58].

В нашем исследовании (рисунок 9) иКДО был повышен у всех пациентов в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$), у пациентов 2 группы был максимальный и статистически значимо больше в сравнении с 1 группой ($p<0,001$). Различий иКДО между 1 и 3. 2 и 3 группой не выявлено ($p=0,30$).

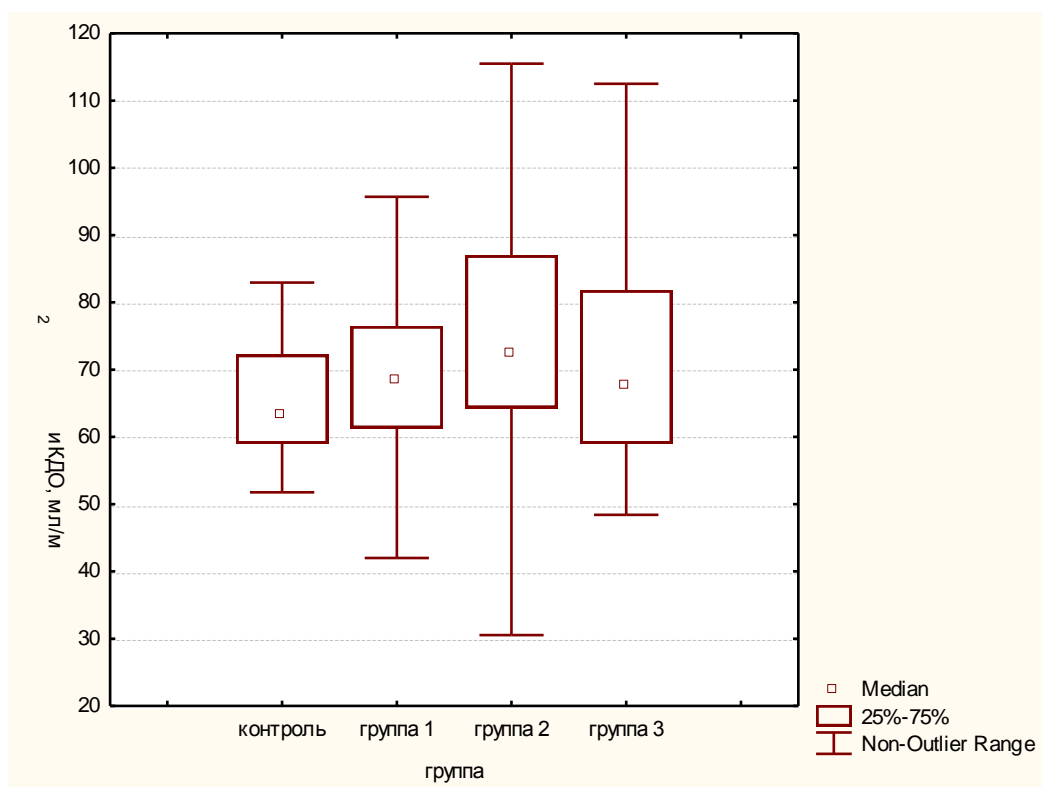


Рисунок 9. иКДО в изучаемых группах

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 [47, 252, 295-296]. В нашем исследовании у пациентов 2 группы увеличение размера ЛП было наибольшим в сравнении с пациентами других групп (таблица 11, рисунок 10).

Учитывая данные литературы и результаты ЭхоКГ исследуемых, для объективизации преобладания пред- или постнагрузки в патогенезе структурных изменений миокарда в изучаемых группах, мы рассчитали систолический и диастолический миокардиальный стресс.

Миокардиальный стресс – известный показатель пред- и постнагрузки на миокард ЛЖ [78, 323]: МС в конце систолы – отражает постнагрузку, МС в конце диастолы - преднагрузку.

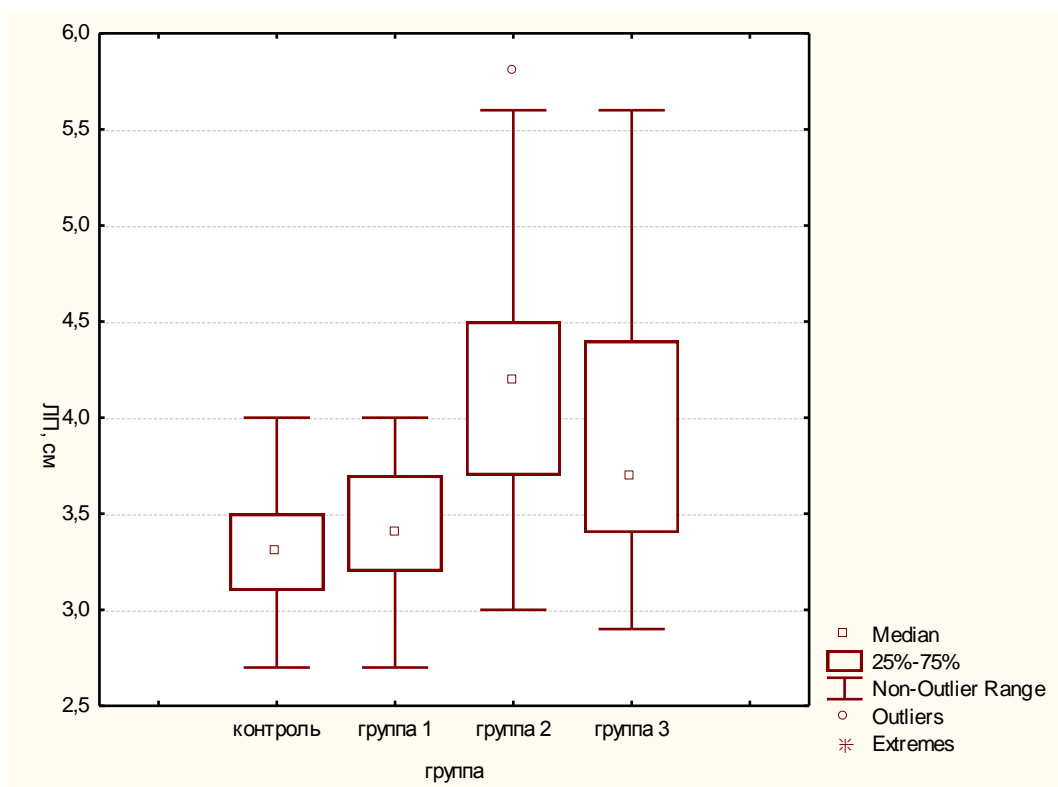


Рисунок 10. Размер левого предсердия в изучаемых группах

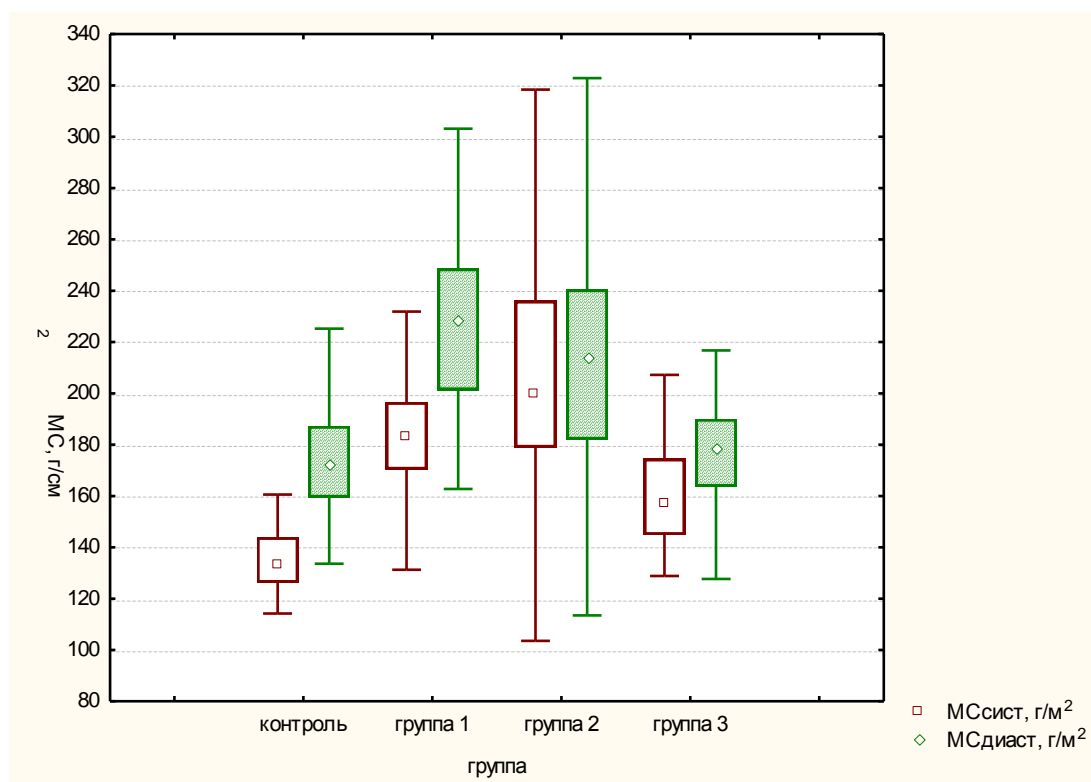


Рисунок 11. Миокардиальный стресс в изучаемых группах

Данные нашего исследования (рисунок 11) свидетельствуют о преобладании

преднагрузки у пациентов 1 группы в сравнении с контролем ($p < 0,0001$), 2 группой ($p < 0,015$), 3 группой ($p < 0,001$). У пациентов 2 группы увеличена как постнагрузка так и преднагрузка в сравнении с контролем ($p < 0,0001$) и пациентами других групп ($p < 0,001$). Известно, что постнагрузка обусловлена как пульсовым, так и сосудистым компонентами АД [79]. Длительность АГ увеличивала МСсист, ММЛЖ, ИОТ, ПЖ, была обратно взаимосвязана с ИО и МСдиаст (таблица 13). Степень АГ взаимосвязана с МСсист ($r = 0,541$; $p < 0,001$).

Таблица 13. Взаимосвязь длительности АГ и ЭхоКГ показателей

Показатель	Длительность АГ
МСсист, г/м ²	$r = 0,484$; $p = 0,015$
МСдиаст, г/м ²	$r = -0,170$; $p < 0,001$
ММЛЖ, г	$r = 0,434$; $p < 0,001$
ИОТ	$r = 0,261$; $p = 0,001$
иММЛЖ, г/м ²	$r = 0,478$; $p = 0,001$
ЛП, см	$r = 0,476$; $p = 0,001$
ИО	$r = -0,354$; $p = 0,001$
ПЖ, см	$r = 0,434$; $p = 0,001$

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 ($r = 0,795$; $p = 0,001$) [338].

Корреляционный анализ данных ЭхоКГ в группе 1 выявил взаимосвязь степени АГ и МСсист ($r = 0,429$; $p = 0,001$), МСдиаст ($r = 0,434$; $p = 0,001$); длительности АГ и ММЛЖ ($r = 0,329$; $p = 0,04$), ИО ($r = -0,322$; $p = 0,04$).

Отражая степень участия ремоделирования миокарда в развитии клинических проявлений ХСН, корреляционный анализ данных ЭхоКГ в группе 2 выявил взаимосвязь функционального класса ХСН и ЛП ($r = 0,462$; $p = 0,001$), ММЛЖ ($r = 0,353$; $p = 0,004$), иММЛЖ ($r = 0,386$; $p = 0,001$).

Известно, что лабораторными маркерами миокардиального стресса являются натрийуретические пептиды. 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 обратная слабая взаимосвязь. Альдостерон был статистически значимо взаимосвязан с МСсист ($r=0,527$; $p=0,029$).

Далее мы провели корреляционный анализ NT-proBNP, альдостерона и МС в группах исследуемых и в группе 2 подтвердили статистически значимую обратную взаимосвязь NT-proBNP и МСсист ($r=-0,437$; $p=0,006$). альдостерона и МСсист ($r=0,625$; $p=0,036$). В группе 3 выявлена взаимосвязь альдостерона и МСсист ($r=0,439$; $p=0,042$). В группе 1 взаимосвязь NT-proBNP и МС была не линейная.

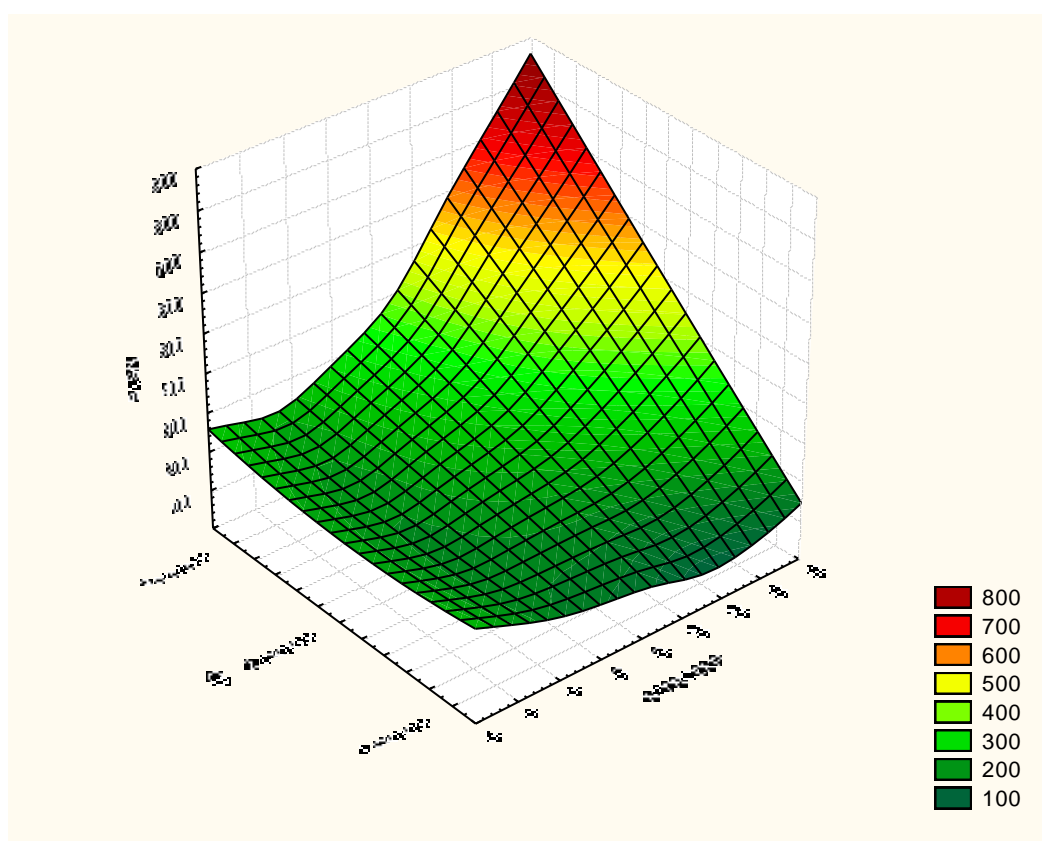


Рисунок 12. Систолический миокардиальный стресс и NT-proBNP у пациентов 1 группы с различной степенью АД

Представляет интерес поверхность графика систолического миокардиального стресса и NT-proBNP у пациентов 1 группы с различной степенью АД (рисунок 12): у пациентов с 1 степенью АГ наибольшие значения НУП и минимальный систолический миокардиальный стресс, который увеличивался у пациентов со 2 и 3 степенью АГ, а плазменный уровень NT-proBNP снижался.

Преобладание гипертрофии ЛЖ над его дилатацией определяет соотношение КДО/ММЛЖ или индекс нагрузки объемом (ИО, мл/г). Статистический анализ данных показал, что ИО снижен во всех изучаемых группах в сравнении с группой контроля: у пациентов 1 группы отмечалось снижение ИО на 8,37% ($p=0,002$), 2 группы на 17,3% ($p<0,001$), 3 группы на 7,09% ($p=0,029$) в сравнении с контрольной группой, т.е. преобладала гипертрофия ЛЖ. ИО максимально был снижен у пациентов 2 группы и статистически значимо ($p=0,002$) отличался от пациентов 1 группы (рисунок 13).

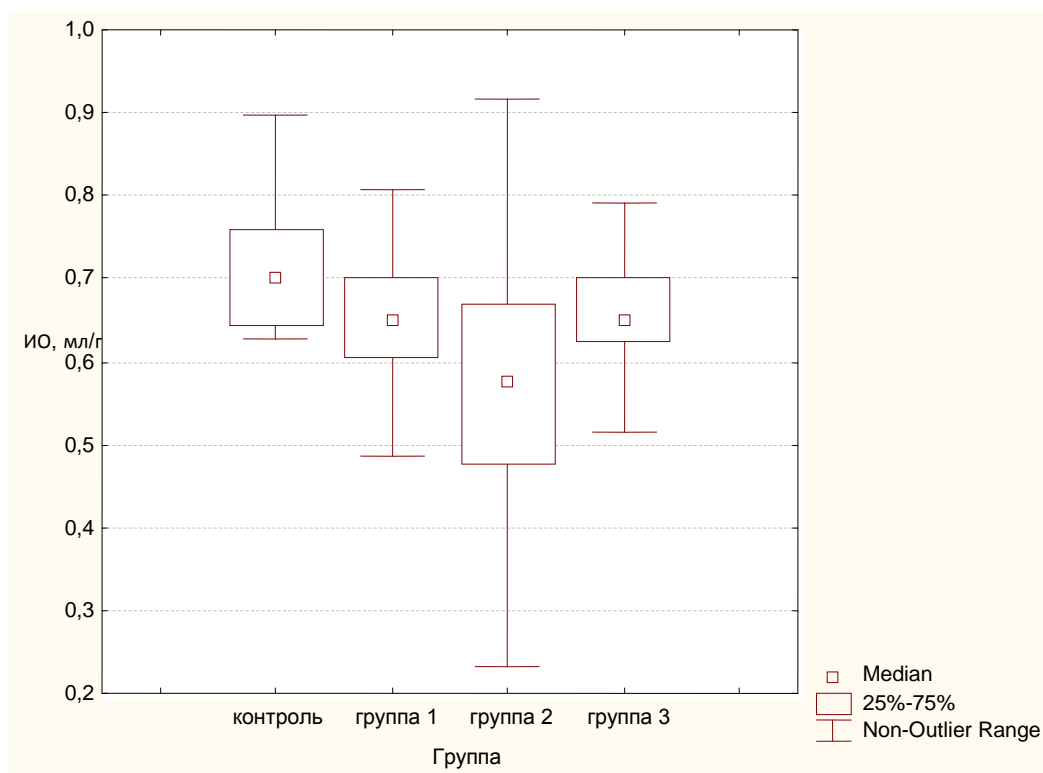


Рисунок 13. Индекс нагрузки объемом в изучаемых группах

Известно, что пациенты с артериальной гипертензией гемодинамически неоднородны, и развитие структурно-геометрического ремоделирования

миокарда у них связано не только с длительностью АГ, но и гемодинамическими показателями (ОПС, МП, ОАП) [66].

Нами дополнительно изучены следующие показатели гемодинамики исследуемых: минутная преднагрузка (МП), общая артериальная податливость (ОАП), общее периферическое сопротивление (ОПС).

Минутная преднагрузка (МП) в изучаемых группах различалась (рисунок 14): была повышена у пациентов 2 и 3 групп в сравнении с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,044$ соответственно) и 1 группой ($p < 0,001$; $p = 0,268$), различий МП у пациентов 2 группы в сравнении с 3 группой ($p = 0,186$) не выявлено.

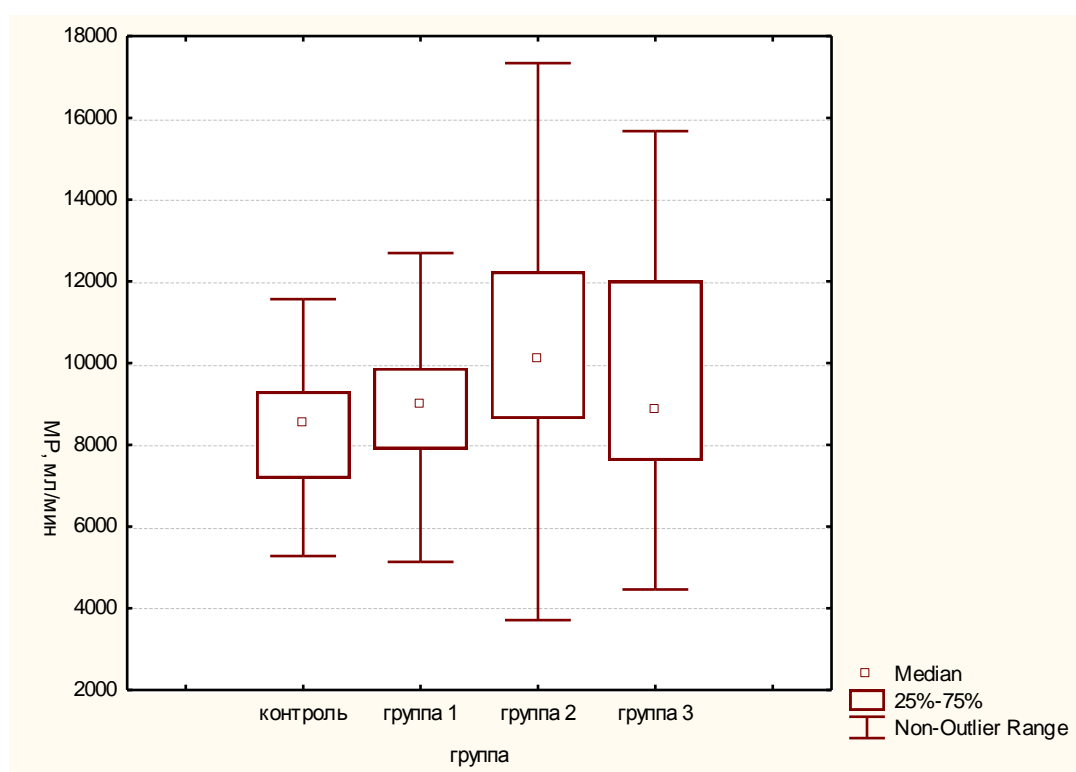


Рисунок 14. Минутная преднагрузка в изучаемых группах

Общее периферическое сопротивление (ОПС) у пациентов с АГ (группа 1 и 2) повышено (рисунок 15). в сравнении с контрольной ($p = 0,036$ и $p < 0,001$) и пациентами 3 группы ($p = 0,049$ и $p < 0,001$).

Общая артериальная податливость (ОАП) снижена (рисунок 16) у пациентов с АГ (группа 1 и 2), статистически значимых различий при межгрупповом сравнении и с контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$).

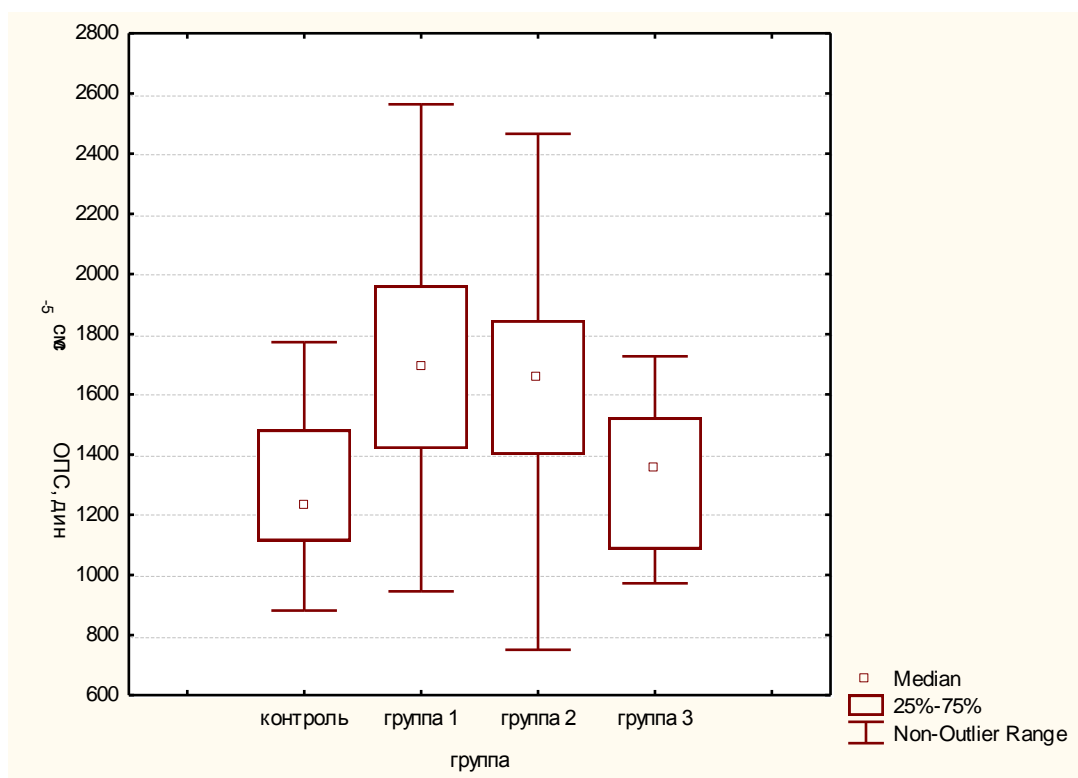


Рисунок 15. Общее периферическое сопротивление в изучаемых группах

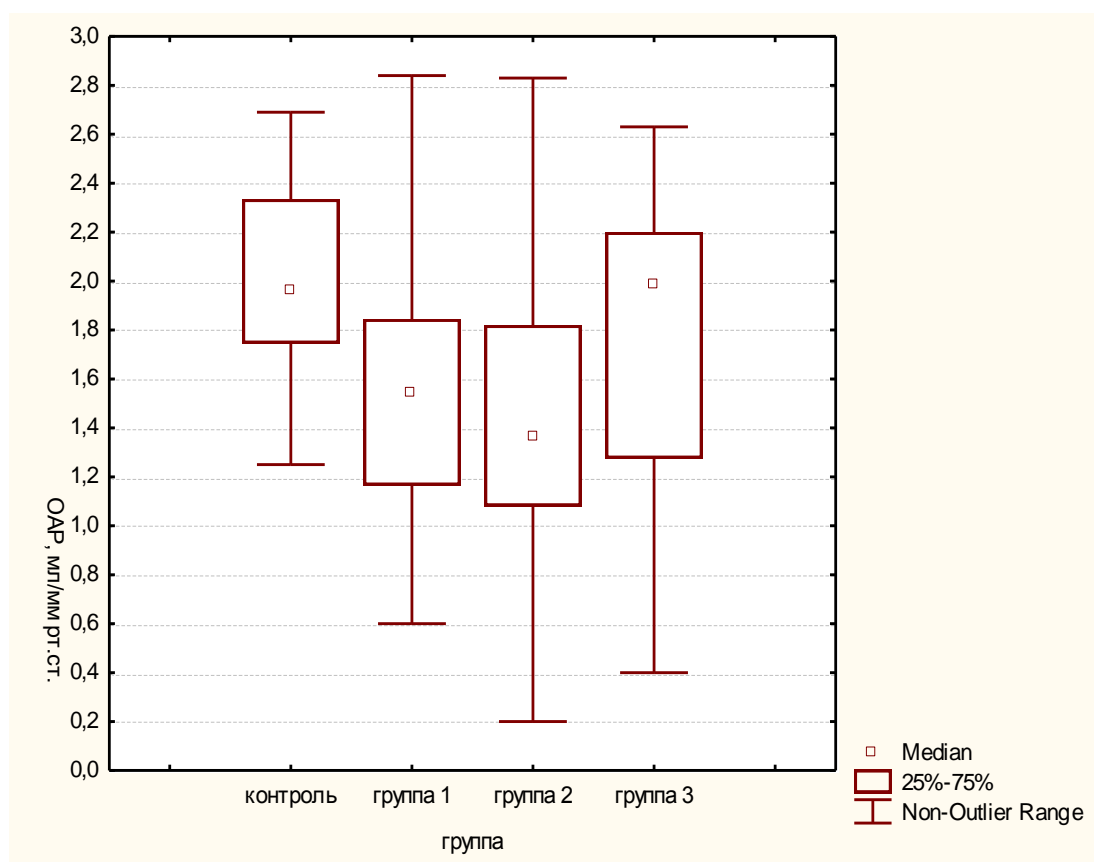


Рисунок 16. Общая артериальная податливость в изучаемых группах

В настоящем исследовании мы рассчитали показатель, связывающий сократительную функцию и геометрию ЛЖ - МСс/иКСО (рисунок 17) и отражающий степень участия дилатации полости ЛЖ в компенсации, увеличивающейся в результате развития ХСН нагрузки на миокард.

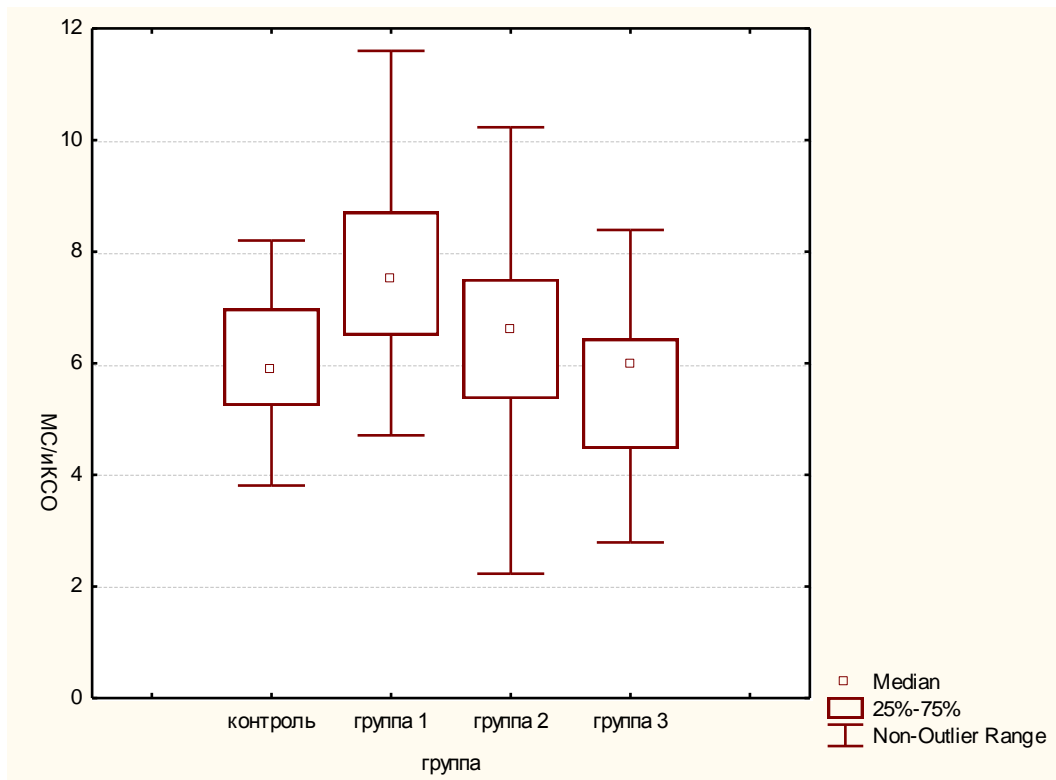


Рисунок 17. Соотношение МСсист/иКСО

Возникновение ХСН у пациентов с АГ, как правило, компенсируется гипертрофией миокарда, как видно из рисунка соотношение МСс/иКСО наибольшее у пациентов 1 группы (рисунок 17). Тип ремоделирования ЛЖ ассоциируется с увеличением риска ССО. Мы изучили особенности геометрии миокарда ЛЖ в группах с АГ.

Распределение типов ремоделирования левого желудочка у исследуемых представлены в таблице 14.

Таким образом, у пациентов 1 группы преобладала нормальная геометрия сердца, у пациентов 2 группы – в равной степени нормальная геометрия и гипертрофия ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ).

Таблица 14. Типы ремоделирования ЛЖ в 1 и 2 группах

Геометрия левого желудочка	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86
Геометрия не изменена	71%	33%
Концентрическое ремоделирование	14%	2%
Концентрическая ГЛЖ	8%	31%
Эксцентрическая ГЛЖ	7%	34%

Известно, что пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ характеризуются почти нормальным систолическим МС, увеличенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПС). Однако они отличаются сниженным ударным индексом (УИ) и сердечным индексом (СИ). Пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ характеризуются почти нормальным систолическим МС, неизменной формой и нормальными размерами левого желудочка, повышенным ОПС и небольшим увеличением СИ. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ - высокий СИ, нормальное ОПС, увеличены полость ЛЖ и конечный систолический МС [33, 41].

В нашем исследовании мы изучили особенности гемодинамики у больных АГ с различными типами ремоделирования (таблица 15).

Таблица 15. Особенности параметров гемодинамики при различных типах структурного ремоделирования миокарда пациентов с АГ

Показатель	Норма n=156	Концентрическое ремоделирование n=27	Концентрическая ГЛЖ n=41	Эксцентрическая ГЛЖ n=42
1	2	3	4	5
иКДО, мл/м ²	64,36±9,37*	63,63±7,01*	58,89±11,78*	77,37±11,66
МП, мл/мин	8502,49±1472,57*	9104,63±1898,71*	8282,90±1592,88*	10666,26±1848,26
ОАП мл/мм рт.ст.)	2,24±0,52	1,03±0,53	1,06±0,28*	1,68±0,56

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
ОПС, дин·с·см ⁻⁵	1747,82±182,99**	1925,88±365,71*	2295,35±856,40*	1474,62±327,54
МСсист, г/см ²	170,70±29,92	211,44±24,99#	184,11±32,87#**	196,37±34,05#
МСдиаст г/см ²	212,12±37,32##	211,77±44,33##	180,18±30,89	219,98±31,82##
МСс/иКСО	7,51±1,74	6,97±0,55	8,18±2,12*	6,42±1,26

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой эксцентрической ГЛЖ, ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой концентрическое ремоделирование ЛЖ, # – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с нормальной геометрией, ## – статистически значимые различия ($p < 0,05$) концентрическая ГЛЖ

Таким образом, у пациентов с АГ и:

✓ *концентрическим ремоделированием*, в сравнении с нормальной геометрией, повышен МСсист ($p < 0,001$) и ОПС ($p < 0,001$); в сравнении с концентрической ГЛЖ, повышены МСсист и МСдиаст. ($p < 0,001$);

✓ *концентрической ГЛЖ* в сравнении с контрольной группой, повышен МСсист. ($p < 0,001$). В сравнении с пациентами других групп, снижен МСдиаст ($p < 0,05$). Различий иКДО, МП, ОАП, ОПС, МСсист/иКСО пациентов с концентрическим ремоделированием 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 ($p < 0,001$), пациентов с концентрическим ремоделированием ($p < 0,009$) и концентрической гипертрофией ($p < 0,001$) ЛЖ. Повышена МП и снижено ОПС в сравнении с пациентами других групп ($p < 0,05$). Повышена ОАП, в сравнении с КГ ЛЖ. Не изменены МСдиаст., МСсист/иКСО и повышен МСсист., в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Снижен МСсист/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 концентрическим типом ремоделирования 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 16).

Таблица 16. 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

Анализируя полученные данные, отметим, что НУП 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 натрийуретических пептидов.

Для подтверждения нашего предположения дополнительно рассчитали величину миокардиального стресса (систолического и диастолического) и

соотношения МСсист/иКСО в группах 1 и 2 у пациентов с одноименным типом ремоделирования ЛЖ. Статистически значимые различия были получены для соотношения МСсист/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, результаты представлены на рисунке 18.

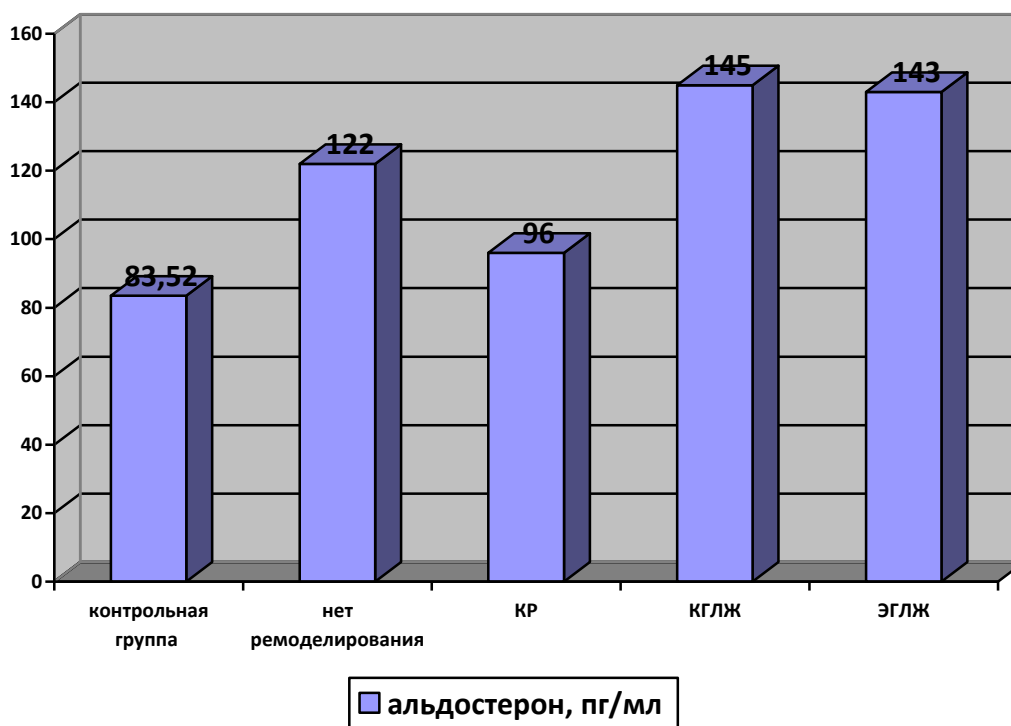


Рисунок 18. Концентрация альдостерона при различных типах ремоделирования левого желудочка

Наименьший уровень альдостерона был в контрольной группе и у пациентов с концентрическим ремоделированием 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).

Большинство экспериментальных работ, оценивающих влияние альдостерона на сердечно-сосудистую систему, показывают, что повышение

одного альдостерона недостаточно для развития ремоделирования миокарда. Существует трансгенная линия крыс с повышенной экспрессией альдостеронсинтетазы (AS-Ren) для изучения влияния умеренного альдостеронизма на сердечно-сосудистую систему: у данной модели повышена концентрация альдостерона непосредственно в сердце в 1,7 раз без увеличения его уровня в крови [116]. У нормотензивных моделей AS-Ren повышение концентрации альдостерона в сердце (примерно в два раза) не оказывало патологического влияния на структуру и функцию сердца. При сочетании умеренного альдостеронизма и АГ происходило более выраженное нарастание ГЛЖ, интерстициального и периваскулярного фиброза. По данным литературы альдостерон ингибирует экспрессию НУП (ANP и BNP) и костного морфогенетического протеина без изменения показателей АД, ингибирует экспрессию генов, регулирующих цепи β -миозина, что приводит к увеличению выраженности гипертрофии миокарда [116].

В ходе исследования по результатам ЭхоКГ мы оценивали функциональные особенности миокарда изучаемых групп. Систолическая функция ЛЖ, в соответствии с критериями включения в исследование, у всех пациентов была сохранена (рисунок 19). 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 ($p<0,0001$).

Подтверждая сохранность систолической функции ЛЖ исследуемых, ударный (УО) и минутный объемы (МО) не отличались от группы контроля и при межгрупповом сравнении ($p>0,05$).

Фракция укорочения средних волокон (ФУСВ) была статистически значимо снижена во всех изучаемых группах в сравнении с контрольной, достигая наименьших значений у пациентов 2 группы (рисунок 20).

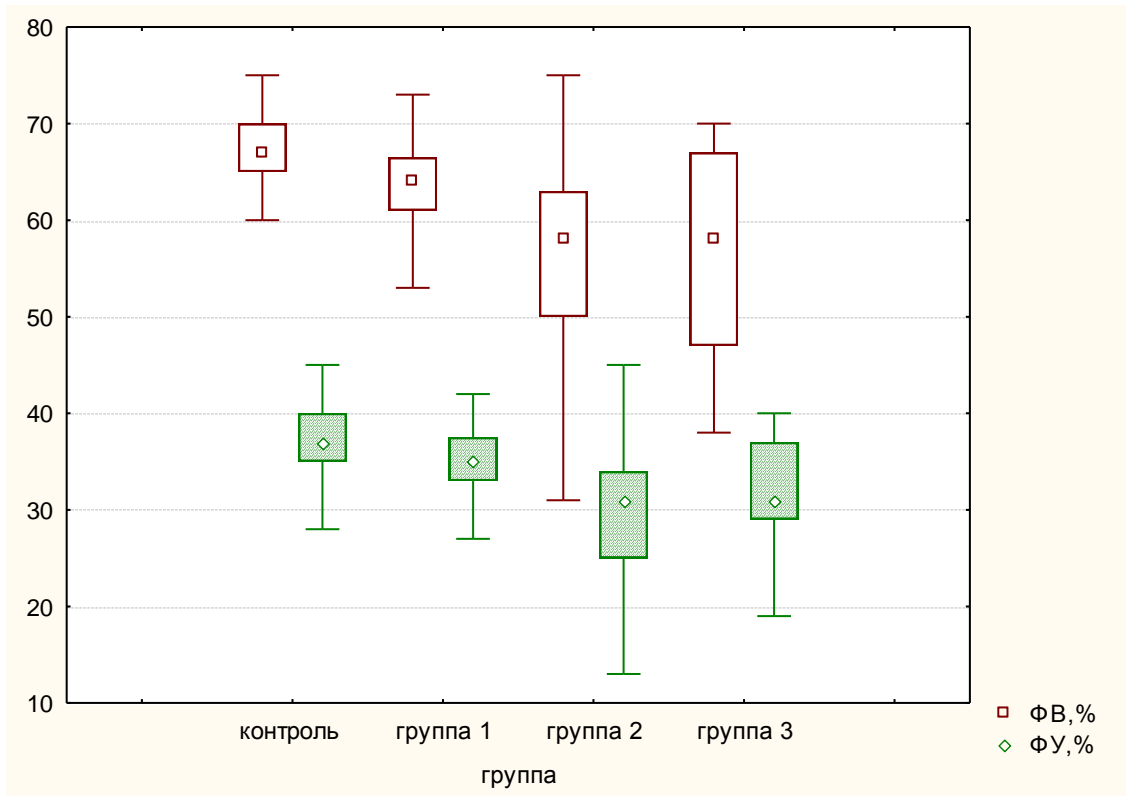


Рисунок 19. Фракция выброса и фракция укорочения пациентов изучаемых групп

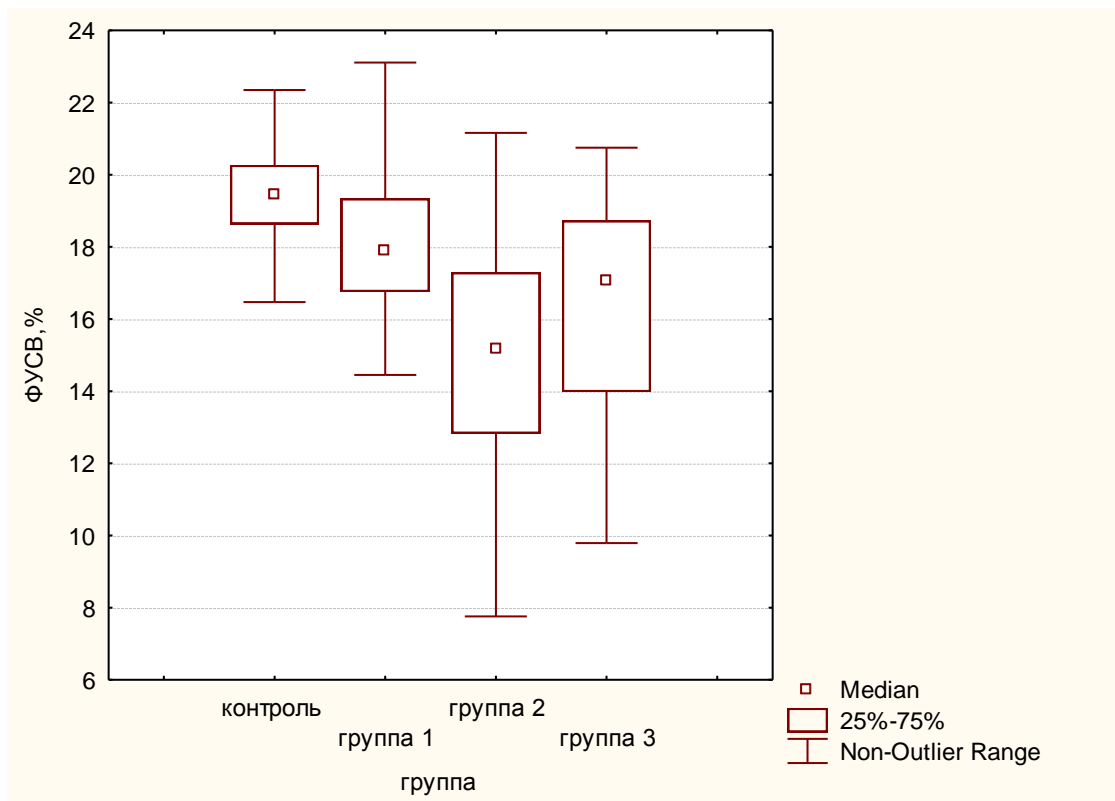


Рисунок 20. Фракция укорочения средних волокон в изучаемых группах

Мы сравнили ФУСВ пациентов 1, 2, 3 групп и также выявили статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Отмечается (рисунок 21) утолщение внутренней «оболочки» (ВО) у пациентов 2 группы в сравнении с 1 группой ($p = 0,042$) и 3 группой ($p = 0,047$), что, вероятно, является следствием ремоделирования миокарда в зависимости от этиологического фактора.

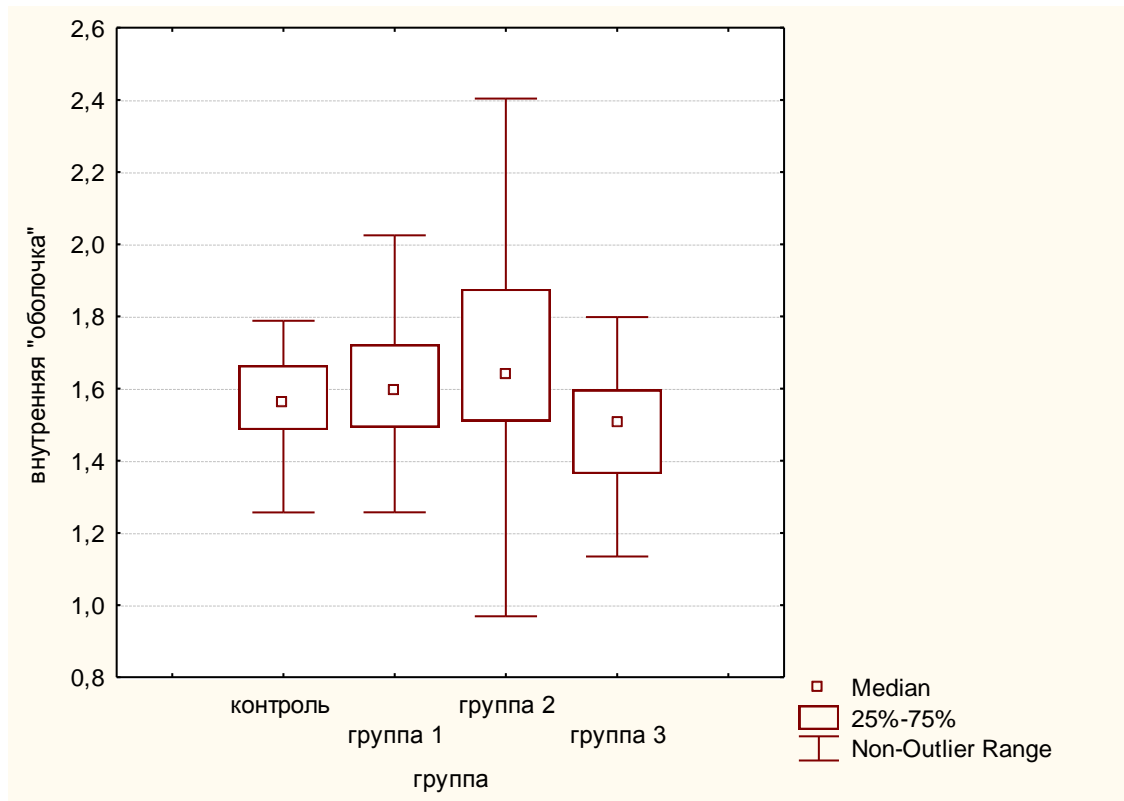


Рисунок 21. Результаты вычисления внутренней «оболочки» в изучаемых группах

Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь ФВ с длительностью АГ ($r = -0,390$; $p < 0,001$), ХСН ($r = -0,405$; $p < 0,001$) и функциональным классом ХСН ($r = -0,522$; $p < 0,001$). Аналогичные, но более тесные, обратные взаимосвязи и для ФУСВ: с длительностью АГ ($r = -0,545$; $p < 0,001$), степенью АГ, длительностью ХСН ($r = -0,611$; $p < 0,001$) и функциональным классом ХСН ($r = -0,601$; $p < 0,001$). Длительность АГ незначительно влияла на ВО ($r = 0,183$; $p = 0,007$), а длительность и ФК ХСН с ВО не взаимосвязаны ($r = 0,068$; $p = 0,424$ и $r = 0,058$; $p = 0,319$ соответственно).

Регрессионная модель вычисления ФУСВ с учетом длительности АГ представлены на рисунке 22.

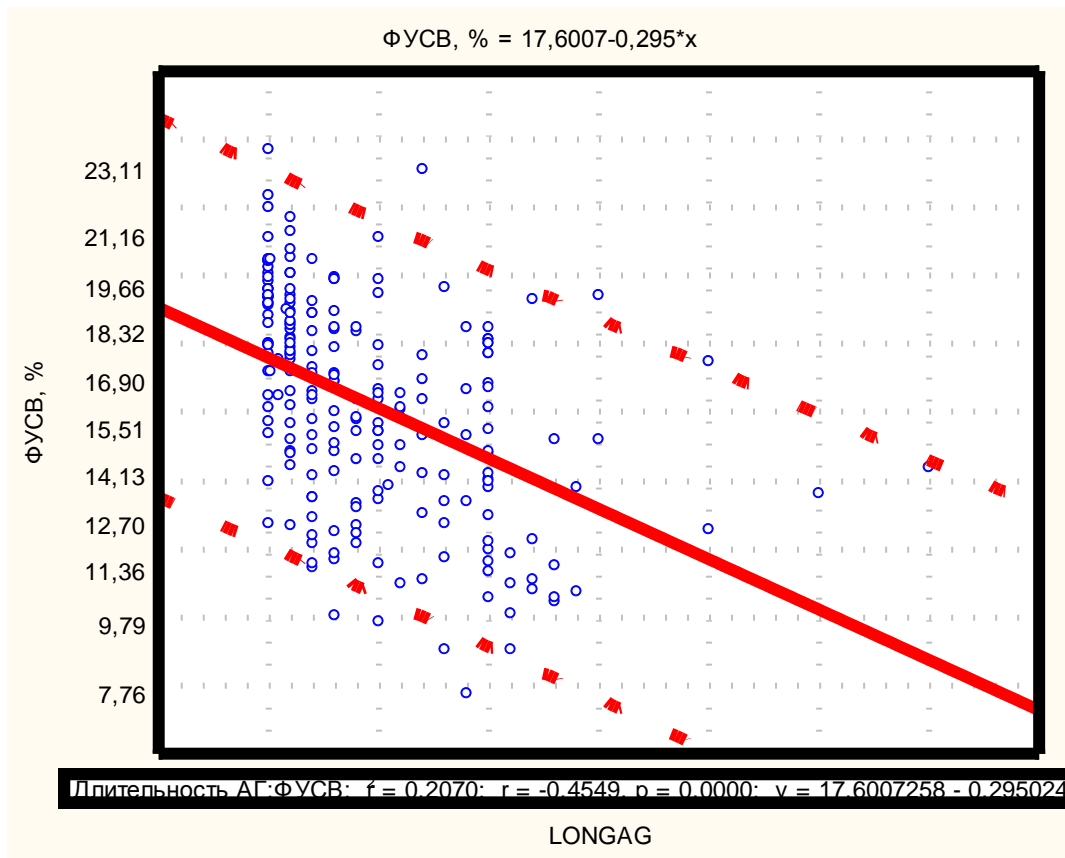


Рисунок 22. Регрессионная модель вычисления ФУСВ с учетом длительности АГ.

Таким образом, следуя регрессионной модели, можно утверждать, что увеличение длительности АГ на 1 год, независимо от степени АГ, уменьшает ФУСВ на 0,295% ($r=-0,455$; $p<0,001$).

Мы изучили особенности систолической функции ЛЖ у пациентов с различными типами ремоделирования миокарда (рисунок 23).

Фракция выброса ЛЖ у пациентов всех групп с концентрическим ремоделированием миокарда снижена в сравнении с пациентами с нормальной геометрией сердца ($p<0,05$) и сопоставима у пациентов с концентрической гипертрофией и эксцентрической гипертрофией ЛЖ при межгрупповом сравнении и в сравнении с пациентами с нормальной геометрией сердца ($p>0,05$).

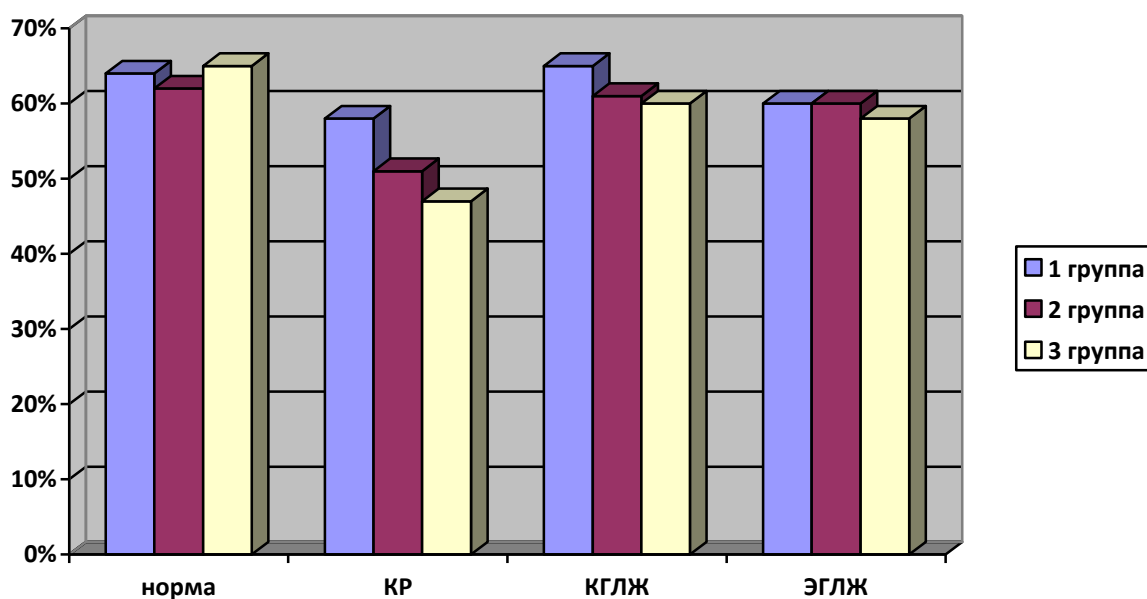


Рисунок 23. Фракция выброса ЛЖ в зависимости от типа ремоделирования

У пациентов с концентрическим ремоделированием и гипертрофией ЛЖ фракция укорочения средних волокон миокарда (рисунок 24) статистически значимо меньше в сравнении с пациентами с нормальной геометрией и эксцентрическим типом ГЛЖ ($p < 0,001$). Наибольшее снижение ФУСВ отмечалось у пациентов с концентрическим ремоделированием в группах АГ (группа 1 и 2) и КГЛЖ в группе 3.

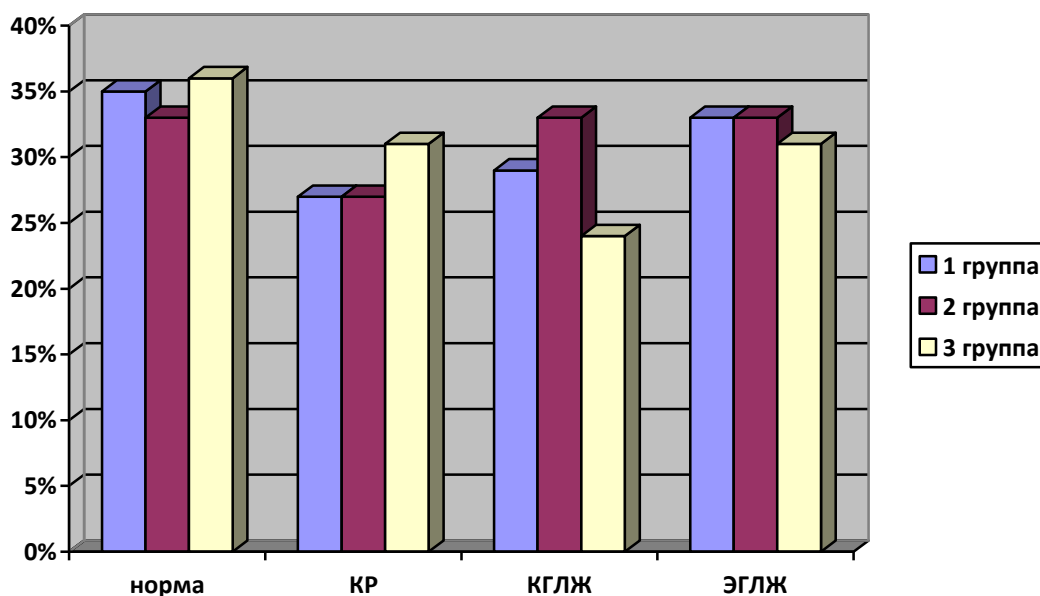


Рисунок 24. Фракция укорочения средних волокон миокарда в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Суммируя результаты исследования диастолической функции ЛЖ (таблица 17) 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 (таблица 17).

Таблица 17. Результаты ЭхоКГ исследования диастолической функции ЛЖ

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	Группа 3 n=74
макс Е, м/с	75,20±3,19	65,11±1,77**	46,66±0,98**&#	57,55±3,71**
макс А, м/с	44,67±1,51	45,33±0,71&#	55,25±1,34**&	54,45±3,26**&
Е/А	1,68±0,08	1,45±0,04*	0,96±0,05*	1,08±0,08*
DT, мс	205,12±3,08	210,11±2,12	235,19±4,15**	228,32±3,08**
IVRT, мс	72,23±2,03	71,11±1,65	115,75±3,35**&	102,26±4,14**&

Примечание: * - статистически значимые различия ($p<0,05$) между группой контроля и всеми группами, ** – статистически значимые различия ($p<0,05$) с контрольной группой, & - статистически значимые различия с 1 группой ($p<0,05$), # – статистически значимые различия с 3 группой ($p<0,05$).

Структура диастолического наполнения взаимосвязана с 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 ($r=-0,675$; $p<0,001$), функциональным классом ХСН: Е ($r=-0,690$; $p<0,001$), А ($r=0,488$; $p=0,008$), Е/А ($r=-0,675$; $p<0,001$) и типом геометрии ЛЖ (таблица 18).

Таблица 18. Зависимость структуры диастолы от геометрии ЛЖ

Показатель	ЛП	ИО	ММЛЖ	иММЛЖ	ИОТ
Е/А	$r=-0,428$	$r=0,434$	$r=-0,582$	$r=-0,355$	$r=-0,586$
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

NT-proBNP взаимосвязан со структурой диастолического наполнения: NT-proBNP и E ($r=0,252$, $p=0,05$), E/A ($r=0,347$, $p=0,018$).

Интерес представляет анализ взаимосвязи NT-proBNP, иКДО, МСсист/иКСО (рисунки 24-26).

Плазменный уровень NT-proBNP нелинейно повышался в зависимости от увеличения преднагрузки (рисунок 25), достигая максимальных значений у пациентов 2 группы. Взаимосвязь МСс/иКСО и НУП (рисунок 26), отражающей степень участия дилатации полости ЛЖ в компенсации увеличивающейся в результате развития ХСН нагрузки на миокард и «вклад» маркеров разгрузки, показывает нелинейное изменение плазменного уровня NT-proBNP по мере увеличения соотношения МСс/иКСО: у пациентов группы контроля и 1 группы уровень НУП он разнороден и выше, чем у пациентов 2 и 3 групп.

Взаимосвязь структурного и функционального (E/A) ремоделирования миокарда в изучаемых группах показывает динамика NT-proBNP на рисунке 27.

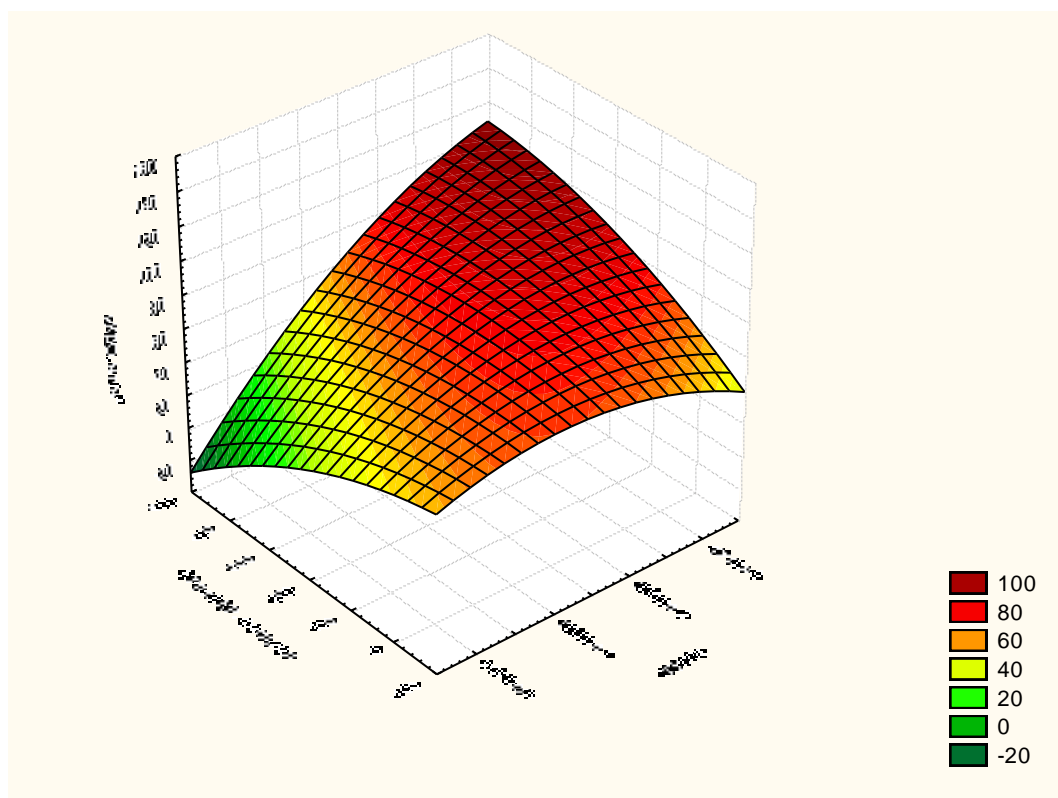


Рисунок 25. Взаимосвязь иКДО и NT-proBNP в группах исследуемых

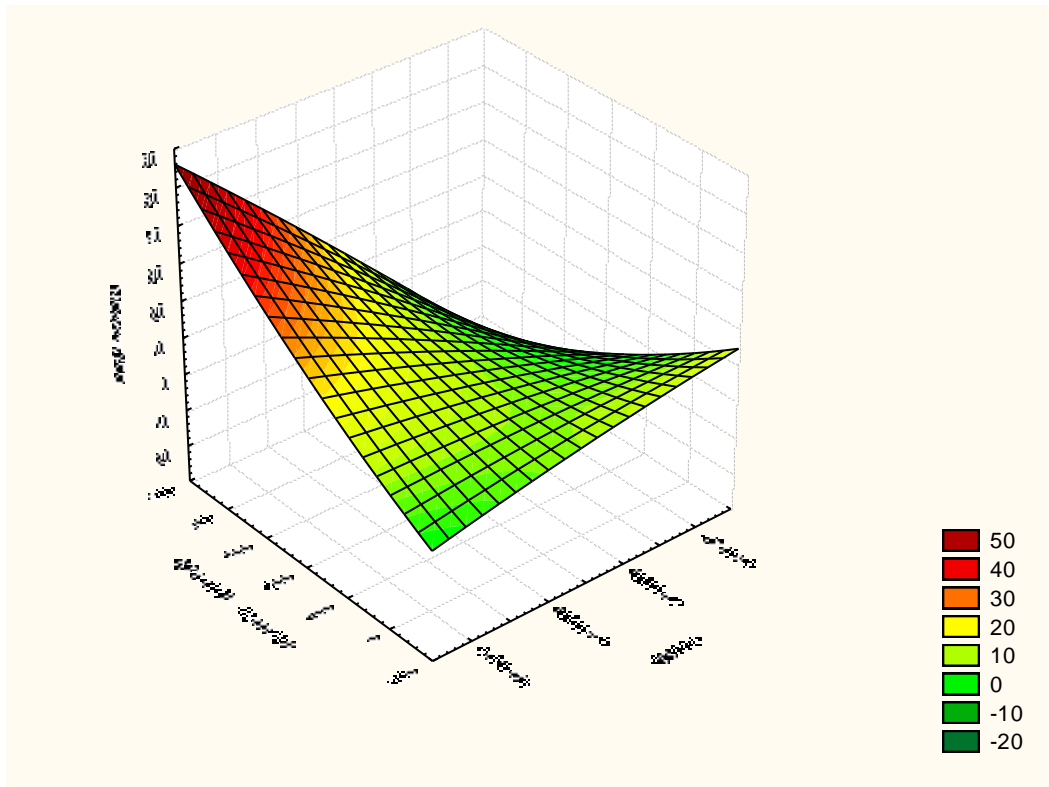


Рисунок 26. Взаимосвязь NT-proBNP и МСсист/иКСО в исследуемых группах

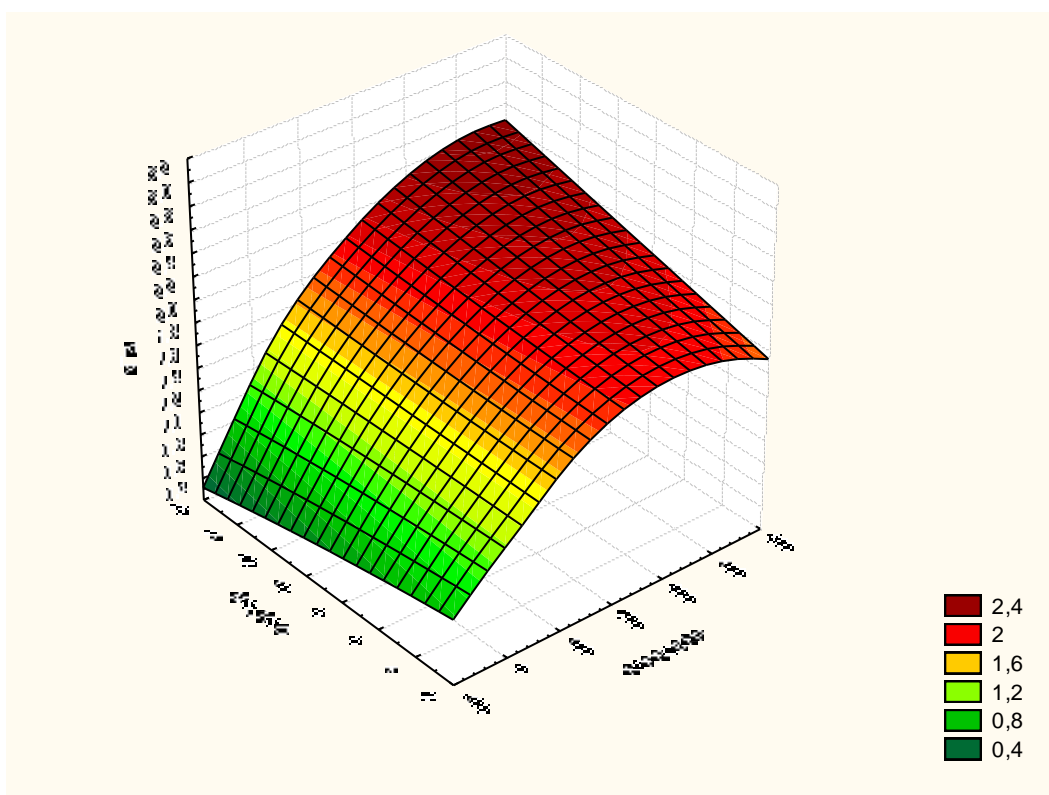


Рисунок 27. Взаимосвязь NT-proBNP, МСсист/иКСО и E/A

Альдостерон был обратно взаимосвязан с МСсист/иКСО ($r=-0,602$; $p=0,005$).

Выявлены различия вклада факторов риска в ремоделирование ЛЖ:

- возраст увеличивал ОПС ($r=0,254$; $p<0,001$), массу миокарда ($r=0,374$; $p<0,001$), иММЛЖ ($r=0,416$; $p<0,001$), уменьшал ФВ ($r=-0,458$; $p<0,001$) и ФУСВ ($r=-0,524$; $p<0,001$), соотношение Е/А ($r=-0,402$; $p<0,001$), СКФ ($r=-0,414$; $p<0,001$);
- ИМТ взаимосвязан с ЛП ($r=0,514$; $p<0,001$), ММЛЖ ($r=0,610$; $p<0,001$), иММЛЖ ($r=0,403$; $p<0,001$);
- функциональное состояние почек и СКФ взаимосвязаны с левым предсердием ($r=-0,256$; $p=0,034$), ИО ($r=0,252$; $p=0,035$), ФВ ($r=0,245$; $p=0,043$), ФУСВ ($r=-0,296$; $p=0,014$), Е ($r=0,390$; $p=0,009$), А ($r=-0,344$; $p=0,024$).

Для объективизации вклада структурных изменений миокарда (ЛП, ММЛЖ, иММЛЖ, ИОТ) пациентов с артериальной гипертонией в развитие хронической сердечной недостаточности 1 стадии проводили многофакторный кластерный анализ.

Кластеризацию выполняли в несколько этапов:

1. Подготовительный этап. Предварительно стандартизовали переменные, по которым будет происходить разбиение на кластеры. Это связано с сильно различающимся масштабе измерений. Так, если ММЛЖ измеряется сотнями (100-300), то ЛП единицами (3-5), а ИОТ десятками (0,3-0,4). В таком случае основной вклад в расстояние между объектами будут давать показатели с самыми высокими значениями.

Для стандартизации из каждого значения переменной (x_i) вычитали среднее значение (\bar{x}) и делили на стандартное отклонение (SD):

$$z_x = \frac{x_i - \bar{x}}{sd}$$

Стандартизованные переменные имеют нулевое матожидание (среднее) и единичную дисперсию.

2 этап. Выполнен иерархический кластерный анализ с построением дендрограммы.

Использовали евклидово расстояние в качестве метрики и метод Варда [75] для объединения объектов кластеров в более крупные кластеры (рисунок 28).

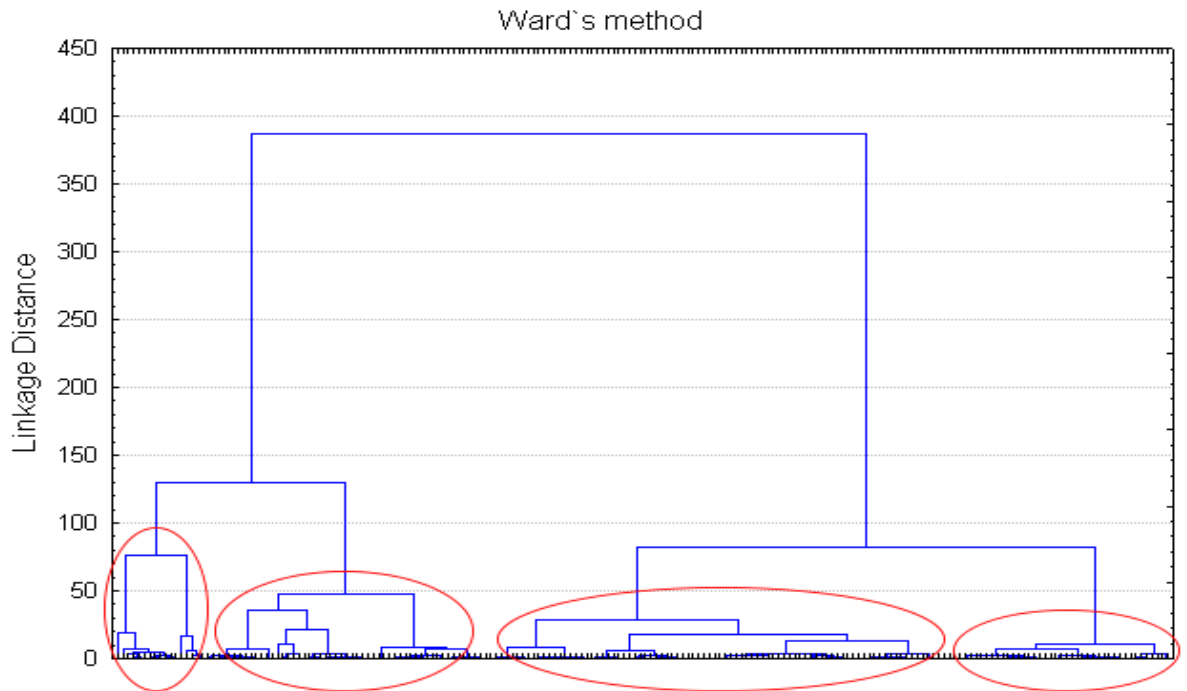


Рисунок 28. Дендрограмма разбиения пациентов с АГ на кластеры (иерархический аггломеративный метод)

Из рисунка видно, что целесообразно выделить четыре кластера (обведены на рисунке)

3 этап. Все больные групп с АГ (1 и 2 группа) были разделены на 4 кластера методом k-средних Мак-Кина.

Центроиды кластеров представлены на рисунке 29: Ремоделирование миокарда и увеличение степени ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией взаимосвязаны с диастолическими нарушениями. Причем, анализируя график расположения центроидов, можно предположить, что не только увеличение массы миокарда ЛЖ, но и выраженное увеличение индекса относительной толщины стенки левого желудочка (концентрическое ремоделирование и ГЛЖ) ассоциированы с прогрессией ХСН.

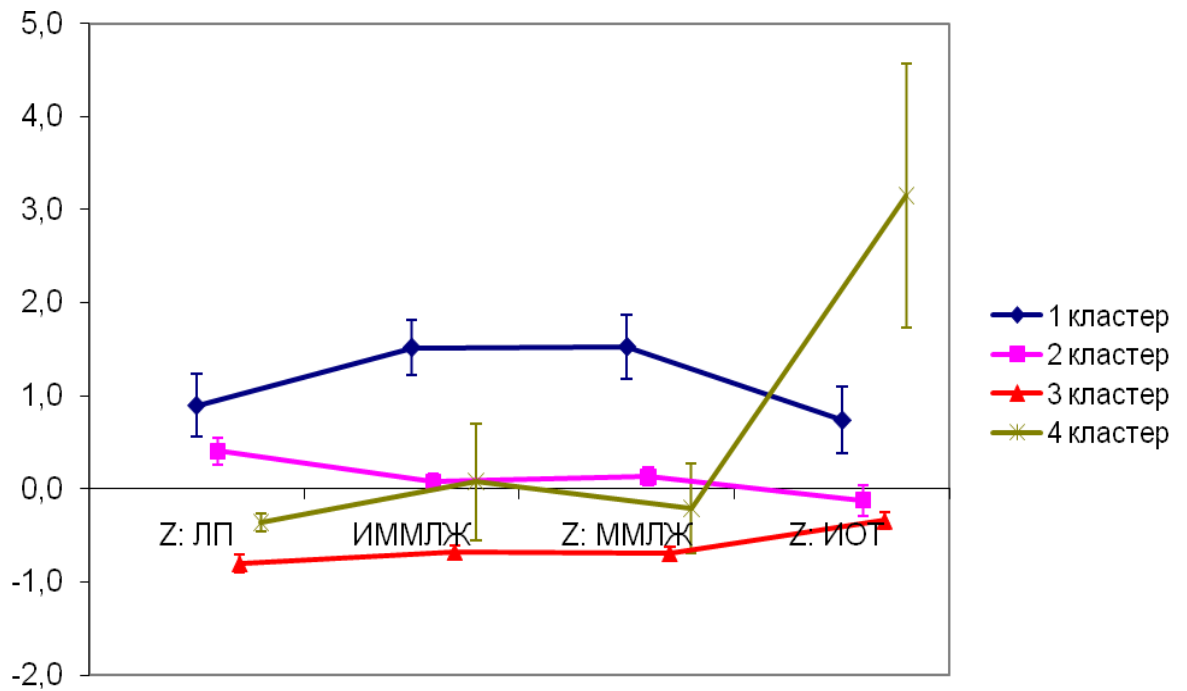


Рис.29. Характеристика центроидов кластеров (в стандартизованных единицах)

Распределение пациентов с АГ на кластеры иллюстрировано рисунком 30 и характеризуется различным процентным соотношением случаев изолированной АГ и в сочетании с ХСН 1 стадии:

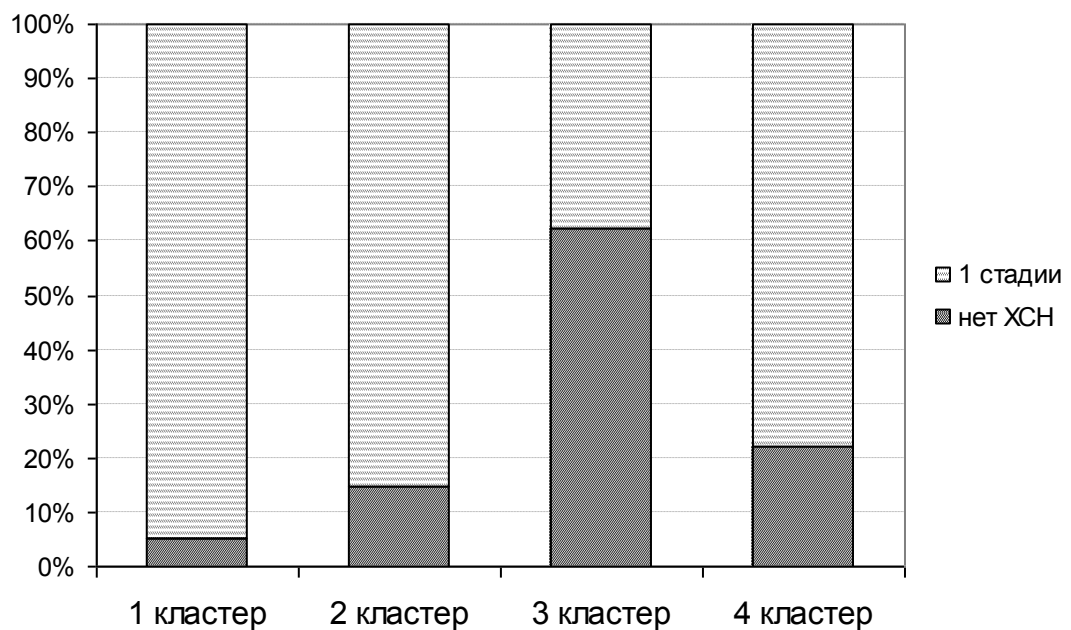


Рисунок 30. Распределение пациентов с АГ и ХСН 1 стадии по кластерам

1 кластер – ХСН в 95% случаев (n= 30);

2 кластер – ХСН в 85% случаев (n= 85);

3 кластер - ХСН в 35% случаев (n= 122);

4 кластер - ХСН в 65% случаев (n= 29).

Мы сравнили результаты ЭхоКГ в выделенных кластерах с помощью дисперсионного анализа (таблица 19).

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/м²), 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/м²), КСО ($82,26 \pm 4,39$ мл), иКСО ($38,12 \pm 2,02$ мл/м²). 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/м²), КСО ($76,20 \pm 2,80$ мл), иКСО ($36,53 \pm 1,48$ мл/м²), 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/м²), 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/м²), КСО ($48,24 \pm 0,98$ мл), иКСО ($24,63 \pm 0,52$ мл/м²), 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/м²), значительным увеличением ИОТ ($0,61 \pm 0,05$), нормальным размером ЛП ($3,72 \pm 0,03$ см), нормальными объемами ЛЖ: КДО

(104,12±11,58 мл), иКДО (46,07±5,63 мл/м²), КСО (37,78±4,82 мл), иКСО (16,19±3,17 мл/м²), наибольшим соотношением МСс/иКСО - 10,68±1,29.

Анализируя полученные данные и применяя известную классификацию типов ремоделирования ЛЖ [295], можно утверждать, что 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.

Таблица 19. Результаты ЭхоКГ по кластерам

Показатель	1 кластер (n=30)	2 кластер (n=85)	3 кластер (n=122)	4 кластер (n=29)	p1-2	p1-3	p1-4	p2-3	p2-4	p3-4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ЛП, см	4,47±0,10	4,17±0,04	3,46±0,03	3,72±0,03	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,104
КСР, см	4,27±0,09	4,08±0,06	3,41±0,03	3,11±0,18	0,298	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,171
иКСР,	1,98±0,05	1,97±0,04	1,74±0,02	1,51±0,14	0,999	0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,167
иКДР,	2,73±0,05	2,76±0,04	2,67±0,03	2,35±0,15	0,985	0,830	0,035	0,201	0,010	0,058
КДР, см	6,00±0,09	5,72±0,05	5,23±0,04	4,76±0,22	0,042	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
иКСО, мл/м ²	38,12±2,02	36,53±1,48	24,63±0,52	16,19±3,17	0,905	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,166
КСО, мл	82,26±4,39	76,20±2,80	48,24±0,98	37,78±4,82	0,523	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,301
КДО, мл	180,53±6,54	164,72±3,40	132,12±2,05	104,00±11,58	0,082	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,010
иКДО, мл/м ²	83,21±2,65	78,33±1,99	66,85±1,13	46,07±5,63	0,532	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
ФВ,%	54,53±1,52	54,71±0,97	63,54±0,43	63,67±2,44	0,889	<0,001	0,003	<0,001	0,001	0,909
ФУ,%	28,95±1,02	28,91±0,64	34,79±0,32	35,63±2,11	0,996	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	0,955
ЗСС, см	1,60±0,04	1,34±0,02	1,34±0,01	1,56±0,12	<0,001	<0,001	0,920	0,993	<0,001	<0,001
ЗСД, см	1,21±0,03	0,99±0,01	0,88±0,01	1,11±0,09	<0,001	<0,001	0,103	<0,001	0,011	<0,001
МЖПД, см	1,25±0,03	1,00±0,01	0,89±0,01	1,13±0,10	<0,001	<0,001	0,082	<0,001	0,042	<0,001
МЖПС, см	1,57±0,06	1,36±0,02	1,34±0,01	1,58±0,13	<0,001	<0,001	1,000	0,799	0,006	0,001
иММЛЖ, г/м ²	198,09±6,52	134,93±1,94	102,05±1,51	135,00±13,74	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	0,001
ММЛЖ, г	412,61±16,29	279,75±4,53	201,84±3,31	247,60±23,20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,310	0,065
ИОТ	0,42±0,01	0,36±0,01	0,34±0,00	0,61±0,05	<0,001	<0,001	<0,001	0,108	<0,001	<0,001
АО, см	3,50±0,08	3,30±0,02	3,10±0,02	3,19±0,08	0,002	<0,001	0,002	<0,001	0,432	0,655
ПЖ, см	2,93±0,06	2,72±0,02	2,59±0,01	2,60±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,153	0,996
ЛА, см	2,97±0,05	2,83±0,02	2,67±0,01	2,69±0,04	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,095	0,995
макс Е, м/с	44,75±3,71	46,46±1,57	58,43±1,53	44,25±0,48	0,994	0,135	0,756	<0,001	0,986	0,114
макс А, м/с	54,25±8,05	52,20±2,09	50,30±1,10	57,50±4,86	0,684	0,691	0,574	0,621	0,588	0,563
Е/А	0,85±0,07	1,05±0,04	1,23±0,05	0,79±0,07	0,815	0,323	0,997	0,159	0,652	0,194
МС сист г/см ²	210,29±9,46	218,78±5,75	185,19±2,33	171,59±12,60	0,810	0,033	0,053	<0,001	0,002	0,716
МС диаст г/см ²	201,75±8,28	217,44±5,13	228,50±3,05	185,05±18,61	0,396	0,029	0,715	0,211	0,089	0,008
МСс/иксо	5,62±0,23	6,33±0,21	7,76±0,15	10,68±1,29	0,399	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

3.3. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью

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

Структурное ремоделирование миокарда, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на левый желудочек при АГ, нейрогуморальная активация – звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН. Обращает внимание и то, что такие факторы риска развития диастолической хронической сердечной недостаточности как артериальная гипертония, атеросклероз, возраст в равной степени ассоциируются и с ремоделированием артерий и изменением их жесткости.

В литературе сообщается о разных типах васкулярного артериального ремоделирования - констриктивный (выраженное увеличение толщины стенки и уменьшение диаметра артерии с констрикцией атеросклеротической бляшки) и экспансивный (увеличение толщины стенки и диаметра артерии), а также вариант, объединяющий некоторые характеристики обоих указанных типов [125].

В нашем исследовании результаты дуплексного сканирования БЦС пациентов с АГ представлены в таблице 20.

Отмечается дилатация ОСА справа и слева у пациентов 2 группы в сравнении с контролем и пациентами 1 группы ($p < 0,001$; $p = 0,001$ соответственно). Диаметр ВСА с обеих сторон у пациентов 1 группы меньше в сравнении с пациентами 2 группы ($p = 0,002$; $p < 0,001$).

Диаметр позвоночных артерий исследуемых статистически значимо не отличался. ТКИМ ОСА увеличена с обеих сторон у пациентов 2 группы в сравнении с 1 группой ($p = 0,001$; $p < 0,001$) и контролем ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Таблица 20. 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
IPI	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
IPI	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
IPI	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
IPI	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
IPI	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

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7
V _{max} , 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

Средняя по времени максимальная скорость кровотока ОСА с обеих сторон снижена у пациентов обеих групп, в сравнении с контролем и наименьшая у пациентов 2 группы при межгрупповом сравнении.

V_{max} ВСА с обеих сторон снижена у пациентов 2 группы, в сравнении с контролем.

Индекс пульсации ОСА и ПА снижен у пациентов 2 группы в сравнении с 1 группой. При межгрупповом сравнении PI ВСА с обеих сторон у исследуемых пациентов различий не выявлено.

Результаты ДС БЦС пациентов с АГ и ХСН (1 и 3 группы) представлены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты ДС БЦС пациентов с АГ (группа 1 и 3)

Показатель	Группа 1 n=180	Группа 3 n=74	p1-3
1	2	3	4
ОСА справа			
D, мм	7,68±0,15	7,61±0,36	0,717
ТКИМ, мм	0,93±0,05	1,27±0,29	0,400
V _{max} , см/с	61,15±2,83	53,75±3,40	0,253
PI	1,33±0,10	0,68±0,02	0,006
ОСА слева			
D, мм	7,39±0,14	7,04±0,19	0,347
ТКИМ, мм	0,94±0,05	1,29±0,25	0,515

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4
V max, см/с	62,19±2,42	56,43±4,76	0,366
IPI	1,34±0,10	0,72±0,03	0,028
ВСА справа			
D, мм	5,50±0,17	5,91±0,30	0,256
V max, см/с	66,83±5,65	74,25±11,55	0,524
IPI	0,64±0,02	0,61±0,02	0,600
ВСА слева			
D, мм	5,55±0,17	5,76±0,25	0,598
V max, см/с	65,25±6,55	72,25±10,57	0,650
IPI	0,69±0,04	0,60±0,03	0,132
ПА справа			
D, мм	3,30±0,10	3,34±0,18	0,781
V max, см/с	31,82±3,36	28,00±7,53	0,584
IPI	0,59±0,04	0,61±0,02	0,567
ПА слева			
D, мм	3,62±0,13	3,73±0,17	0,504
V max, см/с	40,98±2,29	32,00±5,45	0,300
IPI	0,65±0,02	0,60±0,04	0,311

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

Межгрупповое сравнение диаметра и Vmax ОСА, ВСА, ПА; ТКМ ОСА с обеих сторон не выявило статистически значимых различий у исследуемых пациентов.

Индекс пульсации ОСА справа и слева снижен у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой.

Для изучения вклада артериальной гипертонии в изменение церебральной гемодинамики у пациентов с ХСН сравнили результаты ДС БЦС в группах 2 и 3 (таблица 22).

Таблица 22. Результаты ДС БЦС исследуемых пациентов с ХСН (группа 2 и 3)

Показатель	Контроль n=80	Группа 2 n=86	Группа 3 n=74	p0-3	p0-2	p2-3
1	2	3	4	5	6	7
ОСА справа						
D, мм	7,28±0,21	8,26±0,09	7,61±0,36	0,339	<0,001	0,073
ТКИМ, мм	0,68±0,05	1,19±0,04	1,27±0,29	0,024	<0,001	0,696
V max, см/с	74,04±4,81	53,34±1,71	53,75±3,40	0,021	<0,001	0,625
IPI	0,96±0,13	0,90±0,05	0,68±0,02	0,020	0,181	0,100
ОСА слева						
D, мм	7,02±0,10	7,92±0,09	7,04±0,19	0,936	<0,001	0,100
ТКИМ, мм	0,69±0,05	1,25±0,05	1,29±0,25	0,072	<0,001	0,007
V max, см/с	76,26±3,46	58,44±1,92	56,43±4,76	0,015	<0,001	0,749
IPI	0,99±0,18	0,85±0,05	0,72±0,03	0,584	0,450	0,981
ВСА справа						
D, мм	5,93±0,16	6,07±0,10	5,91±0,30	0,812	0,529	0,882
V max, см/с	75,90±5,16	66,53±3,77	74,25±11,55	0,887	0,041	0,567
IPI	0,68±0,04	0,69±0,02	0,61±0,02	0,319	0,856	0,255
ВСА слева						
D, мм	6,17±0,20	6,35±0,09	5,76±0,25	0,321	0,537	0,186
V max, см/с	75,00±6,65	61,91±2,85	72,25±10,57	0,817	0,030	0,081
IPI	0,68±0,02	0,65±0,02	0,60±0,03	0,088	0,206	0,257
ПА справа						
D, мм	3,30±0,20	3,51±0,06	3,34±0,18	0,968	0,619	0,417

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6	7
V max, см/с	44,00±4,16	28,20±1,60	28,00±7,53	0,103	0,001	0,681
PI	0,63±0,03	0,69±0,01	0,61±0,02	0,830	0,078	0,946
ПА слева						
D, мм	3,65±0,14	3,57±0,06	3,73±0,17	0,781	0,387	0,050
V max, см/с	44,10±3,95	32,44±1,67	32,00±5,45	0,047	0,016	0,362
PI	0,64±0,02	0,70±0,01	0,60±0,04	0,254	0,029	0,781

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

Диаметр ОСА, ВСА, ПА с обеих сторон не отличался при межгрупповом сравнении. ТКМ ОСА справа у пациентов 3 группы статистически значимо больше в сравнении с контролем ($p=0,024$), слева - в сравнении со 2 группой ($p=0,007$).

Средняя по времени максимальная скорость кровотока ОСА с обеих сторон у пациентов 2 и 3 группы снижена в сравнении с контрольной группой, и статистически значимо не отличалась при межгрупповом сравнении.

Vmax ВСА и ПА с обеих сторон снижена у пациентов 2 группы, не изменена у пациентов 3 группы в сравнении с контрольной группой.

Индекс пульсации ОСА справа снижен у пациентов 3 группы в сравнении с контрольной группой. При межгрупповом сравнении PI ОСА слева, ВСА, ПА с обеих сторон различия у исследуемых пациентов не выявлены.

P. Mottram и соавт. изучали показатели диастолической функции ЛЖ и жесткости артериальной стенки у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [325]. В исследование были включены 70 больных АГ с одышкой при физической нагрузке, ХСН II функционального класса (ФК) по классификации NYHA, средний возраст - 58 ± 8 лет, среди которых у 37 была выявлена нарушенная диастолическая функция левого желудочка. В зависимости от типа нарушения которой пациенты были разделены на группы: 1) нарушенной

релаксации (n=28), 2) псевдонормального наполнения (n=9). На основании проведенного обследования авторы получили следующие результаты: в подгруппе больных с ХСН жесткость артериальной стенки тесно коррелировала с возрастом, САД и соотношением E/Еа и обратно коррелировала с пульсовым давлением, полом, ростом. При проведении многофакторного анализа независимая корреляция с возрастом, пульсовым давлением и степенью диастолической дисфункции сохранялась.

G.F. Mitchell и соавт. [123] у пациентов с АГ, с (n=16) и без (n=23) ХСН и здоровых людей (n=14) выявили следующую закономерность: ключевые параметры жесткости центральной аорты последовательно нарастают по мере присоединения АГ и ХСН, соответственно, после поправки на индекс массы тела, уровень САД, клиренс креатинина и тесно коррелируют с массой миокарда ЛЖ и давлением наполнения.

В исследовании Maldonado J. et al. что жесткость артерий может предшествовать развитию ССО у пациентов, традиционно относимых в группы низкого и умеренного риска осложнений [261]. В работе Rubinshtein et al. [128] показано как неинвазивное исследование эндотелиальной функции может быть использовано для определения степени риска ССО.

Мы провели корреляционный анализ результатов ДС БЦС и ЭхоКГ. Наиболее значимые корреляции ОСА справа и слева приведены в таблице 23 и 24.

Таблица 23. Корреляционный анализ результатов ДС ОСА и данных ЭхоКГ исследования

Показатель	Диаметр ОСА справа	ТКИМ ОСА справа	Диаметр ОСА слева	ТКИМ ОСА слева
1	2	3	4	5
ЛП, см	r=0,423 p<0,001	r=0,354 p<0,001	r=0,422 p<0,001	r=0,344 p<0,001

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
иКСО, мл/м ²	r=0,316 p<0,001	r=0,278 p<0,001	r=0,338 p<0,001	r=0,296 p<0,001
ИО	r=-0,233 p=0,004	-	r=-0,359 p<0,001	-
ММЛЖ, г	r=0,404 p<0,001	r=0,240 p=0,003	r=0,480 p<0,001	r=0,270 p<0,001
иММЛЖ, г/м ²	r=0,414 p<0,001	r=0,268 p<0,001	r=0,499 p<0,001	r=0,285 p<0,001
ПЖ, см	r=0,453 p<0,001	r=0,351 p<0,001	r=0,517 p<0,001	r=0,347 p<0,001
ФВ, %	r=-0,298 p=0,001	r=-0,396 p<0,001	r=-0,389 p<0,001)	r=-0,398 p<0,001
ФУСВ, %	r=-0,394 p<0,001	r=-0,395 p<0,001	r=-0,461 p<0,001	r=-0,399 p<0,001
Е/А	r=-0,363 p<0,001	r=-0,398 p<0,001	r=-0,366 p<0,001	r=-0,417 p<0,001
МСсист, г/см ²	r=0,342 p=0,003	r=0,317 p=0,001	r=0,381 p<0,001	r=0,284 p<0,001

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; иКСО – индекс конечно-систолического объема; ИО – индекс объема; ЛП – левое предсердие; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка ПЖ – правый желудочек; ФВ – фракция выброса; ФУСВ – фракция укорочения средних волокон миокарда; Е/А - соотношение пиковых скоростей в раннее и позднее наполнение ЛЖ; МСсист – систолический миокардиальный стресс

Корреляционные прямые взаимосвязи средней силы отмечались между диаметром ОСА и ММЛЖ, иММЛЖ, обратная взаимосвязь с ФУСВ, соотношением Е/А. Диаметр ОСА справа и слева взаимосвязан с длительностью АГ (r=0,352, p<0,001; r=0,398, p<0,001 соответственно), функциональным классом ХСН (r=0,363, p<0,001; r=0,402, p<0,001).

ТКИМ ОСА справа и слева взаимосвязана с длительностью АГ ($r=0,396$, $p<0,001$; $r=0,384$, $p<0,001$), возрастом ($r=0,517$, $p<0,001$; $r=0,518$, $p<0,001$), функциональным классом ХСН ($r=0,363$, $p<0,001$; $r=0,377$, $p<0,001$).

Таблица 24. Корреляционный анализ V max ОСА, пульсаторного индекса и данных ЭхоКГ исследования.

Показатель	V max, см/с ОСА справа	PI ОСА справа	V max, см/с ОСА слева	PI ОСА слева
1	2	3	4	5
ЛП, см	$r=-0,382$, $p<0,001$	$r=-0,361$, $p=0,001$	$r=-0,244$ $p=0,007$	$r=-0,279$, $p=0,003$
иКСО, мл/м ²	-	-	$r=0,338$ $p<0,001$	-
ОТС	$r=0,315$, $p<0,001$	-	-	-
иММЛЖ, г/м ²	$r=-0,344$ $p<0,001$	$r=0,268$ $p<0,001$	$r=-0,251$, $p=0,007$),	$r=0,285$ $p<0,001$
ПЖ, см	$r=-0,393$ $p<0,001$	$r=0,351$ $p<0,001$	$r=-0,274$ $p=0,003$	$r=0,347$ $p<0,001$
ФУСВ, %	$r=0,450$ $p<0,001$	$r=-0,395$ $p<0,001$	$r=-0,336$ $p=0,001$	$r=-0,399$ $p<0,001$
Е/А	-	$r=-0,398$ $p<0,001$	-	$r=-0,417$ $p<0,001$
МСсист, г/см ²	$r=0,304$ $p=0,038$	$r=0,204$ $p=0,038$	-	$r=0,211$, $p=0,033$

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; V-max – средняя по времени максимальная скорость кровотока; PI – пульсаторный индекс; иКСО – индекс конечно-систолического объема; ЛП – левое предсердие; иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка ПЖ – правый желудочек; ФУСВ – фракция укорочения средних волокон миокарда; Е/А - соотношение пиковых скоростей в раннее и позднее наполнение ЛЖ; МСсист – систолический миокардиальный стресс.

Средняя по времени максимальная скорость кровотока ОСА справа и слева взаимосвязана с ФУСВ и обратно взаимосвязана с ИММЛЖ, ПЖ, с длительностью АГ ($r=-0,355$, $p<0,001$; $r=-0,396$, $p<0,001$), возрастом ($r=-0,470$, $p<0,001$; $r=-0,492$, $p<0,001$), функциональным классом ХСН ($r=-0,360$, $p<0,001$; $r=-0,313$, $p<0,001$), альдостероном ($r=-0,454$, $p=0,019$; $r=0,604$, $p=0,059$).

Пульсаторный индекс (PI) ОСА справа и слева обратно взаимосвязан с ЛП, ФУСВ, Е/А, длительностью АГ ($r=0,323$, $p=0,023$; $r=0,335$, $p=0,018$), функциональным классом ХСН ($r=-0,363$, $p=0,001$; $r=-0,396$, $p<0,001$), NT-proBNP ($r=-0,327$, $p=0,041$; $r=-0,354$, $p=0,019$).

Диаметр, средняя по времени максимальная скорость кровотока, пульсаторный индекс ВСА и позвоночной артерии справа и слева статистически слабо или не взаимосвязаны с результатами лабораторных методов исследования и ЭхоКГ, поэтому анализ по этим данным далее не проводили.

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.

Иллюстрируя особенности ремоделирования артерий БЦС у пациентов с артериальной гипертонией, изучили результаты ДС ОСА в выделенных кластерах (таблица 25). Динамика ремоделирования ОСА характеризуется нарастанием диаметра и жесткости сосудистой стенки, уменьшением линейного кровотока, увеличением ТКИМ от АГ к ХСН.

Прогностическое значение артериальной жесткости убедительно представлено на популяции больных АГ [29]. Данные Роттердамского исследования [124], согласно которым детерминантами артериальной жесткости являлась коронарная болезнь сердца и независимо связанный с ней уровень NT-

proBNP, позволили некоторым исследователям [43, 314] полагать, что артериальная жесткость и NT-proBNP являются интегральными маркерами и предикторами повышенного сердечно-сосудистого риска независимо от классических факторов риска.

Таблица 25. Результаты ДС ОСА по кластерам

Показатель	1 кластер (n=30)	2 кластер (n=85)	3 кластер (n=122)	4 кластер (n=29)	p1-2	p1-3	p1-4	p2-3	p2-4	p3-4
ОСА справа										
D, мм	8,75±0,26	8,19±0,13	7,70±0,11	8,00±0,57	0,162	0,001	0,373	0,033	0,971	0,890
ТКИМ	1,21±0,11	1,19±0,05	1,02±0,06	1,22±0,10	0,998	0,445	0,860	0,193	0,998	0,735
V max, см/с	47,92±3,88	54,72±2,64	61,06±2,33	47,00±8,00	0,646	0,092	0,789	0,278	0,912	0,583
PI	0,79±0,03	0,90±0,07	1,26±0,08	1,66±0,04	0,838	0,039	0,009	0,023	0,013	0,028
ОСА слева										
D, мм	8,40±0,24	7,89±0,11	7,33±0,11	7,90±0,28	0,168	<0,001	0,638	0,003	0,950	0,433
ТКИМ	1,36±0,15	1,28±0,07	1,04±0,06	1,22±0,13	0,935	0,119	0,941	0,068	0,995	0,853
V max, см/с	57,14±4,32	60,53±3,41	61,78±2,03	58,50±1,50	0,943	0,853	0,834	0,986	0,998	0,992
PI	0,88±0,12	0,90±0,07	1,21±0,08	0,66±0,07	0,997	0,021	0,315	0,029	0,114	0,034

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; V-max – средняя по времени максимальная скорость кровотока; PI – пульсаторный индекс

3.4. Особенности суточного мониторинга АД у пациентов с АГ и ХСН

У пациентов с изолированным течением артериальной гипертонии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью мы изучили такие показатели СМАД как: суточный индекс САД и ДАД, пульсовое давление, показатели «нагрузки давлением»: индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертонии.

У большинства больных 1 группы, по данным СМАД, сохранялся двухфазный ритм («dipper») САД и ДАД (таблица 26). В 20% случаев отмечалось недостаточное снижение САД и ДАД («non-dipper»).

Таблица 26. Цикадный профиль пациентов 1 и 2 группы

СИ АД	Группа	Dipper %	Non-dipper %	Night-Peaker %	Over-dipper %
САД	Группа 1 (n=180)	80* (n=144)	20* (n=36)	-	-
	Группа 2 (n=86)	33 (n=28)	44 (n=38)	2 (n=2)	21 (n=18)
ДАД	Группа 1 (n=180)	80* (n=144)	20* (n=36)	-	-
	Группа 2 (n=86)	21 (n=18)	51 (n=44)	14 (n=12)	14 (n=12)

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 группой и 2 группой

В группе 2 суточный профиль АД был неоднороден по САД и ДАД. В суточном профиле САД в равной степени встречались «dipper» - 33% и «non-dipper» - 44%. В 21% случаев наблюдалось чрезмерное снижение АД в ночные часы – «over-dipper», в 2% случаев – «night-peaker». В суточном профиле ДАД преобладали пациенты с «non-dipper» - 51% случаев, «dipper» - 21%. В равной

степени отмечалось чрезмерное снижение и повышение ДАД в ночные часы – «over-dipper» и «night-peaker» - 14%.

Известно, что на естественный суточный ритм артериального давления влияют экзогенные и эндогенные факторы. Курение, употребление алкоголя, высокое содержание натрия в пище относят к экзогенным факторам. К эндогенным факторам можно отнести психическую и физическую активность, периоды сон-бодрствование, возраст. Например, у лиц старше 70 лет ночное снижение артериального давления исчезает или становится менее выраженным [15, 37].

У больных уменьшается перепад давления день-ночь в процессе прогрессирования артериальной гипертонии, появляются характерные только для АГ вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма. Патогенез недостаточного снижения артериального давления в ночное время, окончательно не установлен. Предполагается ведущая роль двух групп факторов: гиперактивация симпатической нервной системы и увеличение объема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле.

Установлена линейная взаимосвязь между смертностью от ССЗ и степенью снижения АД в ночные часы - увеличение соотношения ночь/день на 5% ассоциируется с увеличением риска смерти на 20%. Это соотношение сохраняется даже в тех случаях, когда средние значения АД за 24 часа не превышают норму.

Кроме того, отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и развитием гипертрофии миокарда, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных событий [5, 37, 62, 80, 85, 337].

Нами проведен корреляционный анализ СИ СМАД и результатов ЭхоКГ, ДС БЦС, выявлена статистически значимая взаимосвязь СИ САД и ЛП ($r=-0,307$; $p=0,050$), иММЛЖ ($r=-0,332$; $p=0,039$), МСсист/иКСО ($r=0,349$; $p=0,034$), ФУСВ ($r=0,392$; $p=0,013$), Е ($r=0,385$; $p=0,047$); СИ ДАД и ЛП ($r=-0,361$; $p=0,022$),

иММЛЖ ($r=-0,323$; $p=0,044$), ПЖ ($r=-0,326$; $p=0,040$), ФУСВ ($r=0,390$; $p=0,014$), МСсист/иКСО ($r=0,329$; $p=0,047$).

СИ САД статистически значимо взаимосвязан с диаметром ОСА справа ($r=-0,399$; $p=0,026$), СИ ДАД с ТКИМ ОСА справа ($r=-0,461$; $p=0,010$) и слева ($r=-0,431$; $p=0,019$).

В формирование суточного ритма АД вовлечено несколько нейрогуморальных систем. Выявлена корреляция между уровнем АД и активностью ренина плазмы, уровнем норадреналина и ангиотензина II. Несомненно, что уровень вазоактивных гормонов имеет значение для повышения АД в ранние утренние часы.

Роль центральных механизмов подтверждается утратой циркадного ритма АД у больных, перенесших инсульт, а также жесткой связью суточных колебаний АД с биоритмами цикла сон-бодрствование, показанной у сменных рабочих. К. Stolarz с соавт. [80, 89, 185] в патогенезе ночного снижения АД видят в основном снижение активности симпатической нервной системы и повышение экскреции натрия.

Симпатическая нервная система, кроме прямого действия на непосредственные механизмы повышения АД - вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и повышение сердечного выброса - проявляет опосредованное действие в том же направлении через спазм сосудов почек, активацию ренин - ангиотензин II - альдостероновой системы [93, 372].

Натрийуретические пептиды являются физиологическими антагонистами РААС, некоторые авторы обозначают их как «факторы разгрузки» [150, 249], учитывая их натрийуретический и вазодилатирующий механизм действия.

Нами исследован уровень НУП и альдостерона у пациентов 1 и 2 групп с разным СИ АД (таблицы 27-28).

Таблица 27. НУП и альдостерон пациентов с АГ (1-2 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*
Альдостерон, пг/мл	174,35±32,31*	235,33±30,08*	327,73±21,07*	132,29±55,21*

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

Таблица 28. НУП и альдостерон пациентов с АГ (1-2 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*
Альдостерон, пг/мл	225,03±42,01*	199,20±63,85*	320,15±22,15*	132,29±55,21*

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

Уровень натрийуретических пептидов 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 САД, так и для циркадного профиля ДАД. Альдостерон был максимально увеличен в группе «night-peaker» и снижен в группе «over-dipper», в сравнении с пациентами других групп ($p < 0,05$). Статистически значимые различия уровня альдостерона групп «dipper» и «non-dipper» не обнаружены ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ данных выявил обратную взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ($r = -0,498$; $p = 0,035$), прямую, статистически слабую взаимосвязь NT-proBNP и альдостерона ($r = 0,198$; $p = 0,049$).

Так как в 1 группе не было пациентов с циркадным профилем «night-peaker» и «over-dipper», и результаты исследования отражали уровень альдостерона и НУП во второй группе исследуемых, мы изучили уровень этих гормонов у пациентов с одноименным типом СИ группы 1 и группы 2 (таблицы 29 и 30).

Таблица 29. NT-proBNP и альдостерон у пациентов с одноименным типом циркадного профиля 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
Альдостерон, пг/мл	127,34±12,45	169,78±39,31	123,66±12,15	226,38±35,44	0,046	0,029

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 30. NT-proBNP и альдостерон у пациентов с одноименным типом циркадного профиля 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
Альдостерон, пг/мл	121,13±12,45	245,34±12,32	130,25±12,15	202,34±44,44	0,033	0,05

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»

Уровень NT-proBNP был снижен у пациентов 1 группы «non-dipper» в сравнении с пациентами 2 группы и группой «dipper». Уровень альдостерона пациентов 1 группы не зависел от СИ АД и был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами 2 группы.

Результаты исследования ПАД (рисунок 31) демонстрируют пограничное увеличение показателя у пациентов с АГ в сравнении с нормой и с группой контроля ($p=0,049$). Межгрупповое сравнение ПАД значимых различий не выявило ($p=0,77$).

Повышение ПАД, обусловленное снижением эластичности сосудов, строго ассоциируется с поражением органов-мишеней и является фактором риска у пациентов старшей возрастной группы [14, 60, 84, 169]. В нашем исследовании возраст более 60 лет был критерием исключения. По данным исследования PUMA, при снижении пульсового давления менее 53 мм рт.ст. риск сердечно-сосудистой смертности уменьшается более чем в 6 раз [53, 183].

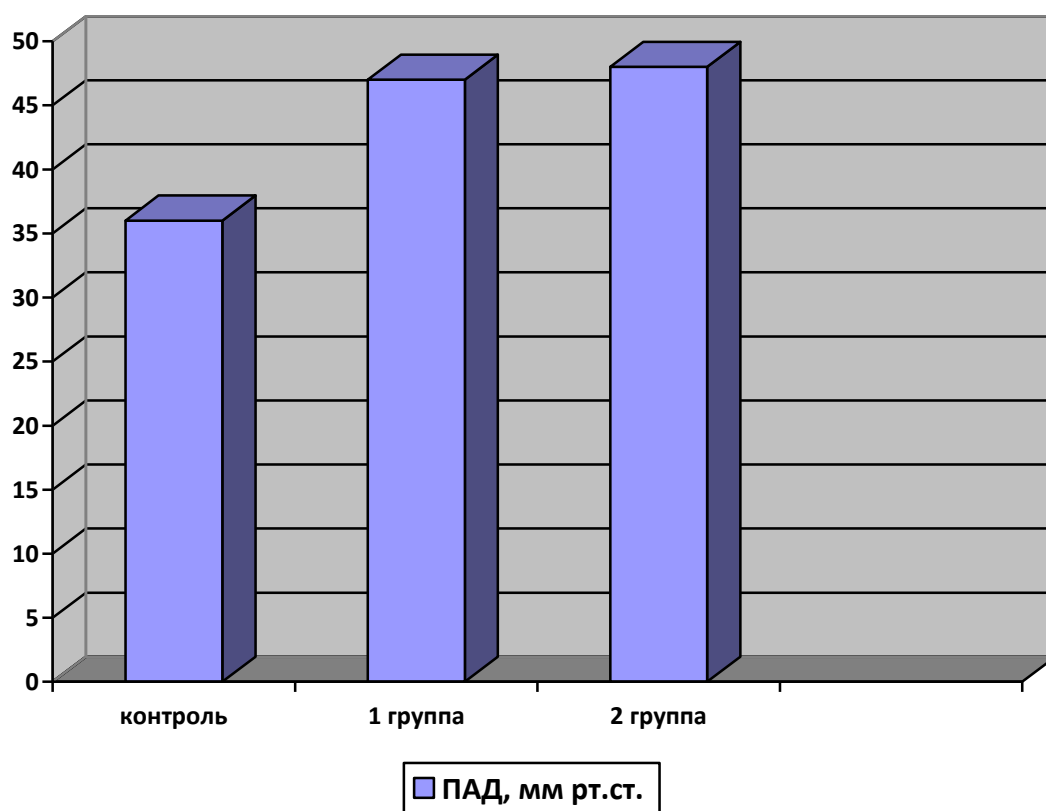


Рисунок 31. Результаты исследования пульсового артериального давления в изучаемых группах

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь ПАД и иКДР ($r=-0,570$; $p=0,005$), ТСд ($r=0,381$; $p=0,003$), ЗСд ($r=0,343$; $p=0,02$), МЖПд ($r=0,363$; $p=0,01$), КДО ($r=-0,310$; $p=0,04$), ИОТ ($r=0,407$; $p=0,008$), Е/А ($r=-0,422$; $p=0,02$), МСдиаст

($r=-0,329$; $p=0,031$), ИО ($r=-0,602$; $p=0,001$), NT-proBNP ($r=-0,477$; $p=0,025$), триглицеридами ($r=0,429$; $p=0,035$).

Показатели «нагрузки давлением» были разработаны с целью количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД, к ним относят: индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертонии. Гипертонический индекс времени (ИВ) и нормированный индекс площади (ИПн) используются для количественной оценки величины нагрузки давлением на органы мишени повышенным АД и имеют высокую степень корреляции с их поражением. При высоких средних значениях артериального давления ИВ приближается к 100% и перестает отражать нагрузку на органы-мишени («эффект насыщения»). Таким образом, ИВ при высоких значениях артериального давления утрачивает информативность и оценка эффективности антигипертензивной терапии, а так же сравнительная оценка нагрузки давлением невозможны. Однако сохраняет свою информативность ИП, поэтому у пациентов, имеющих высокий ИВ, приближающийся к 100%, он приобретает особое значение и дает дополнительную информацию о гипербарической нагрузке на органы-мишени.

Полагают, что у нормотоников (как у мужчин, так и у женщин) нагрузка систолическим артериальным давлением увеличивается с возрастом, а нагрузка диастолическим давлением – не изменяется. В работах российских авторов показана более тесная корреляционная связь между размером левого предсердия, иММЛЖ, диастолической дисфункцией левого желудочка и нагрузкой давлением, чем с клиническими и среднесуточными значениями артериального давления. Этот показатель обычно дополняет анализ средних величин АД, и чаще используется отечественными авторами при оценке эффективности лечения.

Мнение российских ученых подтверждают результаты исследования White WB, в котором обнаружили более тесную взаимосвязь между индексом массы миокарда ЛЖ, индексом левого предсердия, максимальной скоростью наполнения левого желудочка и нагрузкой давлением, чем с абсолютными показателями артериального давления [71, 180].

В ряде исследований было установлено, что индексы нагрузки «повышенным давлением» обладают как минимум такой же прогностической значимостью, как и средние величины АД, однако пока относятся экспертами по СМАД ко II классу клинической значимости [80].

Отсутствие общепринятых способов расчета и нормативов индекса площади ограничивает его практическое использование. Неточности в определении времени сна и бодрствования, т.е. ошибка на один час во времени просыпания - ложное увеличение времени сна - приводит к росту ИП САД для ночных часов в среднем на $22,3 \pm 2,5\%$. Нормированный индекс площади (ИПн) позволяет устранить вышеперечисленные недостатки определения ИП.

В нашем исследовании ИП и нормированный ИП САД наибольший у пациентов 2 группы и значимо отличался при межгрупповом сравнении. Другие показатели «нагрузки давлением» статистически незначимо выше у пациентов с АГ в сравнении с контролем (таблица 31).

Таблица 31. Показатели «нагрузки давлением»

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p0-1	p0-2	p1-2
1	2	3	4	5	6	8
ИП САД,%	17,90±3,90	44,91±18,20	122,48±25,45	0,05	0,001	0,03
ИПн САД,%	0,90±0,03	2,00±0,23	5,84±1,21	0,04	0,02	0,02
ИВ САД,%	11,20±6,20	24,83±9,14	40,84±5,26	0,38	0,17	0,17
ИИ САД,%	9,80±0,80	26,22±5,33	35,28±6,80	0,44	0,19	0,43
ИП ДАД,%	7,35±1,35	38,59±9,87	57,87±12,41	0,38	0,17	0,74
ИПн ДАД,%	0,35±0,05	1,93±0,84	2,89±0,59	0,24	0,17	0,72
ИВ ДАД,%	9,40±2,40	24,41±8,63	33,65±4,85	0,24	0,20	0,54
ИИ ДАД,%	7,60±2,60	23,06±9,28	37,26±6,76	0,24	0,12	0,39

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИП – индекс площади; ИПн – индекс площади нормированный; ИИ – индекс измерений; ИВ – индекс времени

ИП и ИПн зависели от длительности и степени АГ: ИП САД и длительность АГ ($r=0,387$; $p=0,011$), ИПн САД и длительность АГ ($r=0,398$; $p=0,001$), ИП ДАД и длительность АГ ($r=0,310$; $p=0,048$), ИП САД и степень АГ ($r=0,323$; $p=0,035$), ИПн САД и степень АГ ($r=0,349$; $p=0,035$).

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 ($r=-0,822$; $p=0,002$).

Мы провели корреляционный анализ показателей «нагрузки давлением» и лабораторных данных и выявили взаимосвязь ИП САД и общего холестерина ($r=0,354$; $p=0,021$), ИПн САД и общего холестерина ($r=0,388$; $p=0,012$).

Нами проведен корреляционный анализ показателей «нагрузки давлением» и результатов ЭхоКГ. Выявлена значимая взаимосвязь ИП САД и ИО ($r=-0,577$; $p=0,001$), ФУСВ ($r=-0,329$; $p=0,041$), ИОТ ($r=0,465$; $p=0,002$), МСсист ($r=-0,315$; $p=0,048$).

ИПн САД взаимосвязан с ИОТ ($r=-0,420$; $p=0,008$), ИО ($r=-0,525$; $p=0,001$). ИВ САД взаимосвязан с ИОТ ($r=0,354$; $p=0,027$), ИО ($r=-0,499$; $p=0,002$). ИИ САД с ИО ($r=-0,471$; $p=0,036$).

ИП ДАД взаимосвязан с Е/А ($r=-0,443$; $p=0,030$), ИПн ДАД с ИОТ ($r=0,365$; $p=0,024$) и ИО ($r=-0,371$; $p=0,028$). ИВ ДАД с ИО ($r=-0,334$; $p=0,046$). ИИ ДАД с Е/А ($r=-0,484$; $p=0,049$).

С учетом роста числа церебральных и кардиальных катастроф в утренние часы, характеризующиеся ростом давления и ЧСС, особое значение придают темпу роста АД: величине и скорости утреннего подъема АД [84].

К. Karjo и соав. [242] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД. При этом степень повышения утреннего АД не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. Величина утреннего подъема АД, по мнению авторов, является независимым и прогностически значимым фактором риска развития церебральных осложнений.

Нормативные значения для показателей утреннего подъема АД имеют рекомендательный характер. Величина утреннего подъема САД < 56 мм рт. ст., ДАД < 30-36 мм рт.ст. Скорость утреннего подъема САД < 10 мм.рт.ст./час, ДАД < 6 мм рт. ст/час.

В нашем исследовании величина утреннего подъема артериального давления (ВУП) во всех исследуемых группах не превышала рекомендуемые значения (таблица 30). Статистически значимые межгрупповые различия ВУП АД (САД и ДАД) не выявлены.

Скорость утреннего подъема АД (САД и ДАД) наибольшая у пациентов 1 группы и статистически значимо отличалась в сравнении с контрольной группой, превышая нормативные значения.

Скорость утреннего подъема ДАД наименьшая у пациентов 2 группы и имела тенденцию к увеличению в 1 группе, межгрупповых различий СУП ДАД не выявлено (таблица 32).

Таблица 32. Показатели утренней динамики артериального давления

Показатель	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p0-1	p0-2	p1-2
ВУП САД, мм рт.ст	13,00±3,05	35,40±4,86	37,33±2,88	0,12	0,08	0,93
ВУП ДАД, мм рт.ст.	15,50±4,95	29,00±5,02	29,81±1,81	0,25	0,21	0,95
СУП САД мм.рт.ст./час	6,00±1,04	14,36±8,20	8,79±4,86	0,04	0,35	0,22
СУП ДАД мм.рт.ст./час	7,00±2,13	8,20±0,04	3,48±1,05	0,70	0,94	0,50

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема

Корреляционный анализ времени и скорости утреннего подъема АД и результатов ЭхоКГ выявил взаимосвязь ВУП САД и ИОТ ($r=0,450$; $p=0,005$), иКДО ($r=0,-347$; $p=0,048$), ИО ($r=-0,344$; $p=0,043$), ОАП ($r=-0,567$; $p=0,001$). СУП САД и ЛП ($r=0,378$; $p=0,01$), иММЛЖ ($r=0,398$; $p=0,01$), ИОТ ($r=0,397$; $p=0,020$), ММЛЖ ($r=0,384$; $p=0,020$), МСдиаст ($r=-0,449$; $p=0,005$). СУП ДАД и МСсист/иКСО ($r=-0,457$; $p=0,007$).

ВУП САД взаимосвязана с холестерином ($r=0,348$; $p=0,019$), триглицеридами ($r=0,474$; $p=0,035$). Показатели времени и скорости утреннего подъема АД не взаимосвязаны с НУП, альдостероном и результатами ДС БЦС.

3.5. Особенности variability ритма сердца по результатам холтеровского мониторинга ЭКГ

За последние два десятилетия получено много доказательств связи между состоянием вегетативной регуляции деятельности сердца и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако до сих пор не выработано единое мнение о роли исследования ВРС в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что отдельные показатели ВРС течно коррелируют между собой, оставаясь относительно независимыми от других. В результате образуются три группы, внутри которых показатели достоверно коррелируют друг с другом. Первую группу составляют SDNN, SDANN, ULF. Вторая группа включает SDNNindex, VLF, LF. Третья группа объединяет RMSSD, pNN50. Данное соотношение указывает на отражение одногрупповыми показателями близких по своей природе процессов и на возможную взаимоизменяемость этих показателей. Интересно, что при наличии патологии указанные соотношения показателей не претерпевают изменений.

Мы изучили результаты исследования ВРС исследуемых групп больных. У пациентов 1 и 2 групп, в сравнении с пациентами группы контроля (таблица 33), в течение суток статистически значимо ($p<0,05$) снижены показатели частотного анализа (VLF, LF, HF). У пациентов 1 группы снижен RMSSD в сравнении с

пациентами 2 группы ($p=0,036$). 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, NN50 день в сравнении с контролем и пациентами 1 группы ($p<0,05$).

Таблица 33. Вариабельность ритма сердца пациентов с артериальной гипертонией без и с хронической сердечной недостаточностью

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 ²	7087,33±673,67	1878,00±26,43	3725,53±752,52	0,02	0,05	0,06
LF, мс ²	7031,33±2199,67	602,00±23,54	3168,00±867,74	0,02	0,05	0,03
HF, мс ²	4989,33±2346,67	196,00±18,15	2519,73±971,42	0,01	0,04	0,05
VLF день, мс ²	4260,67±180,67	1220,00±35,65	2510,13±579,20	0,01	0,08	0,04
LF день, мс ²	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 ²	8570,33±161,67	2673,00±114,09	4194,33±1048,68	0,16	0,05	0,91
LF ночь, мс ²	4387,33±385,67	846,00±11,67	1840,47±487,14	0,34	0,05	0,91

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R; SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей 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

У пациентов 1 группы снижены среднесуточные показатели временного анализа pNN50 ($p=0,040$), RMSSD ($p=0,022$) и параметры частотного анализа VLF ($p=0,037$), LF ($p=0,043$), HF ($p=0,047$) в сравнении с пациентами 3 группы

(таблица 34). В отличие от 3 группы, средний NN повышен в 1 группе днем, а LF снижен как днем ($p=0,046$), так и в ночное время ($p=0,048$).

Таблица 34. Вариабельность ритма сердца пациентов с 1 и 3 групп

Показатели	Контроль n=80	Группа 1 n=180	Группа 3 n=74	p1-3	p0-1	p0-3
pNN50, %	67,67±27,33	47,75±14,25	92,00±25,03	0,05	0,24	0,64
RMSSD, мс	42,67±4,26	28,50±5,50	99,00±12,14	0,02	0,08	0,03
VLF, мс ²	7087,33±673,67	1878,00±26,43	5217,00±34,5	0,04	0,02	0,05
LF, мс ²	7031,33±2199,67	602,00±23,54	1418,00±22,12	0,04	0,02	0,02
HF, мс ²	4989,33±2346,67	196,00±18,15	258,00±13,12	0,05	0,01	0,02
VLF, день мс ²	4260,67±180,67	1220,00±35,65	6498,00±44,43	0,03	0,01	0,05
LF день, мс ²	2707,00±257,00	381,00±22,44	1248,00±135,67	0,05	0,02	0,16
NN день	868,00±32,38	979,40±57,48	786,75±35,72	0,03	0,17	0,15
NN50 день	6934,00±134,78	8694,00±163,80	2863,00±1151,55	0,16	0,48	0,02
NN50 ночь	9498,00±1123,57	5755,00±2743,61	4541,67±1472,97	0,07	0,04	0,02
VLF ночь, мс ²	8570,33±161,67	2673,00±114,09	3511,00±78,80	0,31	0,16	0,03
LF ночь, мс ²	4387,33±385,67	846,00±11,67	1712,00±45,12	0,05	0,34	0,02
HF ночь, мс ²	1122,33±319,67	259,00±30,01	197,00±88,89	0,32	0,16	0,02

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R; SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей 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; LF – мощность в диапазоне низких частот; HF – мощность в диапазоне высоких частот; VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

Для изучения вклада АГ в изменение ВСР у пациентов с ХСН мы сравнили показатели ВСР пациентов 2 и 3 групп (таблица 35).

Таблица 35. Вариабельность ритма сердца пациентов с хронической сердечной недостаточностью с артериальной гипертонией и без АГ (группа 2 и 3)

Показатели	Контроль n=80	Группа 2 n=86	Группа 3 n=74	p0-2	p0-3	p2-3
1	2	3	4	5	6	7
SDNN, мс	212,33±12,67	120,80±9,24	158,00±13,10	0,01	0,157	0,23
RMSSD, мс	42,67±4,26	64,13±16,05	99,00±12,14	0,91	0,03	0,13

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5	6	7
VLF мс ²	7087,33±673,67	3725,53±752,52	5217,00±34,5	0,04	0,05	0,12
LF мс ²	7031,33±2199,67	3168,00±867,74	1418,00±22,12	0,05	0,02	0,04
HF мс ²	4989,33±2346,67	2519,73±971,42	258,00±13,12	0,04	0,02	0,03
VLF день мс ²	4260,67±180,67	2510,13±579,20	6498,00±44,43	0,08	0,05	0,02
LF день мс ²	2707,00±257,00	1100,67±239,40	1248,00±135,67	0,03	0,16	0,45
SDNN день, мс	151,17±8,83	97,57±7,12	134,75±13,16	0,01	0,29	0,05
SDANN день, мс	118,83±8,72	74,62±6,07	108,25±14,04	0,01	0,59	0,06
NN 50 день	6934,00±134,78	3571,67±179,17	2863,00±1151,55	0,03	0,02	0,61
SDNN ночь, мс	140,40±3,43	104,38±8,65	157,00±17,58	0,05	0,22	0,03
SDANN ночь, мс	82,40±5,60	72,10±5,93	128,50±20,91	0,35	0,01	0,02
NN50 ночь	9498,00±1123,57	5057,67±2237,20	4541,67±1472,97	0,04	0,02	0,61
NN100 ночь	1538,00±568,09	1783,50±1087,10	776,33±229,91	0,62	0,02	0,61
VLF ночь, мс ²	8570,33±161,67	4194,33±1048,68	3511,00±78,80	0,05	0,00	03,59
LF ночь, мс ²	4387,33±385,67	1840,47±487,14	1712,00±45,12	0,05	0,02	0,60
HF ночь, мс ²	1122,33±319,67	654,93±145,65	197,00±88,89	0,21	0,02	0,04

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R; SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей 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; LF – мощность в диапазоне низких частот; HF – мощность в диапазоне высоких частот; VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

У пациентов 3 группы значительно снижены среднесуточные показатели частотного анализа LF ($p=0,039$), HF ($p=0,025$) и повышен VLF ночь ($p=0,023$) в сравнении с пациентами 2 группы. RMSSD в сравнении с пациентами группы контроля увеличен ($p=0,034$), NN50 днем и ночью снижен ($p=0,018$).

Показатели временного анализа SDNN, SDANN у пациентов 3 группы не отличались от группы контроля, у пациентов 2 группы – снижены ($p<0,05$).

Оценке стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов (SDNN), являющегося интегральным показателем, характеризующим ВСР в целом за период записи, и зависящего от воздействия как симпатического,

так и парасимпатического отдела ВНС, уделяют особое внимание [56, 65]. У больных, перенесших ИМ, при сердечной недостаточности, немой ишемии миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка, хронической коронарной болезни сердца, сахарном диабете приведенный показатель ВСР снижается по сравнению с нормой. R. E. Kleiger и соавт. обнаружили, что показатель SDNN за 24 часа в период до 11 дней от развития ИМ прогнозировал исходы заболевания в пределах 31 мес. P. Gibelin и соавт. предпочитают использовать для прогноза развития летального исхода у больных с хронической сердечной недостаточностью временные показатели. M. L. Loricchio и соавт. показали, что риск развития внезапной смерти или острого ИМ у больных с нестабильной стенокардией возрастает в 4 раза, если временной показатель SDANN менее 70 мс [56, 65].

Мы изучили SDNN у пациентов первой и второй группы с одноименной степенью АГ (рисунок 32).

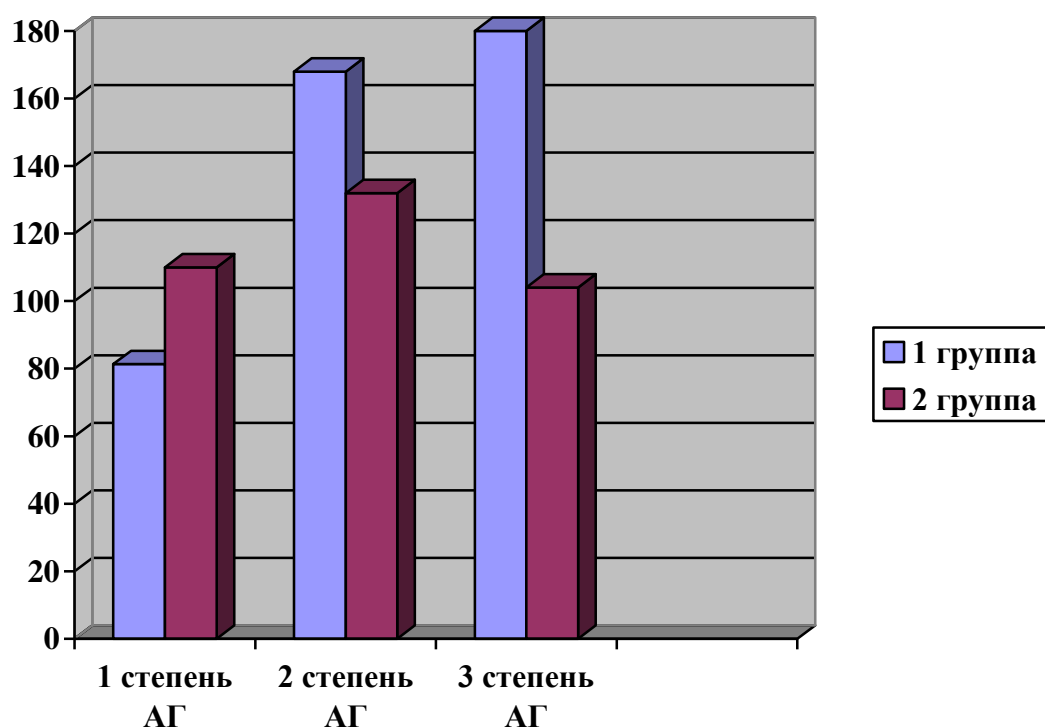


Рисунок 32. SDNN пациентов первой и второй группы с одноименной степенью АГ

У пациентов 1 группы с 1 степенью АГ отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение SDNN в сравнении с пациентами других групп, 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.

В литературе имеются данные, что формирование ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией сопровождается изменением ВСР, прогрессирующим его снижением и снижением амплитуды его циркадных колебаний. Разные типы структурного ремоделирования миокарда характеризуются статистически значимыми различиями в ВСР. При этом концентрический тип ГЛЖ характеризуется наибольшим снижением временных и частотных показателей ВРС, что отражает дисбаланс автономной регуляции синусового узла и очень высокий риск сердечно-сосудистого события [211].

Нами проведен корреляционный анализ результатов исследования ВСР и параметров ЭхоКГ исследуемых. Наиболее значимые взаимосвязи представлены в таблице 36.

Таблица 36. Взаимосвязь SDNN и результатов ЭхоКГ

Показатель	ЛП, см	иКСО, мл/м ²	иКДО, мл/м ²	ИММЛЖ г/м ²	ПЖ, см	ФВ, %
SDNN, мс	r=-0,496	r=-0,528	r=-0,465	r=-0,355	r=-0,604	r=0,560
p	0,026	0,007	0,045	<0,001	0,006	p=0,010

Выявлена взаимосвязь SDNN и длительности АГ ($r = -0,576$; $p = 0,007$), SDNN_{день} и МС_{сист} ($r = -0,494$; $p = 0,01$), иКСО ($r = -0,381$; $p = 0,026$), иММЛЖ ($r = -0,390$; $p = 0,026$); нНФ_{день} и ИММЛЖ ($r = 0,551$; $p = 0,018$). SDNN_{idx} обратно взаимосвязан с МС_{сист} ($r = -0,597$; $p = 0,009$), МС_{диаст} ($r = -0,536$; $p = 0,022$);

Согласно мнению ряда авторов усиление влияний вегетативного отдела симпатической нервной системы уменьшает раннее диастолическое наполнение, а ваготония его увеличивает [312].

В нашем исследовании результаты корреляционного анализа показали, что максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (E , см/с) исследуемых статистически значимо взаимосвязана с SDNN ($r=0,622$; $p=0,031$), VLFночь ($r=0,602$; $p=0,038$); HF ($r=0,652$; $p=0,028$). Т.е. снижение SDNN, как интегрального показателя, характеризующего ВСР в целом за период записи, и зависящего от воздействия как симпатического и парасимпатического отдела ВНС, будет уменьшать раннее диастолическое наполнение ЛЖ, что подтверждает предположение о том, что усиление влияний вегетативного отдела симпатической нервной системы уменьшает раннее диастолическое наполнение, а ваготония его увеличивает. Компоненты спектральной мощности VLF и HF предположительно обусловлены активностью вегетативной нервной системы и РААС, что также обосновывает участие нейрогуморальной системы в формировании диастолических нарушений и ХСН.

Параметры ВРС были также статистически значимо взаимосвязаны с НУП: SDNNночь и NT-proBNP ($r=0,602$; $p=0,026$), SDANNночь и NT-proBNP ($r=0,584$; $p=0,046$). SDNN взаимосвязан с длительностью ХСН ($r=-0,736$; $p=0,002$), ФК ХСН ($r=-0,437$; $p=0,047$).

Выявлена взаимосвязь SDNN и длительности АГ ($r=-0,576$; $p=0,007$), ВУП ДАД ($r=0,828$; $p=0,042$). VLFдень и ИВ САД ($r=0,667$; $p=0,02$), HFдень и ИП САД ($r=0,512$; $p=0,039$) ИВ САД ($r=0,385$; $p=0,014$).

Анализируя полученные данные, для подтверждения вклада ВСР в развитие ремоделирования миокарда и ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией, мы сравнили наиболее значимые параметры ВРС (SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF) в выделенных кластерах (рисунок 33): 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 ($p < 0,05$).

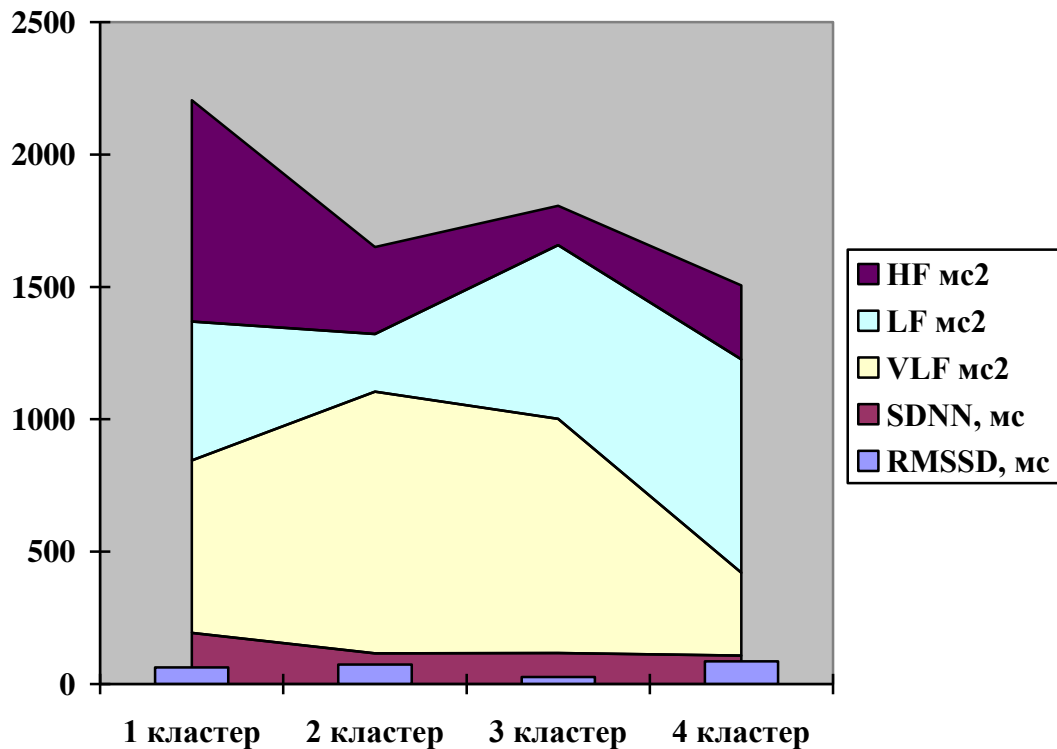


Рисунок 33. Результаты ВРС по кластерам

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 КГЛЖ и риском развития ХСН в 95% случаев уровень симпатической активности (SDNN) и влияние вазомоторного центра регуляции низкие (LF);
- у пациентов 4 кластера с КРЛЖ и риском развития ХСН в 65% случаев преобладает гиперсимпатикотония, высока активность вазомоторного центра;
- у пациентов 2 кластера с ЭГЛЖ 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.

3.6. Математические модели для прогнозирования риска развития диастолической дисфункции левого желудочка и оптимизации терапевтических стратегий ведения пациентов с артериальной гипертонией.

Для создания математических моделей проводили многофакторный регрессионный анализ 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.

При анализе переменных, вошедших в модель, ориентировались по их уровню значимости и отсутствию тесной корреляционной связи предикторов друг с другом по показателям толерантности и VIF (variance inflation factor).

Определяли и приводим в итоге уровень значимости отдельных предикторов, вошедших в итоговую модель, уровень значимости модели в целом, коэффициенты детерминации логистической регрессии, коэффициенты регрессии в обычной и экспоненциальной форме (трактуемые как отношения шансов), их доверительные интервалы и уровни значимости.

3.6.1. Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью (Патент на изобретение № 2564087 от 01.09.2015)

Исследование нисходящей части внутрижелудочкового давления методом катетеризации полостей сердца является эталонным способом оценки диастолической дисфункции левого желудочка. Инвазивность, сложность,

травматичность, возможные осложнения и высокая стоимость исследования – недостатки данного способа.

Общепринято определять наличие диастолической дисфункции левого желудочка методом эхокардиографии, при этом используется комбинированная оценка скорости движения митрального кольца и трансмитрального диастолического потока [55, 59, 78-79]. Метод ЭхоКГ весьма точен в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка, однако не позволяет прогнозировать ее развитие.

Известен способ определения интегрального критерия для ранней инструментальной диагностики диастолической дисфункции левого желудочка [патент 1, патент 2]. Трудоемкость и громоздкость формулы расчета является его недостатком.

Целью изобретения является разработка способа прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, отличающийся тем, что определяют возраст, длительность артериальной гипертонии, проводят дуплексное сканирование брахиоцефального ствола, измеряют диаметр общей сонной артерии слева [24, патент 4].

Особенностью предлагаемого способа является возможность прогнозирования развития ДД ЛЖ у больных гипертонической болезнью с целью коррекции терапии, профилактики развития симптомной хронической сердечной недостаточности.

Переменные, вошедшие в модель: длительность артериальной гипертонии, возраст, диаметр общей сонной артерии слева (таблица 37). Данный способ прогнозирования ДД ЛЖ у больных ГБ апробирован у 185 пациентов в возрасте от 34 до 60 лет с установленным диагнозом ГБ.

Для оценки прогностических возможностей всех изучаемых параметров рассчитывались тесты по предсказующей ценности положительного результата (ПЦПР) и предсказующей ценности отрицательного результата (ПЦОР). ПЦПР - доля больных с ДД ЛЖ среди имеющих высокий риск. ПЦОР - доля больных без ДД ЛЖ среди имеющих низкий риск. Кроме того, вычислялись следующие

показатели: - чувствительность - доля больных, имеющих высокий риск среди тех, у кого есть ДД ЛЖ, специфичность - доля больных, не имеющих высокий риск среди тех, у кого нет ДД ЛЖ.

Таблица 37. Переменные в модели для предсказания риска развития ДД ЛЖ

	Не стандартизованные	Стандартизованные	р
	коэффициенты b	коэффициенты	
	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%.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1. Пациент С., 43 лет, поступил для обследования по артериальной гипертонии, АГ в течение 5 лет, гипотензивную терапию ранее

не получал, среднесуточные значения АД 135 и 85 мм рт. ст. по данным самоконтроля АД.

У пациента определяют возраст, длительность артериальной гипертонии, проводят дуплексное сканирование брахиоцефального ствола, измеряют диаметр общей сонной артерии слева.

Из исследования были получены следующие значения: длительность АГ – 5 лет, возраст – 43 года, ОСА слева – 6,4 мм

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем коэффициент логистической регрессии: $Z = -11,29 + 0,298 \times \text{АГ} + 0,078 \times \text{В} + 0,963 \times \text{ОСА} = -0,28$. Вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка низкая.

Для сопоставления полученных результатов и оценки диастолической функции левого желудочка проводим ЭхоКГ: E - 60 см/с; A – 51 см/с; E/A 1,33; DT - 190 мс; IVRT – 77 мс. Диастолическая функция левого желудочка сохранена.

Клинический пример №2. Пациент С., 48 лет, поступил для обследования, коррекции лечения, получал гипотензивную терапию, среднесуточные значения АД 135 и 85 мм рт. ст. по данным самоконтроля АД.

У пациента определяют возраст, длительность артериальной гипертонии, проводят дуплексное сканирование брахиоцефального ствола, измеряют диаметр общей сонной артерии слева.

Из исследования были получены следующие значения: Длительность АГ – 4 года, возраст – 48 лет, ОСА слева - 9 мм

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем коэффициент логистической регрессии: $Z = -11,29 + 0,298 \times \text{АГ} + 0,078 \times \text{В} + 0,963 \times \text{ОСА} = 2,313$. Вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка высокая. Необходимо проведение ЭхоКГ.

Для сопоставления полученных результатов и оценки диастолической функции левого желудочка проводим ЭхоКГ: E - 45 см/с; A – 79 см/с; E/A 0,57; DT - 304 мс; IVRT – 111 мс. Гипертрофический тип ДД ЛЖ.

Разработанная нами математическая модель реализована в программе ЭВМ «Программа прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью» (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2014619719 от 19.09.2014).

3.6.2. Математическая модель для определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса (Патент на изобретение № 2561296 от 30.07.2015).

Миокардиальный стресс является количественным отражением величины пред- и постнагрузки левого желудочка. В конце диастолы он отражает преднагрузку и является ранним критерием диастолической дисфункции левого желудочка.

Известен способ расчета меридионального миокардиального стресса [58]. Данный способ взят нами за прототип. Его недостатки - необходимость проведения эхокардиографического исследования, не учитывается суточный индекс и индекс площади артериального давления, что важно для пациентов с артериальной гипертонией.

Целью построения математической модели для определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса является необходимость оптимизации терапевтических подходов (стратегий) ведения пациентов с артериальной гипертонией для профилактики развития (прогрессирования) хронической сердечной недостаточности.

Переменные на входе: ДАД, индекс площади САД, СИ САД, NT-proBNP.

Статистическая значимость модели в целом: $F=16,4$; $p<0,001$.

Таблица 38. 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

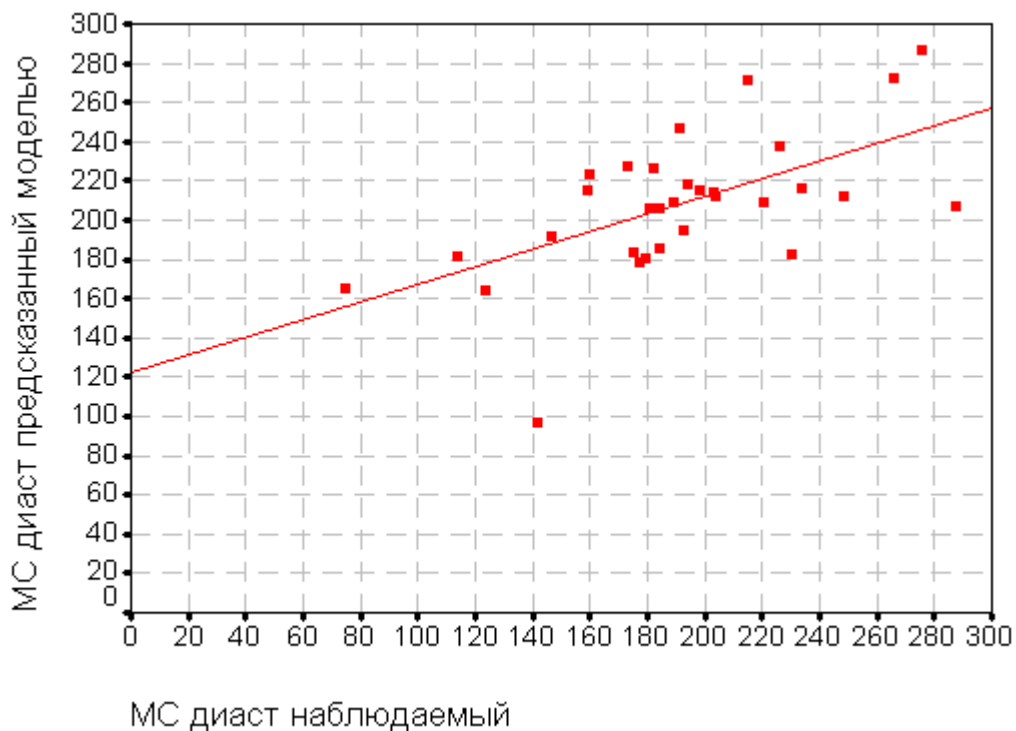


Рисунок 34. График разброса значений МС, предсказанных моделью, и наблюдаемых значений МС.

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

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

X_1 – ДАД, мм рт.ст.

X_2 – индекс площади САД, см

X_3 – суточный индекс САД, %

X_4 – NT-proBNP, фмоль/мл

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом:

У пациента определяют уровень промозгового натрийуретического пептида в плазме, выполняют суточное мониторирование артериального давления, на основании которого определяют среднесуточные значения диастолического артериального давления, рассчитывают суточный индекс систолического артериального давления, индекс площади систолического артериального давления; затем рассчитывают величину диастолического миокардиального стресса (МСдиаст) по формуле: $МСдиаст = -66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП\ САД - 3,34 \times СИ\ САД - 0,15 \times NT-proBNP$, 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; 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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1 Пациент С., 48 лет, поступил для обследования и исключения артериальной гипертензии, гипотензивную терапию ранее не получал, среднесуточные значения артериального давления 135 и 85 мм рт. ст. по данным самоконтроля АД.

У больного определяют уровень NT-proBNP в плазме, проводится суточное мониторирование АД, определяется среднесуточное значение диастолического артериального давления, рассчитывается СИ САД, ИП САД.

Из исследования были получены следующие значения:

ДАД = 90 мм рт.ст

NT-proBNP = 50 фмоль/мл

ИП САД = 0 мм.рт.ст.×час/сутки

СИ САД = 2 %

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем МСдиаст.
 $МСдиаст = - 66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП\ САД - 3,34 \times СИ\ САД - 0,15 \times NT-proBNP = 224,62$ (повышен). Больному необходимо назначить гипотензивную терапию.

Для сопоставления полученных результатов и оценки диастолической функции проводим ЭхоКГ: КДР = 5,7 см, ТЗСЛЖдиаст = 1,2 см; ИММЛЖ=151,4 г/м²; ОТС = 0,40. Экцентрическая гипертрофия ЛЖ. Тип диастолической дисфункции гипертрофический. Рассчитаем МСдиаст по известным формулам [58]: $МСдиаст = 0,334 \times ДАД \times КДР / ТЗСЛЖдиаст \times (1 + (ТЗЛЖдиаст / КДР)) = 172,85$ г/см² (повышен). $МСдиаст = АДдиаст \times КДР / 4 \times ТЗС\ ЛЖдиаст \times (1 + ТЗС\ ЛЖдиаст / КДР\ ЛЖ) = 186,3$ дин/см² (повышен).

Больному необходимо назначить гипотензивную терапию.

Клинический пример 2. Пациент С., 46 лет, наблюдается по поводу артериальной гипертензии. Давность заболевания 1 год. Получал гипотензивную терапию: эналаприл 10 мг утром и вечером. Среднесуточные значения АД 125 и 80 мм рт. ст. по данным самоконтроля АД.

У больного определяют уровень NT-proBNP в плазме, проводится суточное мониторирование АД, определяется среднесуточное значение диастолического артериального давления, рассчитывается СИ САД, ИП САД.

Из исследования были получены следующие значения:

ДАД = 94 мм рт. ст.

NT-proBNP = 8,5 фмоль/мл

ИП САД = 3,5 мм рт.ст.×час /сут

СИ САД = 12%

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем МСдиаст.
 $МСдиаст = - 66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП\ САД - 3,34 \times СИ\ САД - 0,15 \times NT-proBNP = 215,53$ (повышен).

Больному необходима коррекция гипотензивной терапии.

Для сопоставления полученных результатов и оценки диастолической функции проводим ЭхоКГ: КДР=5,8 см, ТЗСЛЖдиаст=0,9 см; ИММЛЖ=118,8 г/м²; ОТС=0,31. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Рассчитаем МСдиаст по известным формулам (4): $МСдиаст = 0,334 \times ДАД \times КДР/ТЗСЛЖдиаст \times (1 + (ТЗЛЖдиаст/КДР)) = 233,73$ г/см² (повышен). $МСдиаст = АДдиаст \times КДР/4 \times ТЗС\ ЛЖдиаст \times (1+ТЗС\ ЛЖдиаст/КДР\ ЛЖ) = 141,71$ дин/см² (повышен). Больному необходима коррекция гипотензивной терапии.

3.7. Результаты проспективного исследования

В проспективной части исследования из пациентов первой и второй групп (60 человек) мы сформировали подгруппы по 25% (3,8 фмоль/мл) и 75% (22,0 фмоль/мл) перцентильям (первая и третья тертили) уровня НУП (NT-proBNP).

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 пациентов.

Клиническая характеристика подгрупп 1 группы представлена в таблице 39.

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); β -адреноблокаторы 55% (небиволол).

Таблица 39. 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 ²	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 ²	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 40.

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.

Таблица 40. 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 ²	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 ²	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)

Применяемые пациентами препараты в терапии АГ и ХСН: ингибиторы АПФ 80% (периндоприл); сартаны - 11% (лозартан, валсартан); β -адреноблокаторы - 69% (небиволол).

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 41).

Таблица 41. 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
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 ²	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
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 42) 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 42. 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 ²	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 [246].

Знания о системе НУП позволяют их рассматривать в качестве активного игрока в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования и сердечно-сосудистом континууме от АГ к ХСН [221, 244, 286, 301, 315-316]. Эта система обеспечивает новые терапевтические возможности для лечения АГ и ХСН: синтетические НУП и ингибирование неприлизина.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность, как потенциально фатальная стадия любого кардиоваскулярного заболевания, в том числе и артериальной гипертензии, не только демонстрирует устойчивый рост в общей популяции, но и отличается существенными экономическими затратами здравоохранения для улучшения качества жизни пациентов, снижения риска неблагоприятных клинических исходов [49, 55, 76, 149, 208, 214, 256, 268, 340].

ХСН определяется, как синдром, развивающийся в результате различных кардиоваскулярных заболеваний, приводящих к неспособности сердца обеспечить системный кровоток адекватно метаболическим потребностям организма, что сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими сдвигами, кардиоваскулярным ремоделированием и нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения [49].

При этом около половины всех пациентов с ХСН имеют сохраненную ФВ ЛЖ. Этот фенотип ХСН превалирует у пациентов с артериальной гипертензией, анемией, ожирением, хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2-го типа, хронической обструктивной болезнью легких, у лиц пожилого возраста, женщин [43, 228, 290, 348].

Распространенность ХСН-СФВ увеличивается на 1% в год. По данным О.А. Smiseth, M.Tendera за 15 лет распространенность ХСН-СФВ возросла с 38% до 54%. Прогнозируют, что к 2020 году около 80% пациентов с ХСН будут иметь сохраненную систолическую функцию ЛЖ [36, 208, 228].

Новейшие исследования показывают, что кривые выживаемости больных с ХСН-СФВ и со сниженной ФВ достоверно не расходятся. И если в случае ХСН-НФВ существует тенденция к улучшению прогноза на фоне проводимого лечения, то у пациентов с ХСН-СФВ прогноз за последние два десятилетия почти не изменился [27-28, 40, 64, 83, 131, 151, 160, 202-203, 208, 216, 335, 359].

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 [235, 263-264, 343, 369].

Исследования, выполненные на различных моделях ХСН с сохраненной ФВ, позволили установить превалирование концентрической гипертрофии или концентрического ремоделирования ЛЖ над эксцентрическими формами ремоделирования на фоне выраженного экстрацеллюлярного фиброза, приводящего к нарушениям релаксационной функции [296-297]. 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. Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ >122 г/м² у женщин и >149 г/м² у мужчин также являются доказательством наличия ДД ЛЖ по данным W.J. Paulus et al., 2007 [297].

Изменение представлений о доминирующей роли экстракардиальных механизмов, таких как «перегрузка» ЛЖ объемом или давлением, в направлении кардиоваскулярных - микроваскулярной коронарной дисфункции и асимптомной ишемии является принципиальным отличием современной патогенетической модели формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ от предыдущей. При этом фенотипический ответ в виде ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ формируется вследствие низкоинтенсивной системной провоспалительной активации, индуцированной коморбидными состояниями, которые, в свою очередь, рассцениваются как непосредственная причина ХСН (АГ, ожирение и др.). Миокардиальная модель ХСН, рассматривает причину гемодинамических расстройств в нейрогуморальной активации симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, нарушении функциональной активности β -рецепторов кардиомиоцитов и угнетении контррегулирующих противовоспалительных, антифибротических факторов.

Гиперактивация тканевых и циркулирующих нейрогормональных систем на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума является важнейшим механизмом компенсации формирующейся хронической сердечной недостаточности. Роль нейрогормонов в патогенезе ХСН принято представлять в виде весов, отражающих баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, натрийуретические пептиды, простациклин, брадакинин и др.) и «негативные» (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпато-адреналовая система, эндотелин, вазопрессин) эффекты, чаши которых в норме уравновешены. Активность последних достаточно высока в начальной стадии ХСН различного генеза, чем достигается стабильность процессов ее формирования и прогрессирования. В дальнейшем по мере продвижения по континууму активность вазоконстрикторных и пролиферативных нейрогормональных систем начинает преобладать над контргормонами, обеспечивая так называемое адаптивное ремоделирование с тоногенной дилатацией левого желудочка, характеризующейся увеличением сферичности, дилатацией полости без изменения толщины стенок. Гиперактивация локальных нейрогормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов, что способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов, активации фибробластов и избыточной продукции межклеточного коллагенового матрикса. Эти процессы лежат в основе дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, его сферификации при относительно тонких стенках, дестабилизации и прогрессировании ХСН.

Целью настоящего исследования была оптимизация неинвазивной диагностики структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией для повышения эффективности профилактики ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности.

Мы провели комплексный анализ натрийуретических пептидов, альдостерона, параметров эхокардиографического исследования, дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, вариабельности сердечного ритма и

суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Нами установлено, что плазменный уровень NT-proBNP был статистически значимо ниже у пациентов со 2 и 3 степенью артериальной гипертонии в сравнении с 1 степенью АГ в группе пациентов без сердечной недостаточности (1 группа). В группе пациентов с АГ и ХСН (2 группа) такой закономерности не наблюдалось. NT-proBNP был 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. 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 ($r=0,215$; $p=0,049$). 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 (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 (cut off) - специфичность 71%, чувствительность - 76%. ROC – area under curve = 0,74. Качество модели - очень хорошее.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Mangiafico S. и соавт. 2013 [276], которые в своей работе указывают на то, что в дебюте АГ возможно снижение активности НУП, которое способствует прогрессированию заболевания. Кроме того, ими также изучалась концентрация НУП для того, чтобы ответить на вопрос, компенсируется ли при «мягкой» АГ дефицит НУП активацией других сердечных гормонов и удалось не только подтвердить дефицит

НУП, но и показать, что у пациентов с прегипертензией по сравнению с нормотензивными лицами отмечается более низкая активность НУП.

D. Gupta et al. 2015, который в период с 1996 по 2013 год изучал уровни NT-proBNP плазме в зависимости от расовой принадлежности 11656 участников выборки среднего возраста (от 45 до 64 лет), мужчин и женщин из 4 общин в США (Форсайт Округ, Северная Каролина; Джексон, Миссисипи; в пригородном Миннеаполисе, Миннесота) [317]. В многофакторном линейном регрессионном анализе результатов этого исследования, уровни NT-proBNP были значительно ниже у афро-американцев. С более низким уровнем NT-proBNP связаны мужской пол, высокий ИМТ, ЧСС и ДАД, гипергликемия и СКФ. Наоборот, более высокий уровень NT-proBNP ассоциировался с увеличением возраста, низким уровнем доходов, использованием β -адреноблокаторов, курением, систолической артериальной гипертензией и наличием микроальбуминурии. Уровни NT-proBNP были значительно ниже у афроамериканцев (медиана 43 пг/мл; межквартильный размах [18; 88]), чем у европеоидов (68 пг/мл [36; 124]; $p < 0,0001$). В многофакторных моделях, скорректированных \log NT-proBNP, уровни были на 40% ниже (95% ДИ [43, 36],) у афроамериканцев, по сравнению с европеоидами, кроме того, афроамериканская субпопуляция была также значительно связана с наличием «nondetectable NT-proBNP» (\log NT-proBNP, 5,74; 95% ДИ [4,22; 7,80]).

Рассуждая о механизмах снижения уровня НУП, необходимо отметить, что афроамериканцы имеют более высокую распространенность АГ, ГЛЖ, а также микроальбуминурии, т.е. факторов, повышающих НУП. Следовательно, вывод, что афроамериканцы имеют более низкие НУП уровни, по сравнению с белыми лицами, является нелогичным и предполагает, что негемодинамические факторы могут внести свой вклад. Уровни НУП могут быть уменьшены через нарушение синтеза или снижением высвобождения из кардиомиоцитов: генетические полиморфизмы, влияние транскрипции, перевод и/или посттрансляционной обработки, хотя об этом имеются лишь ограниченные данные. Экспериментальные модели мышей, экспрессирующих «корин-вариант», свидетельствует об усилении соль-чувствительности, АГ и гипертрофии, тем не

менее, вариации в гене корин не может полностью объяснить наблюдаемые более низкие уровни NTproBNP - уровень НУП может регулироваться перед коринном [218].

Также были выявлены отличия в рецепторе, который, будучи ответственным за удаление НУП, противодействует формированию АГ в условиях повышения концентрации этого гормона в крови [130, 132]. Результаты указанных работ и данные других исследований подтверждают наличие дефицита биологически активных сердечных НУП при ХСН и АГ [257-258]. Следовательно, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний представляется вполне обоснованным вводить эти гормоны либо препятствовать их избыточному разрушению.

Учитывая результаты нашего исследования и данные литературы [130, 132-133], следует, что низкий уровень НУП может увеличить риск инициации и прогрессирования АГ. Таким образом, можно утверждать, что натрийуретические пептиды способны персонализировать оценку риска стабилизации и прогноза пациентов с АГ и ХСН. Активация системы НУП при 1 степени артериальной гипертензии связана с повышением активности РААС и САС, между которыми существуют антагонистические отношения и эффекты стимуляции. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с артериальной гипертензией (1 группа) снижен KMSSD в сравнении с пациентами с артериальной гипертензией и ХСН (2 группа ($p=0,036$)). RMSSD-среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R, показатель, отражающий активность парасимпатической системы, и его снижение свидетельствует о повышении тонуса симпатической нервной системы. 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 ($p>0,05$). SDNN- является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом, и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического

отдела вегетативной нервной системы. Выявлена статистически значимая взаимосвязь SDNN и длительности АГ ($r=-0,576$; $p=0,007$), длительности ХСН ($r=-0,736$; $p=0,002$), ФК ХСН ($r=-0,437$; $p=0,047$). Таким образом, у пациентов с артериальной гипертонией отмечалась гиперсимпатикотония, которая преобладала у пациентов с 1 степенью АГ. Она была обратно взаимосвязана с длительностью АГ ($r=-0,576$; $p=0,007$) и статистически незначимо взаимосвязана со степенью АГ ($p>0,05$). 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 влиянии гиперсимпатикотонии на стимуляцию продукции НУП у пациентов с АГ.

Натрийуретические пептиды участвуют в формировании суточного ритма артериального давления, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и «нагрузки 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 САД, так и для циркадного профиля ДАД. Корреляционный анализ данных выявил обратную взаимосвязь NT-proBNP и СИ САД ($r=-0,498$; $p=0,035$), прямую, статистически слабую взаимосвязь NT-proBNP и альдостерона ($r=0,198$; $p=0,049$). Уровень NT-proBNP был снижен у пациентов с артериальной гипертонией группы «non-dipper» в сравнении с пациентами «non-dipper» 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 ($r=-0,822$; $p=0,002$).

Многими исследовательскими группами было доказано, что степень увеличения содержания NT-proBNP в крови строго коррелирует с тяжестью ХСН и обусловлена не только ухудшением внутрисердечной гемодинамики, но и повышением активности РААС и гиперсимпатикотонией. Такой характер взаимоотношений, по данным литературы, сохраняется только у больных с ХСН I ФК по NYHA. У более тяжелых пациентов, взаимосвязь между НУП и эффекторным звеном РААС - альдостероном, изменяется из обратных на прямые,

что свидетельствует об исчезновении прямых антагонистических влияний системы НУП по мере нарастания степени сердечной декомпенсации и активации РААС. Важно отметить, что увеличение значений НУП у больных с ХСН I-II ФК по NYHA не активирует основные компоненты циркулирующего звена РААС. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между степенью тяжести ХСН и уровнем NT-proBNP у больных 2 группы и более высоким его содержанием по мере нарастания функционального класса ($r=0,215$; $p=0,049$). В нашем исследовании альдостерон был статистически значимо повышен во всех изучаемых группах в сравнении с контрольной группой и достигал наибольших значений в группе АГ с ХСН. Мы сравнили влияние степени артериальной гипертензии на уровень альдостерона в группах 1 и 2: у пациентов с АГ (группа 1) уровень альдостерона пациентов с разной степенью артериальной гипертензии не отличался и был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 2 с одноименной степенью АГ. Корреляционный анализ данных, как в группе 1, так и в группе 2, взаимосвязи альдостерона и степени АГ не выявил ($p>0,05$). Функциональный класс ХСН, по результатам нашего исследования, не был взаимосвязан с альдостероном ($r=0,211$; $p=0,449$). Корреляционный анализ данных выявил прямую, статистически слабую взаимосвязь NT-proBNP и альдостерона ($r=0,198$; $p=0,049$).

Основные физиологические эффекты натрийуретических пептидов и альдостерона хорошо известны. НУП усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают вазодилатацию, снижают артериальное давление, обладают антимиотическим действием. Вследствие этого достигается снижение давления в полостях сердца и увеличение его ударного объема, уменьшение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и артериального давления. Накапливаются данные о том, что НУП оказывают важное пара- и аутокринное действие: регулируют миокардиальный рост, тормозят пролиферацию фибробластов, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию и сократимость гладкомышечных клеток сосудов, обладают цитопротекторным и противоишемическим эффектами, влияют на эндотелий венечных сосудов. Таким

образом, система натрийуретических пептидов играет важную роль в кардио и ангиопротекции у пациентов с АГ. Повышение содержания NT-proBNP в плазме крови, наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между содержанием NT-proBNP и показателями, характеризующими изменение структурно-функционального состояния ЛЖ при АГ, а также достоверной взаимосвязи между содержанием пептида в плазме крови и ПАД ($r=-0,477$; $p=0,025$), могут свидетельствовать о компенсаторной активации продукции натрийуретических пептидов у пациентов с АГ и органопротекции. С другой стороны, наличие столь отчетливой взаимосвязи между содержанием в плазме крови NT-proBNP и параметрами, характеризующими изменение структуры и функции ЛЖ и артериальных сосудов, позволяет рассматривать его в качестве маркера поражения миокарда ЛЖ и артериальных сосудов при АГ [18-22, 51, 54, 146, 148, 152, 181, 246]. Кроме того, НУП являются лабораторными маркерами миокардиального стресса и могут быть использованы как его эквивалент для определения стратегии ведения больных, как с артериальной гипертонией, так и с хронической сердечной недостаточностью. 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 систолический миокардиальный стресс, который увеличивался у пациентов со 2 и 3 степенью АГ, а плазменный уровень NT-proBNP снижался. Для предсказания увеличения диастолического миокардиального стресса, как признака, оцененного в количественной шкале, мы применяли множественную линейную регрессию, построенную пошаговым способом с включением, либо исключением. 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 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.

Альдостерон способен активировать симпатический отдел вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению свободнорадикального окисления, развитию воспаления, ремоделированию, апоптозу и фиброзу. Он потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов, а также в периваскулярных зонах миокарда. Определено, что альдостерон в периферических сосудах нарушает целостность эндотелия, тем самым создавая предпосылки к гипертрофии стенки сосудов и прогрессированию атеросклероза сосудов, развитию вазоспазма. Общепринятой считается теория влияния альдостерона на прогрессирование гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ. Описана способность альдостерона уменьшать чувствительность рецепторов эпителия барорефлекторных зон и тем самым снижать барорефлекторный контроль АД. Это может быть механизмом альдостерона по локальной активации симпатической активности сердца, и, возможно, также влияет на развитие ГЛЖ.

Косвенным подтверждением вышесказанного являются результаты изучения уровня альдостерона у пациентов с разным суточным профилем АД: альдостерон был максимально увеличен в группе «night-peaker» и снижен в группе «over-dipper», в сравнении с пациентами других групп ($p < 0,05$). Статистически значимые различия уровня альдостерона групп «dipper» и «non-dipper» не обнаружены ($p > 0,05$). Уровень альдостерона пациентов 1 группы не зависел от СИ АД и был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами 2 группы. «Night-peaker» тип суточных колебаний АД ассоциируется с повышенным риском поражения органов-мишеней и ССО. Результаты

выполненного нами исследования показали, что альдостерон взаимосвязан с размером ЛП ($r=0,609$; $p=0,016$), КСР ($r=0,570$; $p=0,026$), ИММЛЖ ($r=0,669$; $p=0,007$), ПЖ ($r=0,795$; $p=0,001$). Мы провели корреляционный анализ альдостерона и МС в группах исследуемых и в группе 2 и 3 подтвердили статистически значимую взаимосвязь альдостерона и МСсист: $r=0,543$; $p=0,036$ и $r=0,439$; $p=0,042$ соответственно. Альдостерон был взаимосвязан с диаметром ОСА справа и слева ($r=0,502$, $p=0,04$; $r=0,328$, $p=0,049$) и ТКИМ ОСА справа и слева ($r=0,774$, $p=0,014$; $r=0,604$, $p=0,049$). Таким образом, вышеперечисленные результаты корреляционного анализа доказывают участие альдостерона не только в ремоделировании миокарда, но и в ремоделировании артерий БЦС.

Вентрикулярное ремоделирование при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по данным литературы, заметно отличается от такового при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Ведущее значение в его патогенезе приобретают концентрическая гипертрофия, внеклеточное ремоделирование с распространенным фиброзом. Мы изучили особенности ремоделирования миокарда при изолированном и с ХСН течении артериальной гипертонии. Ремоделирование миокарда при изолированном течении АГ характеризуется увеличением массы левого желудочка с утолщением его стенок, отсутствием выраженного расширения полости и снижения его инотропной функции. У пациентов с АГ и ХСН отмечалось увеличение размера левого предсердия и ПЖ, значительное увеличение массы миокарда ЛЖ с утолщением стенок. Выраженного расширения полости ЛЖ не выявлено, однако наблюдалась статистически значимая ($p<0,001$) тенденция к дилатации. В нашем исследовании 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 концентрическим ремоделированием 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 концентрическим ремоделированием ($p<0,009$) 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 концентрическим типом ремоделирования 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: 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 натрийуретических пептидов.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Irzmanski R., который с соавт. (2007) доказал, что у больных АГ уровень BNP тесно коррелирует с ИММЛЖ, толщиной задней стенки ЛЖ, толщиной

межжелудочковой перегородки, ИОТ, причем высокие концентрации BNP могут быть маркером, в первую очередь, концентрической ГЛЖ [21, 40, 54, 360].

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 концентрическим ремоделированием 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).

Наращение преднагрузки стимулирует укорочение волокон миокарда, в то время как повышение постнагрузки замедляет этот процесс. Известно, что составляющими ударного объема являются размеры левого желудочка и степень укорочения волокон миокарда. Артериальное давление также непосредственно зависит от величины произведения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса, а величина постнагрузки определяется размерами левого желудочка и уровнем АД. Вызванное вазоконстрикцией повышение артериального давления приводит к возрастанию постнагрузки, депрессивному влиянию на процесс укорочения волокон миокарда по принципу обратной связи, снижает величину УО и сердечного выброса, что ведет к восстановлению артериального давления до исходного уровня.

Результаты нашего исследования показали, что у больных, как с изолированным, так и с ХСН течением артериальной гипертензии, фракция выброса была сохранена, но статистически незначимо снижена, в сравнении с

группой контроля. Фракция укорочения средних волокон миокарда была статистически значимо снижена во всех изучаемых группах в сравнении с контрольной, достигая наименьших значений у пациентов 2 группы. ФУСВ пациентов так же статистически значимо различалась при межгрупповом сравнении 1, 2 и 3 групп ($p < 0,05$). 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 гипертензии на 1 год, независимо от степени АГ, согласно регрессионной модели, уменьшает ФУСВ на 0,295% ($r = -0,455$; $p < 0,001$).

Значение постнагрузки левого желудочка, как фактора, определяющего функциональную активность миокарда, существенно возрастает, если начинает страдать функция левого желудочка, а его полость расширяется. В нашем исследовании у пациентов с АГ и ХСН (2 группа) увеличен как систолический, так и диастолический миокардиальный стресс, т.е. увеличена как преднагрузка, так и постнагрузка, в сравнении с контролем ($p < 0,0001$) и пациентами других групп ($p < 0,001$). Объемные показатели левого желудочка (КСО, иКСО, КДО, иКДО) увеличивались от группы контроля к группе АГ с ХСН: КСО и иКСО у пациентов 1 группы увеличились на 17%, у пациентов 2 группы на 74% в сравнении с контрольной; КДО и иКДО пациентов 1 группы увеличились на 6%, у пациентов 2 группы на 27% в сравнении с контрольной ($p < 0,001$). Конечный диастолический индекс или иКДО (мл/м^2), был повышен у всех пациентов в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), у пациентов 2 группы был максимальный и статистически значимо больше в сравнении с 1 группой ($p < 0,001$).

В ответ на снижение сердечного выброса происходит повышение постнагрузки как следствие воздействия на артериальное русло нервных, гуморальных или структурных изменений. Это может приводить к дальнейшему снижению сердечного выброса, так как повышается потребность миокарда в кислороде вследствие увеличения постнагрузки.

Благодаря универсальному характеру отрицательной обратной связи в системе регуляции кровообращения, обратно пропорциональная зависимость между артериальным давлением и активностью ВНС сохраняется в течение всего процесса развития и прогрессирования артериальной гипертензии. На ранней стадии развития АГ действие фактора риска (например, стресса по Лангу и/или избыточного гравитационного стресса вследствие сидячего образа жизни) проявляется главным образом, высоким уровнем симпатической активности при относительно небольшом повышении АД – гиперкинетическая стадия. При прогрессировании АГ дальнейшее увеличение АД пропорционально подавляет симпатическую активность, заболевание переходит в нормокинетическую стадию с низким уровнем симпатической активности, но с высоким АД. Таким образом, количественные показатели АД и СНС у пациентов с АГ должны быть обратно пропорциональны друг другу. Поскольку гипотензивный эффект - это разница между исходным и конечным АД, то он автоматически всегда прямо пропорционален исходному уровню АД. В системе с отрицательной обратной связью, как описано выше, уровень АД обратно пропорционален уровню активности СНС. Таким образом, гипотензивный эффект лечения в такой системе будет автоматически обратно пропорционален исходному уровню активности СНС. Соответственно, мы получаем новую прогностическую модель, специфичную для системы с отрицательной обратной связью между повышением АД и уровнем симпатической активности. Уровень активности СНС специфично отражает действие причинного фактора АГ, в то время как АД зависит от множества дополнительных факторов, например демографических (раса, пол, возраст), конституциональных (рост, вес), а также многих других. При одном и том же уровне повышения активности СНС результирующее повышение АД, зависящее от множества дополнительных факторов, может варьировать в значительных пределах и уровень активности СНС потенциально является более стабильным предиктором индивидуального эффекта лечения. Общую активность симпатической нервной системы можно оценить по ее влиянию на ЧСС, или точнее, на сердечный ритм с помощью анализа вариабельности ритма сердца.

Снижение параметров временного анализа variability сердечного ритма, по данным литературы, связано с гиперсимпатикотонией, наоборот - их увеличение – с усилением парасимпатических влияний на сердце.

Многочисленные исследования, которые проведены к настоящему времени, показывают значимую роль состояния вегетативной регуляции в прогнозе больных. Результаты крупного проспективного исследования UK-HEART показали, что снижение SDNN менее 100 мс сопровождается увеличением риска общей смертности в 2,4 раза, а снижение SDNN менее 50 мс – в 9,4 раза. Значимость SDNN сохранялась как при однофакторном, так и при многофакторном анализе и в сравнении с традиционными маркерами являлась лучшим предиктором неблагоприятного прогноза. Исследователи полагают, что SDNN имеет большую прогностическую ценность, чем ФВ ЛЖ, а измерение ВРС улучшает стратификацию риска у больных с хронической сердечной недостаточностью [48, 56, 65].

В нашем исследовании обнаружена статистически значимая средней силы взаимосвязь между SDNN и размером ЛП ($r=-0,496$; $p=0,026$), КДР ($r=-0,544$; $p=0,0137$), ИКСО ($r=-0,528$; $p=0,007$), иКДО ($r=-0,465$; $p=0,045$), ФУСВ ($r=0,493$; $p=0,032$), ПЖ ($r=-0,604$; $p=0,006$), ФВ ($r=0,560$; $p=0,010$), E ($r=0,622$; $p=0,031$). SDNNночь и NT-proBNP ($r=0,602$; $p=0,026$). SDNNidx и ПЖ ($r=-0,536$; $p=0,021$), МСсист ($r=-0,597$; $p=0,009$), МСдиаст ($r=-0,536$; $p=0,022$). SDNNidx и ТКИМ ОСА справа ($r=-0,622$; $p=0,017$), слева ($r=-0,567$; $p=0,034$). SDANNночь и NT-proBNP ($r=0,584$; $p=0,046$).

Значение компонент LF и HF как маркеров симпатической и парасимпатической активности хорошо изучено [56]. Активность вазомоторного центра и СНС лежит в основе LF. Физиологическое значение VLF изучено недостаточно и некоторые зарубежные авторы считают, что в его основе лежит активность симпатической нервной системы и нейрогуморальная регуляция. У пациентов 1 и 2 групп, в сравнении с пациентами группы контроля, в течение суток статистически значимо ($p<0,05$) снижены показатели частотного анализа (VLF, LF, HF).

Нами доказано, что ВРС у пациентов с АГ различного риска развития ХСН неоднородна: у пациентов 1 кластера с риском развития ХСН в 95% случаев уровень симпатической активности (SDNN) и влияние вазомоторного центра регуляции низкие (LF); у пациентов 4 кластера с риском развития ХСН в 65% случаев преобладает гиперсимпатикотония, высока активность вазомоторного центра; у пациентов 2 кластера и риском ХСН в 85% случаев снижена симпатическая активность, увеличена мощность в диапазоне очень низких частот (VLF) и ВРС может зависеть от изменений активности нейрогуморальной системы.

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 (E/A) 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 E, увеличением пика A, уменьшением соотношения E/A. 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: E ($r=-0,627$; $p<0,001$), A ($r=0,328$; $p=0,008$), E/A ($r=-0,491$; $p<0,001$); длительностью ХСН: E ($r=-0,571$; $p<0,001$), A ($r=0,230$; $p=0,045$), E/A ($r=-0,675$; $p<0,001$), а так же функциональным классом ХСН: E ($r=-0,690$; $p<0,001$), A ($r=0,488$; $p=0,008$).

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: 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/м²), 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/м²), КСО ($82,26\pm 4,39$ мл), иКСО ($38,12\pm 2,02$ мл/м²). 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/м²), КСО ($76,20\pm 2,80$ мл), иКСО ($36,53\pm 1,48$ мл/м²), 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/м²), 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/м²), КСО ($48,24\pm 0,98$ мл), иКСО ($24,63\pm 0,52$ мл/м²), 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/м²), 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/м²), КСО ($37,78\pm 4,82$ мл), иКСО ($16,19\pm 3,17$ мл/м²), 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 [295-296]: 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. Результаты нашего исследования согласуются с другими исследованиями [236, 354, 363] и с данными E. Lubien и исследования MONICA. В исследовании E. Lubien и соавт. [363] у 249 пациентов экспресс-методом определяли BNP, сопоставляли с результатами исследования трансмитрального диастолического потока, полученными в ходе ЭхоКГ. В процессе исследования пациентов разделили на две группы. В группе с подтвержденной диастолической дисфункцией ЛЖ ($n=119$) уровень BNP составил в среднем 286 ± 31 нг/мл, а в группе с сохраненной функцией ЛЖ - 33 ± 3 нг/мл. Концентрации BNP в плазме крови были существенно выше у пациентов с рестриктивным типом трансмитрального потока и выраженными клиническими симптомами. Для уровня BNP 62 нг/мл (18 нмоль/л) чувствительность составила 85%, специфичность - 83% и диагностическая точность - 84% для выявления изолированной диастолической дисфункции. Исследователи показали, что в

условиях сохраненной систолической функции левого желудочка, экспресс-метод оценки содержания BNP позволяет значительно увеличить диагностическую значимость данных ЭхоКГ в выявлении диастолической дисфункции ЛЖ. В рамках исследования MONICA проводилось определение BNP у 1678 исследуемых, которые были стратифицированы по полу и возрасту. Достоверное повышение уровней BNP наблюдалось у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ ($20,3 \pm 4,7$ нг/мл в сравнении с контрольной группой $9,6 \pm 0,5$ нг/мл), гипертрофией ЛЖ ($37,3 \pm 49,1$ нг/мл) и систолической дисфункцией ЛЖ ($76,2 \pm 23,2$ нг/мл). Результаты многофакторного анализа клинических показателей пациентов уровень BNP зависел от возраста, размера левого предсердия, ФВ и степени дисфункции ЛЖ.

Статистически значимое повышение уровня BNP у больных с ДД ЛЖ по сравнению с группой контроля ($20,3 \pm 4,7$ и $9,6 \pm 0,5$ нг/мл соответственно), а также зависимость BNP от наличия ГЛЖ, размеров ЛП, ФВ ЛЖ доказано в исследовании E. Morita [267].

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 25). Концентрическое ремоделирование ЛЖ ассоциировано со снижением пульсаторного индекса (PI) ОСА с обеих сторон, в сравнении с пациентами с другими типами ремоделирования ЛЖ ($p < 0,05$). 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 Е/А ($r = -0,363$, $p < 0,001$; $r = -0,366$, $p < 0,001$), ФВ ($r = -0,298$, $p = 0,001$; $r = -0,389$, $p < 0,001$), ФУСВ ($r = -0,394$, $p < 0,001$; $r = -0,461$, $p < 0,001$), Е/А ($r = -0,363$, $p < 0,001$; $r = -0,366$, $p < 0,001$), 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 ($r=-0,395$, $p<0,001$; $r=-0,399$, $p<0,001$), Е/А ($r=-0,398$, $p<0,001$; $r=-0,417$, $p<0,001$), МСсист ($r=0,317$, $p=0,001$; $r=0,284$, $p<0,001$) доказывают общность структурного и функционального ремоделирования артерий БЦС и миокарда и может быть использовано не только для оценки риска, но и стать целью терапевтических вмешательств [44, 308-309].

Общепринято определять наличие диастолической дисфункции левого желудочка методом эхокардиографии, при этом используется комбинированная оценка трансмитрального диастолического потока и скорости движения митрального кольца. Мы разработали способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, учитывающий возраст, длительность артериальной гипертонии, диаметр общей сонной артерии слева.

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. 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%.

Хроническая гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в становлении артериальной гипертензии и патофизиологии ХСН. РААС имеет фундаментальное значение в общей регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза за счет действия гормонов, которые регулируют тонус сосудов, и конкретно артериальное давление, путем сужения сосудов и почек, задержки натрия и воды. В настоящее время ингибиторы РААС, стали краеугольным камнем лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, но существует высокий потенциал для развития инновационных терапевтических агентов, которые лучше контролируют артериальное давление, имеют терапевтический потенциал в ХСН и совершенствуют существующие методы лечения ССЗ [370].

Повышение биологической активности из натрийуретических пептидов, через ингибирование их деградации, является одной из приоритетных стратегий настоящего времени. Натрийуретические пептиды играют ключевую роль в регуляции электролитов и водного баланса гомеостаза, уровня артериального давления с помощью диуретического, натрийуретического, сосудорасширяющего эффектов, наряду со способностью ингибировать РААС и симпатическую нервную систему. Они модулируют системное сосудистое сопротивление, ингибируя сокращение сосудистых гладкомышечных клеток посредством цГМФ-зависимых киназ. Помимо увеличения миокардиального стресса гормональные стимулы участвуют в контроле-релизе НУП. Натрийуретические пептиды обладают ангиопротективным действием и оказывают антигипертрофическое и антифибротическое действие в сердце, и эти свойства были недавно обнаружены. Существует все больше доказательств, в том числе и результаты нашего исследования, что развитию ССЗ способствует нарушение системы НУП. Гипертензия и ХСН сопровождаются недостаточностью НУП. В ходе эволюции ХСН сердце увеличивает его выработку и высвобождение НУП для того, чтобы компенсировать увеличение задержки воды. Повышенные циркулирующие

уровни пептидов 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 [246].

Знания о системе НУП позволяют их рассматривать в качестве активного игрока в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования и сердечно-сосудистом континууме от АГ к ХСН [221, 244, 286, 301, 315-316]. Эта система обеспечивает новые терапевтические возможности для ССЗ: синтетические НУП и ингибирование неприлизина.

Новый класс препаратов, который сочетает в себе действия ингибиторов НЭП и АРА- LCZ696, известный как сакубитрила/валсартан («Entresto»), согласно результатам исследования PARADIGM-HF [139], продемонстрировал эффективность в снижении смертности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ, в сравнении с иАПФ эналаприлом, что будет способствовать оптимизации управления ССЗ (замена иАПФ, а не добавление еще одного нового препарата в, и без того сложную, схему лечения ХСН).

Изучение LCZ696 в области сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка продолжается - этому посвящено исследование PARAMOUNT [347] и недавно начавшееся интересное исследование 4300 пациентов с ФВ ЛЖ >45 - Prospective Comparison of LCZ696 with ARB Global Outcome in HF with Preserved Ejection Fraction (PARAGON) [352], где препарат сравнения – валсартан, а также исследование ATMOSPHERE [117], где в рамках исследования проводят сравнение LCZ696 с прямым ингибитором ренина алискиреном.

Небольшое исследование для оценки дозовой эффективности и безопасности применения LCZ696 у больных с артериальной гипертензией в возрасте ≥ 18 лет (n=389) проведено Kario К в 2014 году [205]. Результаты исследования показали, что снижение САД, ДАД ($p < 0,0001$) и пульсового

давления ($p < 0,001$) были достоверно больше при приеме всех доз LCZ696, чем с плацебо. Данные СМАД исследуемых также подтвердили значительное снижение 24-часового, дневного и ночного амбулаторного систолического АД, диастолического АД, пульсового давления для всех доз LCZ696 по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). LCZ696 хорошо переносился, и никаких случаев отека Квинке не было.

Перспективное исследование PARAMETER (Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin receptor blocker Measuring arterial stiffness in the Elderly) study (NCT01692301) [319] изучает воздействие LCZ696 на параметры аортальной жесткости и аортальной гемодинамики у пожилых в сравнении с олмесартаном, и в настоящий момент результаты еще ожидаются.

Выводы

1. Снижение плазменного уровня NT-proBNP у пациентов с изолированным течением артериальной гипертонии ассоциировано с повышением ее степени и риском ССО: NT-proBNP обратно взаимосвязан со степенью артериальной гипертонии ($r=-0,624$; $p=0,023$). Снижение уровня NT-proBNP у пациентов с АГ ниже 3,85 фмоль/мл (cut off) ассоциировано с повышением степени артериальной гипертонии. 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 гипертонией 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: $МС_{диаст} = - 66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП \text{ САД} - 3,34 \times СИ \text{ САД} - 0,15 \times NT\text{-}proBNP$, где $- 66,58$ – константа математических расчетов; ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ИП САД – индекс площади систолического артериального давления, мм рт. ст.×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 МСсист/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: $\text{ФУСВ, \%} = 17,6 - 0,295 \times \text{АГ (годы)}$, $r^2 = 0,21$; $r = -0,45$, $p < 0,001$. 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: $МС_{диаст} = - 66,58 + 3,45 \times ДАД - 0,24 \times ИП\ САД - 3,34 \times СИ\ САД - 0,15 \times NT-proBNP$, 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; 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 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:

1. Генетическое типирование. Представляется перспективным 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.

2. Нейрогуморальная регуляция. Регуляция экспрессии гена BNP может осуществляться также под действием нейрогормонов. Роль ИЛ-1 β , эндотелина-I, ангиотензина-II и агонистов адренергических рецепторов в регуляции экспрессии гена BNP и становлении АГ и ХСН требует дальнейшего изучения.

3. Нарушение процессинга BNP. Предположение, о том, что в крови больных ХСН присутствуют непроцессированные молекулы proBNP в концентрации, превышающей концентрацию физиологически активных молекул BNP также является перспективным. Факторы, препятствующие расщеплению молекул proBNP, до сих пор неизвестны, однако нарушение процессинга proBNP у больных АГ и ХСН может быть одной из причин развития заболевания. Невозможно исключать, что в некоторых случаях низкий уровень концентрации BNP, необходимого для обеспечения компенсаторной функции, связан с неполным процессингом proBNP. Таким образом, исследование молекулярных механизмов регуляции процессинга proBNP и их взаимосвязь с ремоделированием миокарда может иметь большое теоретическое и практическое значение.

4. Изучение тканеспецифичности НУП. Тканеспецифичностью обладает экспрессия рецепторов натрийуретических пептидов. Все это обуславливает специфическое воздействие BNP на разные ткани человеческого организма. Факт содержания довольно большого количества матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в других органах помимо сердца человека позволяет предположить, что

они вносят определенный вклад в увеличение количества BNP, циркулирующего в кровотоке. Однако следует отметить, что наличие мРНК не доказывает наличие синтеза BNP этими тканями, что также требует изучения.

5. Сравнение эффективности разных групп антигипертензивных препаратов, в том числе и нового класса препаратов для лечения ХСН – сакубитрила/валсартана у пациентов с артериальной гипертонией 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

БЦС – брахиоцефальные сосуды

ВНС – вегетативная нервная система

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДС БЦС – дуплексное сканирование сосудов брахиоцефального ствола

ЗС – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВ – индекс времени

ИИ – индекс измерений

иКДР – индексированный конечный диастолический размер левого желудочка

иКСР – индексированный конечный систолический размер левого желудочка

ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка

ИО – индекс объема

ИОТ – индекс относительной толщины левого желудочка

ИП – индекс площади

КДД – конечно-диастолическое давление

КДО – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО – конечный систолический объем левого желудочка

КДД – конечно-диастолическое давление

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР – конечный систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МС – миокардиальный стресс

НУП – натрийуретические пептиды

ОАП - общая артериальная податливость

ОПС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОСА – общая сонная артерия

ПАД – пульсовое артериальное давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКО – Российское кардиологическое общество

САД – систолическое артериальное давление

СИ – суточный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ФУСВ – фракция укорочения средних волокон миокарда

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СФВ - сохраненная фракция выброса

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

ESC – европейское кардиологическое общество

NT-proBNP – промозговой натрийуретический пептид

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агеев, Ф.Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) [Текст] / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 79, № 5. – С. 297–299.
2. Адзериho, И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии [Текст] / И.Э. Адзериho // Медицинские вести. – 2010. – № 10. – С. 24–30.
3. Андреев, Д.А. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях [Текст] / Д.А. Андреев, П.Н. Батищев // Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2004. – № 3. – С. 146–155.
4. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ [Текст] / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(4). – С. 4–14.
5. Арутюнов, Г.П. Взаимосвязь между натрийурезом, показателями центральной гемодинамики и плазменной концентрацией ангиотензина II [Текст] / Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2013. – № 6. – С. 24–28.
6. Багаева, З.В. Клинико-анамнестические, гемодинамические и нейрогуморальные аспекты ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.В. Багаева. – СПб., 2011. – 22 с.
7. Балахонова, Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки [Текст] / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAce-Ultrasound. – 2010. – № 21. – С.57–63.

8. Баллезюк, М.Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии [Текст] / М.Ф. Баллезюк, Т.Н. Гриненко, И.М. Кветной // Клиническая медицина. – 2005. – № 11. – С. 4–12.
9. Беленков, Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – Т.48, №2.-С.6-16.
10. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
11. Взаимосвязь структурно-функционального состояния сердца и уровня мозгового натрийуретического пептида у больных АГ [Текст] / Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 2012. – №5. – С. 20–24.
12. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6(3). – 306–310.
13. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения [Текст] / П.В. Крикунов, Ю.А. Васок, М.В. Копелева [и др.] // Сердце. – 2008. – Т. 7, №6. – С. 324–334.
14. Глезер, М.Г. Пульсовое АД: почему это так важно? [Текст] / М.Г. Глезер. – М.: Медиком, 2013. – 16 с.
15. Горбунов, В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления [Текст] / В.М. Горбунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 810–818.
16. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма и плазменный уровень натрийуретических пептидов у пациентов с артериальной гипертонией и различными типами диастолической дисфункции левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – №5/6. – С. 107–112.

17. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2012. – Т. 27, № 3. – С. 53–56.
18. 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 // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 60–61.
19. 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.
20. 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 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6(1). – С.105–106.
21. 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.
22. 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.

23. Губарева, И.В. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и их взаимосвязь с показателями эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления у больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – Т. 26, № 1. – С. 28–33.
24. Губарева, И.В. Способ диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертонией [Текст] / И.В. Губарева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5/4. – С. 1266–1268.
25. Губарева, И.В. Циркадные изменения variability сердечного ритма больных с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №9(101). – С. 11–15.
26. Дзяк, Г.В. Новые возможности в оценке структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни [Текст] / Г.В. Дзяк, М.Ю. Колесник // Здоров'я України. – 2013. – Тем. номер. – С. 24–25.
27. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические демографические и генетические детерминанты [Текст] / Е.В. Шляхто, Е.И. Шварц, Ю.Б. Нефёдова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2003. - №4. – С. 187-189.
28. Драпкина, О.М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них [Текст] / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, №5. – С. 310–316.
29. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / О.М. Драпкина, М.В. Фадеева // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 224–231.
30. Елисеев, О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний [Текст] / О.М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 9. – С. 40–45.

31. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, И.И. Копченев [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 43–48.
32. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика [Текст]: учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2006. – 432 с.
33. Иванов, А.П. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией [Текст] / А.П. Иванов, И.А. Выжимов // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 38–42.
34. Инновационные технологии в проблеме артериальной гипертонии [Текст] / Н.Н. Крюков, П.И. Романчук, А.А. Рогачев [и др.]. – Самара: ГОУВПО «СамГМУ», «ИПК «Содружество»», 2007. – 764 с.
35. 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. – Т. 21, № 4. – С. 378–385.
36. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – № 12(2). – С. 63–69.
37. Казидаева, Е.Н. Взаимосвязь показателей полифункционального мониторинга у молодых людей с прегипертензией или мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный суточный профиль артериального давления [Текст] / Е.Н. Казидаева, Ю.Л. Веневцева // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 44–50.
38. Капнадзе, Л.Г. Особенности и прогностическая значимость показателей суточного профиля артериального давления у больных легкой и умеренной сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка [Текст]: дис. ... к-та мед. наук / Л.Г. Капнадзе. – М., 2014. – 166 с.

39. Кастанян, А.А. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке [Текст] / А.А. Кастанян, Н.Ю. Неласов // Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6(56). – С.304–314.
40. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
41. Конради, А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.О. Конради. – СПб., 2003. – 31 с.
42. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст]: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
43. Кошелева, Н.А. Факторы риска развития сердечно–сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на артериальную жесткость [Текст] / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – № 3. – С. 136–141.
44. Крюков, Н.Н. Дуплексное сканирование брахиоцефального ствола больных артериальной гипертензией с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Известия Самарского научного центра РАН. – 2011. – Т. 13, № 1/7. – С. 1717–1720.
45. Крюков, Н.Н. Справочник терапевта [Текст] / Н.Н. Крюков, М.А. Качковский. – М., 2011. – 234 с.
46. Лапшина, Л.А. Роль альдостерона в процессе ремоделирования миокарда [Текст] / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, Е.А. Лепеева // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 90–95.
47. Левое предсердие в свете современных представлений о патогенезе гипертонической болезни [Текст] / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховский, М.П. Зобнина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 18–26.
48. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование [Текст] / Л.М. Макаров. – 3-е изд. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 340 с.

49. Мареев, В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН [Текст] / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная недостаточность. – 2006. - №7(4). – С.164-171.
50. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца [Текст] / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т. 3. – С. 31–38.
51. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности [Текст] / М.А. Бугримова, Н.М. Савина, О.С. Ваниева [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 51–57.
52. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е.А. Суркова, Ю.В. Щукин, Е.А. Медведева [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2016. -№8. – С. 86-91.
53. Мониторинг мероприятий по профилактике и лечению артериальной гипертонии и ее осложнений [Текст] / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, М.М. Балыгин [и др.] // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2011. – № 6. – С.7–11.
54. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью [Текст] / А.У. Костоева, Н.А. Мазур, Л.В. Сбродова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 12. – С.22–26.
55. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – № 14(7). – С. 379–472.
56. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2(106). – С. 6–71.

57. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у больных с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов [и др.] // Тер. архив. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 53–57.
58. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки [Текст] / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–14.
59. Овчинников, А.Г. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке [Текст] / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. – № 10(4). – С.221–236.
60. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина. – М., 2012. – 211 с.
61. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / С.А. Болдуева, А.В. Шабров, Т.Я. Бурак [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 8. – С. 39–45.
62. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда в зависимости от этиологической причины хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е.Б. Клестер, Л.А. Плинокосова, В.Г. Лычев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 6. – С.355–360.
63. Особенности суточного профиля артериального давления при различных нарушениях ритма сердца у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Н.Е. Карпунина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2. – С. 39–42.
64. Особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / Р.А. Либис, А.Г. Душина, Е.А. Олейник // Журнал Артериальная гипертензия. – 2013. – № 19(6). – С.513–519.

65. Оценка адаптационного резерва вегетативной регуляции сердца на основе динамических показателей variability сердечного ритма [Текст] / А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, О.М. Посненкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С.179.
66. Оценка показателей гемодинамики у больных артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка [Текст] / Ю.Э. Терегулов, С.Д. Маянская, З.К. Латипова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 6(82). – С. 88–94.
67. Павлова, О.С. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при различных типах ремоделирования левого желудочка [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Павлова. – Минск, 2005. – 23 с.
68. Подзолков, В.И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии [Текст] / В.И. Подзолков, В.А. Булатов // РМЖ. – 2008. – № 16(11). – С. 1517–1523.
69. Правительство РФ. Постановление от 17.07.01 № 540 «О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [Электронный ресурс] // Гарант.РУ: информационно-правовой портал [сайт]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=87685>. – Загл. с экрана (дата обращения 14.02.15).
70. Прогностическое значение диастолической дисфункции при внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / С.А. Болдуева, Е.Г. Быкова, И.А. Леонова [и др.] // Кардиология. – 2011. – №8. – С. 22–27.
71. Пшеницын, А.И. Суточное мониторирование артериального давления [Текст] / А.И. Пшеницын, Н.А. Мазур. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. – 216 с.

72. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией [Текст] / А.О. Конради [и др.] // Кардиология. – 2014. – №54(10). – С. 4–12.
73. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией [Текст] / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.
74. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН [Текст] / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – № 7(3). – С. 112–115.
75. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» [Текст] / О.В. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 380 с.
76. Реестр Российских клинических исследований. ЭПОХА [Текст] / под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой, Д.Ю. Белоусова. – М., 2008. – вып.1. – 94 с.
77. Резник, Е.В. Современные обновления Европейских (ESC) рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и их сравнительный анализ с Американскими (ACC/AHA) и Российскими (ВНОК/ОССН) рекомендациями [Текст] / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – № 3. – С.149–168.
78. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95 Прил. 1). – С. 1–28.
79. Рекомендации по использованию эхокардиографии при артериальной гипертензии взрослых [Электронный ресурс] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, А.Н. Шевелек [и др.] // Практична ангіологія. – 2015. – №4(71). – С. 41–54. – Режим доступа: <http://angiology.com.ua/ru-issue-article-625#>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 17.09.16).

80. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии [Текст] / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. – Н.Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.
81. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М.: Изд. дом Видар-М, 2008. – 512 с.
82. Рябыкина, Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. – 320 с.
83. Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции [Текст] / А.А. Горбаченков, Н.В. Борзова, С.П. Ананьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5 – С. 44–52.
84. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – Информационный бюл. – 2015. – Янв., № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 23.03.2015).
85. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии [Текст]: пособие для врачей / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Е.В. Цагареишвили [и др.]. – М.: МЕДИКА, 2007. – 125с.
86. Соломахина, Н.И. Систолическая и диастолическая ХСН: взаимосвязь NT-proBNP с тяжестью клинических проявлений и нарушениями кардиогемодинамики [Текст] / Н.И. Соломахина // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. – С. 16–21.
87. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2000. – № 2. – С. 33–38.

88. Терещенко, С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? [Текст] / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, №11. – С. 73–76.
89. Турна, Э.Ю. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт [Текст] / Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова // Молодой ученый. – 2012. – № 12. – С. 562–566.
90. Фатенков, В.Н. Новый взгляд на биомеханику сердца [Текст] / В.Н. Фатенков // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 65–71.
91. Федорова, В.Н. Медицинская и биологическая физика. Курс лекций с задачами [Текст] : учеб. пособие для вузов / В.Н. Федорова, Е.В. Фаустов. – М.: ГЭОТАР–Медия, 2008. – 592 с.
92. Фенотипы артериального давления у молодых мужчин [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Р.Ю. Кобзев // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 23–28.
93. Физиология человека [Текст]. В 3 т. Т. 3 / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса; Пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – 228 с.
94. Фомин, И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации - последние 10 лет. Что дальше? [Текст] / И.В. Фомин // Журнал Сердце. – 2007. – № 6(3). – С. 1–6.
95. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации [Текст] / И.В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.] – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010. – С.7–77.
96. Хозяинова, Н.Ю. Структурно-функциональное ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертензией в зависимости от пола и возраста [Текст] / Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 3(53). – С. 20–24.

97. Хроническая сердечная недостаточность [Текст] : рук. для врачей / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 336 с.
98. Цвибель, В. Ультразвуковое исследование сосудов [Текст] / В. Цвибель, Д. Пеллерито; пер. с англ.; под ред. В.В. Митькова, Ю.М. Никитина, Л.В. Осипова. – М.: Видар-М, 2008. – 646 с.
99. Чазова, И.Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) [Текст] / И.Е. Чазов, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2009. – Т. 9(1). – С. 18–24.
100. Чазова, И.Е. Артериальная гипертония: от А.Л. Мясникова до наших дней [Текст] / И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2014. – № 12. – С. 5–9.
101. Шальнова, С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
102. Шапошник, И.И. Структурно-функциональные варианты поражения сердца при гипертонической болезни [Текст] / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов, Н.А. Эктова // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39-1. – С.152.
103. Шляхто, Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5(5). – С. 13–18.
104. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010г. [Текст] / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 9–13.
105. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста [Текст] / М.Ю. Ситникова, Т.А. Лелявина, Е.В. Шляхто [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 14, (1 Прил. 2). – С. 5–11.

106. Яблучанский, Н.И. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу [Текст] / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. – Харьков: КНУ, 2010. – 131 с.
107. Явелов, И.С. Вариабельность сердечного ритма при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста [Текст] / И.С. Явелов // Сердце. – 2006. – № 1(25). – С. 18–23.
108. A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography [Text] / S. Jeyaseelan, B.M. Goudie, S.D. Pringle [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 55–61.
109. A rapid and potent natriuretic respons to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats [Text] / A.J. De Bold, H.B. Boreinstein [et al.] // Life Sci. – 1981. – Vol. 8. – P. 89–94.
110. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study [Text] / N.I. Parikh, M.J. Pencina, T.J. Wang [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 102–110.
111. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone [Text] / N. López-Andrés, B. Martin-Fernandez, P. Rossignol [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301(6). – P. 2372–2382.
112. A single and novel natriuretic peptide is expressed in the heart and brain of the most primitive vertebrate, the hagfish (*Eptatretus burgeri*) [Text] / A. Kawakoshi, S. Hyodo, A. Yasuda [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2003. – Vol.31, № 1. – P. 209–220.
113. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly [Text] / W.S. Aronov, J.L. Fleg, C.J. Pepine [et al.] // JACC. – 2011. – Vol. 57, № 20. – P. 2037–2114.
114. Activation of an apoptotic signal transduction pathway involved in the upregulation of calpain and apoptosis-inducing factor in aldosterone-induced primary cultured cardiomyocytes [Text] / T. Xiao, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 53. – P. 364–370.

115. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology and the ESC Working Group European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society [Text] / R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi [et al.] // *Europace*. – 2015. – Sep., Vol. 17(9). – P. 1341–1353. doi: 10.1093/europace/euv015.
116. Aldosterone-specific activation of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor in vivo [Text] / S. Messaoudi, B. Gravez, A. Tarjus [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Feb., Vol. 61, Issue 2. – P. 361–367.
117. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure [Text] / J.V. John, M.D. McMurray, Henry Krum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – April. 21, Vol. 374. – P. 1521–1532. DOI: 10.1056/NEJMoa1514859.
118. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population [Text] / C. Lam, J. Burnett, L. Costello - Boerrigter [et al.] // *JACC*. – 2007. – Vol. 49(11). – P. 1193–1202.
119. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? [Text] / R.R. Van Kimmenade, J.L. Januzzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1621–1627.
120. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction [Text] / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, M.M. Redfield [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 345–353.
121. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large communitybased cohort free of heart failure [Text] / P.M. McKie, R.J. Rodeheffer, A. Cataliotti [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 874–880.
122. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study [Text] / A.H. Wu, M. Packer, A. Smith [et al.] // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 867–873.

123. Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham Heart Study [Text] / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121(4). – P. 505–511.
124. Arterial stiffness as determinant of increased amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in individuals with and without cardiovascular disease – the Rotterdam Study [Text] / J.H. Rutten, F.U. Mattace-Raso, G.C. Verwoert [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, № 10. – P. 2061–2067.
125. ASE CONSENSUS STATEMENT. Use of Carotid Ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [Text] / J.H. Stein, C.E. Korcars, R.T. Hurst [et al.] // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 93–111.
126. Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood [Text] / I. Giuliani, F. Rieunier, C. Larue [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 1054–1061.
127. Assessment and management of blood-pressure variability [Text] / G. Parati, J.E. Ochoa, C. Lombardi [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2013. – Mar., Vol.10(3). – P. 143–155.
128. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events [Text] / R. Rubinshtein, J.T. Kuvin, M. Soffler [et al.] // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31(9). – P.1142–1148.
129. Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. [Text] / M. Suzuki, K. Yamamoto, S. Watanabe [et al.] // *Am. J. Med.* – 2000. – № 108(8). – P. 627–633.
130. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure [Text] / C. Newton-Cheh, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 348–353.

131. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship [Text] / S. Ather, W. Chan, A. Chillar [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Mar., Vol. 161(3). – P. 567–573.
132. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure [Text] / C. Newton-Cheh, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 348–353. doi:[10.1038/ng.328](https://doi.org/10.1038/ng.328).
133. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release in human essential hypertension [Text] / H. Soualmia, I. Ayadi, S. Omar [et al.] // *Clin. Lab.* – 2009. – Vol. 55(3-4). – P. 120–127.
134. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human [Text] / J.C.Jr. Burnett, P.C. Kao, D.C. Hu [et al.] // *Science.* – 1986. – Mar.7, Vol. 231(4742). – P. 1145–1147.
135. Atrial natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats and their vasorelaxing actions in vitro [Text] / C.M. Wei, C.H. Kim, V.M. Miller [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 903–907.
136. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial [Text] / M.T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri [et al.] ; for the GISSI-HF Investigators // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1410.
137. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability [Text] / K. Kohara, W. Nishida, M. Maguchi [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26, № 5. – P. 808–814.
138. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease [Text] / J. De Lemos, D.K. McGuire, M.H. Drazner [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 316–322.
139. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [Text] / J.J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16. – P. 817–825.

140. Benefits of BNP plasma levels for optimizing therapy: the systolic heart failure treatment supported by BNP multicenter randomized trial (STABS-BNP) [Text] / P. Jourdain, F. Funck, P. Gueffet [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49(16). – P. 1733–1739.
141. Biphasic time course of the changes in aldosterone biosynthesis under high-salt conditions in Dahl salt-sensitive rats [Text] / S. Morizane, F. Mitani, K. Ozawa [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1194–1203.
142. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure [Text] / A.H. Wu, A. Smith, S. Wiecek [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 628–631.
143. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction [Text] / K. Bishu, A. Deswal, H.H. Chen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 164(5). – P. 763–770.
144. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study [Text] / K.B. James, R.W. Troughton, J. Feldschuh [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 984.
145. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure [Text] / B.A. Borlaug, D.A. Kass // *Heart Fail. Clin.* – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 23–36.
146. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension [Text] / P. Bettencourt [et al.] // *J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 69, № 2. – P. 167–177.
147. Brain natriuretic peptide as cardiac hormone in essential hypertension [Text] / M. Kohno, T. Horio, K. Yokokawa [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – № 92(1). – P. 29–34.
148. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats [Text] / J. Magga, M. Marttila, P. Mantymaa [et al.] // *Endocrinology.* – 1994. – Vol. 134. – P. 2505–2515.
149. Braunschweig, F. What are the costs of heart failure? [Text] / F. Braunschweig, M.R. Cowie, A. Auricchio // *Europace.* – 2011. – May, Vol.13 (Suppl. 2). – P. ii13–ii17.

150. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure [Text] / E. Braunwald // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
151. Brutsaert, D. Diastolic heart failure: a myth [Text] / D. Brutsaert, G. Keulenaer // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2006. – May., Vol. 21(3). – P. 240–248.
152. B-type natriuretic peptide and arterial stiffness in healthy Japanese men [Text] / M. Yambe, H. Tomiyama, Y. Koji [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 443–447.
153. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [Text] / D.J. van Veldhuisen, G.C. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 14. – P. 1498–1506.
154. B-Type Natriuretic Peptide Deletion Leads to Progressive Hypertension, Associated Organ Damage, and Reduced Survival: Novel Model for Human Hypertension [Text] / Sara J. Holditch, Claire A. Schreiber, Ryan Nini [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Jul., Vol. 11, № 66(1). – P. 199–210.
155. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor beta in primary human cardiac fibroblasts: Fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation [Text] / A.M. Kapoun, F. Liang, G. O'Young [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94(4). – P.453–461.
156. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure [Text] / Y. Iwanaga, I. Nishi, S. Furuiichi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47(4). – P. 742–748.
157. Cardarelli, R. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians [Text] / R. Cardarelli, T.G. Lumicao // *The J. of the Am. Board of Fam Pract.* – 2003. – Vol. 16. – P. 327–333.
158. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management [Text] / N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2012. – Jun., Vol. 2(2). – P. 147–164.

159. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications [Text] / A. Clerico, F.A. Recchia, C. Passino [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. H17–H29.
160. Cardiac structure and ventricular–vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota [Text] / C.S. Lam, V.L. Roger, R.J. Rodeheffer [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 15. – P. 1982–1990.
161. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update [Text] / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P. 3028–3034.
162. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers [Text] / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1056–1064.
163. Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function [Text] / G. Cioffi, L. Tarantini, C. Stefenelli [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 608–615.
164. Characterization of the snake venom ligand [125I]-DNP binding to natriuretic peptide receptor-A in human artery and potent DNP mediated vasodilatation [Text] / G. Singh, J.J. Maguire, R.E. Kuc [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol.149. – P. 838–844.
165. Chen, H.H. Natriuretic peptide receptors and neutral endopeptidase in mediating the renal actions of a new therapeutic synthetic natriuretic peptide dendroaspis natriuretic peptide [Text] / H.H. Chen, J.G. Lainchbury, J.C.Jr. Burnett // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1186–1191.
166. Chowdhury, P. The appropriate use of biomarkers in heart failure [Text] / P. Chowdhury, R. Choudhary, A. Maisel // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol.96(5). – P. 901–913.

167. Clerico, A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications [Text] / A. Clerico, F.A. Recchia, C. Passino // *Am. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 17–29.
168. Clerico, A. Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides: A Review [Text] / A. Clerico, M. Emdin // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 33–50.
169. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology [Text] / M.J. Roman, T.Z. Naqvi, J.M. Gardin [et al.] // *J. of the Am. Society of Echocardiography.* – 2006. – Vol. 19, № 8. – P. 943–954
170. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure [Text] / J.C. Kelder, M.J. Cramer, W.M. Verweij [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17(9). – P.729–734.
171. Cloning and characterisation of natriuretic peptides from the venom glands of Australian elapids [Text] / L. St. Pierre, S. Flight, P.P. Masci [et al.] // *Biochimie.* – 2006. – Vol. 88. – P. 1923–1931.
172. Collins, S.P. Use of Nt-proBNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice [Text] / S.P. Collins // *Emergency Medicine Cardiac research and education group.* – 2005. – Vol. 6. – P. 11–22.
173. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure [Text] / W.L. Miller, M.A. Phelps, C.M. Wood [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – May, Vol. 4(3). – P. 355–360.

174. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro- α -renomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure [Text] / A. Gegenhuber, J. Struck, B. Dieplinger [et al.] // *Card. Fail.* – 2007. – Vol.13. – P. 42–49.
175. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study [Text] / S. Blankenberg, M.J. McQueen, M. Smieja [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 201–208.
176. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure [Text] / S. Masson, T. Vago, G. Baldi [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40. – P.761–763.
177. Comparison of Atrial natriuretic peptide, B-Type natriuretic peptide, and N-Terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction [Text] / N. Davidson, A. Abdelwahab, J.K. Naas [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 828–831.
178. Comparison of secretion patterns between A-type and B-type Brain natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction [Text] / H. Sumida, Y. Hirofumi, Y. Michihiro [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P.1105–1110.
179. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [Text] / B.A. Borlaug, C.S. Lam, V.L. Roger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 410–441.
180. Correlation of 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate Variability to Renal Function Parameters in Hypertensive Patients. The Effect of Smoking [Electronic resource] / C.I. Liakos, E.A. Karpanou, M.I. Markou [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2015. – Aug. 3. – Access mode : <http://onlinelibrary.wiley.com>, Free. – (date of access 14.01.2015).

181. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea [Text] / C. Mueller, K. Laule-Kilian, C. Schindler [et al.] // Arch Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1081–1087.
182. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain [Text] / T. Sudoh, N. Minamino, K. Kangawa [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1990. – № 168. – P. 863–870.
183. Cuspidi, C. Improving cardiovascular risk stratification in essential hypertensive patients by indexing left ventricular mass to height (2.7) [Text] / C. Cuspidi // Hypertension. – 2009. – Vol. 27, № 12. – P. 2465–2471.
184. Dahlen, J.R. B-Type Natriuretic Peptide: Biochemistry and Measurement [Text] / J.R. Dahlen // Cardiac Markers / Ed. by A.Wu. – Totowa; New Jersey, 2003. – Chapt. 23. – P. 369–377.
185. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications [Text] / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 34–42.
186. De Keulenaer, G.W. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? [Text] / G.W. De Keulenaer, D.L. Brutsaert // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 49(4). – P. 275–283.
187. Dendroaspis natriuretic peptide binds to the natriuretic peptide clearance receptor [Text] / D.G. Johns, Z. Ao, B.J. Heidrich [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 358. – P. 145–149.
188. Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins [Text] / P.J. M. Best, J.C. Burnett, S.H. Wilson [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55. – P. 375–384.
189. Desai, A. Heart failure with preserved ejection fraction: hypertension, diabetes, obesity/sleep apnea and hypertrophic and infiltrative cardiomyopathy [Text] / A. Desai, J.C. Fang // Heart Fail. Clin. – 2008. – Vol.4, № 1. – P. 87–97.
190. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure [Text] / E.E. Niederkofler, U.A. Kiernan, J. O'Rear [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2008. – Nov., Vol. 1(4). – P.258–264.

191. Devereux, R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis [Text] / R.B. Devereux // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 885–887.
192. Devereux, R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method [Text] / R.B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55, № 4. – P. 613–618.
193. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides [Text] / L.L. Nig, S. Geeranavar, S.C. Jennings [et al.] // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 129–133.
194. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population [Text] / B.A. Groenning, I. Raymond, P.R. Hildebrandt [et al.] // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 297–303.
195. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure [Text] / F. Gustafsson, F. Steensgaard-Hansen, J. Badskjaer [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11 (5 Suppl.). – P.S15–S20.
196. Do laboratories follow heart failure recommendations and guidelines and did we improve? The CARdiac MArker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) [Text] / A. Hammerer-Lercher, P. Collinson, M.P. van Dieijen-Visser [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51. – P. 1–6.
197. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known [Text] / D. DuBois, E.F. DuBois // *Arch. Int. Med.* – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
198. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement [Text] / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1244–1263.
199. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.

200. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony [Text] / F.M. Fruhwald, A. Fahrleitner-Pammer, R. Berger [et al.] // *Eur. Heart.* – 2007. – Vol. 28. – P.1592–1597.
201. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography / N. Aspromonte, M. Feola, A. Scardovi, C. Coletta [et al.] // *J. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol.7. – P. 406–411.
202. Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure [Text] / M. Bohm, J. Pogue, I. Kindermann [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Mar., Vol. 16(3). – P. 325–333.
203. Effectiveness of public report cards for improving the quality of cardiac care: The EFFECT Study: A Randomized Trial [Text] / J.V. Tu, L.R. Donovan, D.S. Lee [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 2330–2337.
204. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial [Text] / V. Mitrovic, H. Luss, K. Nitsche [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 1239.
205. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / K. Kario, N. Sun, F.T. Chiang [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Apr., Vol. 63(4). – P. 698–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
206. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration [Text] / T. Suzuki, D. Hayashi, T. Yamazaki [et al.] // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol.136. – P. 362–363.
207. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction [Text] / S. Talwar, I.B. Squire, P.F. Downie [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2000. – Vol. 99. – P. 83–88.

208. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(8). – P. 803–869.
209. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases [Text] // *Eur. Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2851–2906.
210. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // *Eur. Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.
211. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [Text] / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
212. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population [Text] / A. Luchner, J.C. Burnett, M. Jougasaki [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1121–1128.
213. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide [Text] / F. Liang, J. O'Rear, U. Schellenberger [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1071–1073.
214. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association [Text] / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – May., Vol. 6(3). – P. 606–619.
215. Functional and structural characterization of a novel member of the natriuretic family of peptides from the venom of *Pseudocerastes persicus* [Text] / M. Amininasab, M.M. Elmi, N. Endlich [et al.] // *FEBS Lett.* – 2004. – Vol. 557, № 1/3. – P. 104–108.

216. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function [Text] / F.A. Masoudi, E.P. Havranek, G. Smith [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 217–223.
217. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk international Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies [Text] / G.B. Ehret, P.B. Munroe, K.M. Rice [et al.] // *Nature.* – 2011. – Sep. 11, Vol. 478(7367). – P. 103–109.
218. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels [Text] / D.E. Lanfear, J.M. Stolker, S. Marsh [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21. – P. 55–62.
219. Genetic variation in the natriuretic peptide system, circulating natriuretic peptide levels, and blood pressure: an ambulatory blood pressure study [Text] / J.L. Jeppesen, S.J. Nielsen, C. Torp-Pedersen [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1095–1000. doi: [10.1038/ajh.2012.96](https://doi.org/10.1038/ajh.2012.96).
220. Goetze, J.P. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides. *Results Probl Cell Differ.* – 2010. – Vol. 50. – P. 97–120.
221. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure [Text] / V. Mitrovic, P.M. Seferovic, D. Simeunovic [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2823–2832.
222. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP [Text] / C. Hall // *Eur. J. of Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 257–260.
223. Hart, E.C.J. Sympathetic Neural Regulation of Blood Pressure: Influences of Sex and Aging [Text] / E.C.J. Hart, N. Charkoudian // *Physiology.* – 2014. – Jan., № 29. – P. 18–25.
224. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease [Text] / T. Mueller, A. Gegenhuber, W. Poelz [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 341. – P.41–48.

225. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: international society for holter and noninvasive electrophysiology consensus [Text] / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1353–1365.
226. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels [Text] / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 13–16.
227. Higher Serum Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Associate with Prevalent Hypertension whereas Lower Associate with Incident Hypertension [Electronic resource] / Ekim Seven, Lise L.N. Husemoen, Hans Ibsen // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 6, № 10(2). – e0117864. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117864>. – Title screen. (date of access 14.08.16).
228. Hogg, K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis [Text] / K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 3. – P.317–327.
229. How to diagnose diastolic heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [Text] / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28(20). – P. 2539–2550.
230. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP [Text] / F. Macheret, D. Heublein, L.C. Costello-Boerrigter [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Oct. 16, Vol. 60(16). – P. 1558–1565.
231. Human plasma DNP level after severe brain injury [Text] / Y.L. Gao, H.N. Xin, Y. Feng [et al.] // *Chin. J. Traumatol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 223–227.
232. Imaging biomarkers of cardiovascular disease [Text] / J. Wang, N. Balu, G. Canton [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – Vol. 32(3). – P. 502–515.

233. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) [Text] / E. Gerds, D. Cramariuc, G. de Simone [et al.] // *Eur. J. of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 9. – P.809–815.
234. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage [Text] / M. Bombelli, R. Facchetti, R. Sega [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 1029–1035. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175125](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175125).
235. Increased cardiac performance in mild hypertension: left ventricular mechanics [Text] / E.M. Lutas, R.B. Devereux, G. Reis [et al.] // *Hypertension*. – 1985. – Vol. 7. – P. 979.
236. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure [Text] / H. Dokainish, W. Zoghbi, N. Lakkis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1223–1226.
237. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure [Text] / D.J. Lok, I.T. Klip, S.I. Lok [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Sep. 15, Vol. 112(6). – P.831–837.
238. Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department [Text] / T. Chung, A. Sindone, F. Foo [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 949–955.
239. Januzzi, J.L. An International Consensus Statement Regarding Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing: The International NT-proBNP Consensus Panel [Text] / J.L. Januzzi, A.M. Richards // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. S369–S377.
240. Januzzi, J.L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure, Cleveland [Text] / J.L. Januzzi // *Clin. J. Med.* – 2006. – Vol. 73. – P. 149–157.

241. Joffy, S. Natriuretic peptides in ESRD [Text] / S. Joffy, M.H. Rosner // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Jul., Vol. 46(1). – P. 1–10.
242. Kario, K. Clinician's manual on early morning risk management in hypertension [Text] / K. Kario. – UK, L. : Science Press, 2004. – 68 p.
243. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [Text] / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds // *Lancet.* – 2005. – Vol.365. – P. 217–223.
244. Kimmenade, van R.R. Emerging biomarkers in heart failure [Text] / R.R. van Kimmenade, Jr. Januzzi // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 127–138.
245. Kishimoto, I. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy [Text] / I. Kishimoto, K. Rossi, D.L. Garbers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 2703–2706.
246. Kobalava, Z. SP 04-1 the role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases [Electronic resource] / Z. Kobalava // *Journal of hypertension.* – 2016. – Sep., Vol. 34, Suppl. 1. – ISH 2016 Abstract Book: e377. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754186>. – Title screen. (date of access 14.07.16).
247. Komajda, M. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma [Text] / M. Komajda, C.S. Lam // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, №16. – P. 1022–1032.
248. Komamura, K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure [Electronic resource] / K. Komamura // *Cardiol. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 2013. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891535/>, Free. – (date of access 19.01.2015).
249. Kragelund, C. Biology of the natriuretic peptides [Text] / C. Kragelund, T. Omland // *Cardiovascular Biomarkers* / D. Morrow. – Toyowa: Humana Press, 2006. – Chapt. 21. – P. 345–370.

250. Kuhn, M. Molecular physiology of natriuretic peptide signaling [Text] / M. Kuhn // *Basic. Res. Cardiology.* – 2004. – Vol. 99. – P. 77–78.
251. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy [Text] / P. Belluardo, A. Cataliotti, L. Bonaiuto [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. H1529–H1535.
252. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the strong heart study [Text] / J.R. Kizer, J.N. Bella, V. Palmieri [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P.412–418.
253. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study [Text] / H. Kouzu, S. Yuda, A. Muranaka [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 192–199.
254. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study [Text] / C. Asferg, R. Møgelvang, A. Flyvbjerg [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P. 327–333. doi: [10.1038/ajh.2009.244](https://doi.org/10.1038/ajh.2009.244).
255. Levin, E.R. Natriuretic Peptides [Text] / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
256. Liu, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem [Text] / L. Liu, H.J. Eisen // *Cardiol. Clin.* – 2014. – Feb., Vol. 32(1). – P. 1–8.
257. Intra-individual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure [Text] / J.P. Araujo, A. Azevedo, P. Lourenco [et al.] // *Am. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1248–1250.
258. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients [Text] / M. Schou, F. Gustafsson, A. Kjaer [et al.] // *Eur. Heart.* – 2007. – Vol. 28. – P. 177–182.
259. Low pulse pressure as a predictor of death in patients with mild to advanced heart failure [Text] / T. Yildiran, M. Koc, A. Bozkurt [et al.] // *Tex. Heart Inst. J.* – 2010. – Vol. 37(3). – P. 284–290.

260. Maack T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides [Text] / T. Maack // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 50(2). – P. 198–207.
261. Maldonado, J. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de DIstensibilidade VAscular) project [Text] / J. Maldonado, T. Pereira, J. Polonia // Journal of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 54(3). – P. 911.
262. Masked hypertension: a systematic review [Text] / G. Bobrie, P. Clerson, J. Nard [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1715–1725.
263. Measurement of the myocardial performance index in ambulatory patients with heart failure: correlation with other clinical and echocardiographic parameters and independent prognostic value [Text] / E. Vizzardi, E. Chiari, P. Faggiano [et al.] // Echocardiography. – 2010. – Feb., Vol. 27(2). – P. 123–129.
264. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease [Text] / J. Diez, A. Gonzalez, B. Lopez [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 2, № 4. – P.209–216.
265. Meyer, M. Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications [Text] / M. Meyer, R. Richter, W.G. Forssmann // Eur. J. Med. Res. – 1998. – Vol. 3. – P.103–110.
266. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides [Text] / M. Ala-Kopsala, J. Magga, K. Peuhkurinen [et al.] // Clin. Chem. – 2004. – №50. – P. 1576–1588.
267. Morita, E. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction [Text] / E. Morita, H. Yasue, M. Yoshimura // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 82–91.
268. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure [Text] / A. Mosterd, A.W. Hoes // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137–1146.
269. Motiwala, S.R. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure [Text] / S.R. Motiwala, J.L.Jr. Januzzi // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 93(1). – P. 57–67.

270. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay [Text] / K.T. Yeo, A.H. Wu, F.S. Apple [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 338. – P. 107–115.
271. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community [Text] / R.S. Velagaleti, P. Gona, M.G. Larson [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Oct. 26, Vol. 122(17). – P. 1700–1706.
272. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure [Text] / L.L. Ng, B. Pathik, I.W. Loke [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P.94–101.
273. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with diastolic and systolic heart failure [Text] / S. Watanabe, J. Shite, H. Takaoka [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(7). – P. 832–838.
274. Namsolleck, P. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases [Text] / P. Namsolleck, T. Unger // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2014. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. i62–i68.
275. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure [Text] / W.H. Tang, G.S. Francis, D.A. Morrow [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Jul., Vol. 31, № 116(5). – P. e99–e109.
276. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics / S. Mangiafico, L.C. Costello-Boerrigter, I.A. Andersen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34(12). – P. 886–893. doi:10.1093/eurheartj/ehs262.
277. Nguyen Dinh Cat, A. Extrarenal effects of aldosterone [Text] / A. Nguyen Dinh Cat, F. Jaisser // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – Vol. 21, Is.2. – P. 147–156.
278. Noninvasive determination of left ventricular endsystolic stress: validation of the method and initial application [Text] / N. Reichel, J. Wilson, L.M. Sutton [et al.] // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 99.

279. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value [Text] / R. Maestri, G.D. Pinna, A. Accardo [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 425–433.
280. Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart: downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure [Text] / G. Singh, R.E. Kuc, J.J. Maguire [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 183–190.
281. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis [Text] / P. Hildebrandt [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 313–317.
282. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states [Text] / M. Schultz, J. Faber, C. Kistorp [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2004. – Vol. 60. – P. 54–59.
283. NT-proBNB: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function [Text] / M. Bay, V. Kirk, J. Parner [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 150–154.
284. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases [Text] / V. Panagopoulou, S. Deftereos, C. Kossyvakis [et al.] // *Curr. Top Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13(2). – P. 82–94.
285. Ogedegbe, G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects [Text] / G. Ogedegbe // *Blood Press Monit.* – 2010. – Apr., № 15(2). – P. 90–92.
286. Oparil, S. New approaches in the treatment of hypertension [Text] / S. Oparil, R.E. Schmieder // *Circ. Res.* – 2015. – Mar. 13, Vol. 116(6). – P.1074–1095. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303603.
287. Opie, L. Controversies in ventricular remodelling [Text] / L. Opie, P. Commerford // *Controvers. Cardiol.* – 2006. – Vol. 367. – P. 33–44.
288. Ouzounian, M. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies [Text] / M. Ouzounian, D.S. Lee, P.P. Liu // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. 375–386.

289. Overweight, adipocytokines and hypertension-a prospective population-based study [Text] / E. Seven, L.L.N. Husemoen, K. Wachtell [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1488–1494. doi:[10.1097/HJH.000000000000207](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000207).
290. Owan, T.E. Epidemiology of diastolic heart failure [Text] / T.E. Owan, M.M. Redfield // *Progress Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 47, № 5. – P. 320–332.
291. Panupong Jiamsripong Three methods for evaluation of left atrial volume [Text] / Panupong Jiamsripong, Tadaaki Honda // *Eur. J. of Echocardiography.* – 2008. – Vol. 9. – P. 351–355.
292. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights [Text] / R.J. Johnson, D.I. Feig, T. Nakagawa [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 381–391.
293. Patogenesis of essential hypertension - a half of the century perspective [Text] / W. Januszewicz, M. Kabat, A. Prejbisz [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2014. – Vol. 36, № 211. – P. 7–10.
294. Patten, R.D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling [Text] / R.D. Patten // *Congestive heart failure* / J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128–146.
295. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [Text] / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
296. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure [Text] / W.H. Gaasch, D.E. Delorey, M.G. St John Sutton [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Aug. 15, Vol. 102(4). – P. 459–462.
297. Paulus, W.J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [Text] / W.J. Paulus, J.E. Sanderson // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2539–2550.
298. Physiological myocardial hypertrophy: how and why? [Text] / D. Catalucci, M.V. Latronico, O. Ellingsen [et al.] // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P.312–324.

299. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study [Text] / A. Tomaschitz, S. Pilz, E. Ritz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol.31. – P. 1237–1247.
300. Plasma BNP as an indicator for angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction [Text] / J.G. Morwani, H. McAlfine, N. Kennedy [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1109–1113.
301. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study [Text] / P. Jourdain, G. Gondeau, F. Funck [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1733–1739.
302. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension [Text] / Wei Hu, Pang-Hu Zhou, Xiao-Bin Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – May, Vol. 9(5). – P. 1901–1908. doi: 10.3892/etm.2015.2345.
303. Plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertension patients are related to left ventricular remodeling patterns [Text] / G. Sarasso, L. Airodli, E. Frongia [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 619.
304. Poge, U. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in coronary heart disease [Text] / U. Poge, T.M. Gerhardt, R.P. Woitas // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2025–2026.
305. Potter, L.R. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate – Dependent Signaling Functions [Text] / L.R. Potter, S. Abbey–Hosch, D.M. Dickey // *Endocrine Reviews.* – 2006. – Vol. 27. – P.47–72.
306. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement [Text] / E. Brien, R. Asmar, L. Beilin [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
307. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M.F. O'Rourke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1865–1871.

308. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [Text] / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115(4). – P. 459–467.
309. Predictors of health care use among patients with or at high risk of atherothrombotic disease: Two-year follow-up data [Text] / Z. Adimi, D. Liew, A. Gorelik [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 175, № 1. – P. 72–77. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.230.
310. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure [Text] / J.A. Schirger, D.M. Heublein, H.H. Chen [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – № 74. – P.126–130.
311. Pressure independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylcyclase A [Text] / R. Holtwick, M. van Eickels, B.V. Skryabin [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111(9). – P. 1399–1407.
312. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [Text] / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Mar., Vol. 13, № 375(9718). – P. 895–905.
313. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study [Text] / T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126(13). – P. 1596–1604.
314. Prognostic value of ventricular–arterial coupling and B–type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five–year follow–up study [Text] / F. Antonini–Canterin, R. Enache, B.A. Popescu [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 11. – P. 1239–1245.
315. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study [Text] / A. Bhardwaj, S.U. Rehman, A.A. Mohammed [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 164(5). – P. 793–799.

316. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis [Text] / J.C. Kelder, M.R. Cowie, T.A. McDonagh [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97(12). – P. 959–963.
317. Racial Differences in Circulating Natriuretic Peptide Levels: The Atherosclerosis Risk in Communities Study [Electronic resource] / D.K. Gupta, B. Claggett, Q. Wells [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4(5). – e001831. doi:10.1161/JAHA.115.001831. – Access mode: <http://jaha.ahajournals.org/content/4/5/e001831.long>. – Title screen. (date of access 02.09.16).
318. Ramachandran, V.S. Diastolic heart failure [Text] / V.S. Ramachandran // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327. – P. 1181.
319. Rationale and study design of the Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin receptor blocker MEasuring arterial sTiffness in the eldERly (PARAMETER) study [Electronic resource] / B. Williams, J.R. Cockcroft, K. Kario [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – 4:e004254. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004254. – Access mode: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/30/1967>. – Title screen. (date of access 02.09.16).
320. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide [Text] / S. Suga, K. Nakao, K. Hosoda [et al.] // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 130. – P. 229–239.
321. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography [Text] / F. Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert [et al.] // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107–133.
322. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [Text] / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Mar., Vol. 10(2). – P. 165–193.

323. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) [Text] / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Jun., Vol. 16(6). – P. 577–605.
324. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure [Text] / I. Cygankiewicz, W. Zareba, R. Vazquez [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P.1635–1640.
325. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease [Text] / P.M. Mottram, B.A. Haluska, R.S. Leano [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 12. – P. 1551–1556.
326. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study [Text] / E.R. Fox, S.K. Musani, A. Bidulescu [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1021–1027. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991943](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991943).
327. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension [Text] / T. Nishikimi, F. Yoshihara, A. Morimoto [et al.] // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28(1). – P. 22–30.
328. Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular death in an elderly male population during a 15-year follow-up [Text] / B. Sun, Y. Shao, J. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 94, №12. – P. 913–918.
329. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men [Text] / C.L. Asferg, S.J. Nielsen, U.B. Andersen [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – P.147–153. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791).
330. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population [Text] / O.W. Nielsen, T.A. McDonagh, S.D. Robb [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 113–120.

331. Richards, A.M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application [Text] / A.M. Richards // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P.899–900.
332. Risk factors of self-terminating and perpetuating ventricular tachyarrhythmias in post-infarction patients with moderately depressed left ventricular function, a CARISMA subanalysis [Text] / J.S. Perkiomaki, P.B. Thomsen, A.M. Kiviniemi [et al.] // *Europace*. – 2011. – Vol. 13. – P. 1604–1611.
333. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE [Text] / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
334. Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) substudy [Text] / W.H. Tang, S.R. Steinhubl, F. Van Lente [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 36–41.
335. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35% [Text] / I. Cygankiewicz, W. Zareba, R. Vazquez [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1003–1010.
336. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) [Text] / N.R. Poulter, H. Wedel, B. Dahlof [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Sep., Vol. 10/16, № 366(9489). – P. 907–913.
337. Rothwell, P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension [Text] / P.M. Rothwell // *Lancet*. – 2010. – Mar. 13, Vol. 375(9718). – P. 938–948.
338. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction [Text] / F. Edelmann, A. Tomaschitz, R. Wachter [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 203–212.

339. Silver, M.A. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A): implications for heart failure screening programs [Text] / M.A. Silver, C. Pisano // *Congest Heart Fail.* – 2003. – Vol. 9. – P. 127–132.
340. Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Jul., Vol.33(14). – P. 1787–1847.
341. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice [Text] / A. Maisel, C. Mueller, A.J. Kirkwood [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol.10. – P. 824–839.
342. Stenehjem, A.E. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension [Text] / A.E. Stenehjem, I. Os // *Blood Press.* – 2004. – Vol.13. – P. 214–224.
343. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure [Text] / J.S. Nguyen, N.M. Lakkis, J. Bobek [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23(12). – P. 1273–1280.
344. Takeda, T. Brain natriuretic peptide in hypertension [Text] / T. Takeda, M. Kohno // *Hypertens Res.* – 1995. – Vol.16 – P. 259–266.
345. Taves, M.D. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function [Text] / M.D. Taves, C.E. Gomez-Sanchez, K.K. Soma // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Jul., Vol. 301, Is. 1. – P. 11–24.
346. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database [Text] / L. Thijs, J. Staessen, E. O'Brien [et al.] // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol. 46, № 2. – P. 106–114.

347. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [Text] / S.D. Solomon, M. Zile, B. Pieske [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Oct. 20, Vol. 380(9851). – P. 1387–1395.
348. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure [Text] / T.T. Lee, J. Chen, D.J. Cjhen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 76–83.
349. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure [Text] / A. Karabulut, A. Kaplan, C. Aslan [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 631–638.
350. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure [Text] / A. Fuat, J.J. Murphy, A.P. Hungin [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2006. – May., Vol.56(526). – P. 327–333.
351. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study [Text] / J.L. Januzzi, C.A. Camargo, A.L. Baggish [et al.] // *Am. J. Card.* – 2005. – Vol. 95. – P. 948–954.
352. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure [Text] / E. Braunwald // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65(10). – P. 1029–1041. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.033.
353. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure [Text] / M.T. Vidan, H. Bueno, Y. Wang [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 148–155.
354. The role of NT-pro-BNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements [Text] / C. Tschope, M. Kasner, D. Westermann [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol.26(21). – P. 2277–2284.
355. The signaling pathway for aldosterone-induced mitochondrial production of superoxide anion in the myocardium [Text] / M.B. Nolly, C.I. Caldiz, A.M. Yeves, [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 67. – P. 60–68.

356. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts [Text] / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1928–1936.
357. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications [Text] / G. Grassi, M. Bombelli, G. Brambilla [et al.] // *Curr. Hypertens Rep.* – 2012. – Aug., Vol. 14(4). – P. 333–338.
358. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations [Text] / R.W. Troughton, C.M. Frampton, T.G. Yandle [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1126–1130.
359. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction [Text] / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355(3). – P. 251–259.
360. Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? [Text] / N. Teodorovich, R. Krakover, Z.B. Vered [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 152–153.
361. Udelson, J.E. Heart failure with preserved ejection fraction [Text] / J.E. Udelson // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. e540–e543.
362. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state [Text] / M. Schou, F. Gustafsson, P.H. Nielsen [et al.] // *Eur. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 68–74.
363. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings [Text] / E. Lubien, A. DeMaria, P. Krishnaswamy [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 595–601.
364. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects [Text] / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // *Eur. J. Heart Failure.* – 2004. – Vol. 6(3). – P. 261–268.

365. Variability of NT-proBNP plasma and urine levels in patients with stable heart failure a 2-year follow-up study [Text] / R. Cortes, M. Rivera, A. Salvador [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P. 957–962.
366. Vasonatin peptide: a unique synthetic natriuretic and vasorelaxing peptide [Text] / C.M. Wei, C.H. Kim, V.M. Miller [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 2048–2052.
367. Vasorelaxing role of vasonatin peptide in human intramammary artery in vitro [Text] / J. Yu, M.Z. Zhu, G.Z. Wei [et al.] // *Sheng Li Xue Bao*. – 2003. – Vol. 55. – P. 187–190.
368. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure [Text] / Y. Sacata, K. Yamamoto, T. Masuyama [et al.] // *J. Hypertension*. – 2001. – № 19(10). – P. 1905–1912.
369. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure [Text] / B. Ky, B. French, A.M. Khan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Sep. 24, Vol. 62(13). – P. 1165–1172. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
370. Vesely, D.L. Discovery of new cardiovascular hormones for the treatment of congestive heart failure [Text] / D.L. Vesely // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets*. – 2007. – Vol. 7(1). – P. 47–62.
371. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine [Text] / M. Weber, C. Hamm // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 843–849.
372. Zanchetti, A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability [Text] / A. Zanchetti // *Stroke*. – 2011. – Oct., Vol. 42(10). – P. 2722–2724.

Патенты и свидетельство

1. Патент № 2356499 С1, RU, МПК А61В 8/00, А61В 8/02, А61В 8/06. Способ выявления группы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Я.П. Хамуев, В.П. Седов, А.Л. Сыркин; ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. – № 2007143714/14 ; Заявл. 28.11.2007; Оpubл. 27.05.2009, Бюл. № 15. – 12 с.
2. Патент № 2476144 С1, RU, МПК А61В5/02 (2006.01). Способ выявления группы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, Ю.В. Пархоменко; ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития РФ. – 2011148543/14 ; Заявл. 29.11.2011; Оpubл. 27.02.2013. – Бюл. № 6. – 7 с.
3. Патент № 2561296 С1, RU, МПК А61В 8/021, (2006.01). Способ определения необходимости назначения или коррекции гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией на основании оценки диастолического миокардиального стресса / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – Заявл. 27.06.2014; Оpubл. 27.08.2015. – Бюл. № 24. – 4 с.
4. Патент на изобретение № 2564087 С1, RU, МПК А61В 5/00, (2006.01). Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – Заявл. 14.08.2014; Оpubл. 27.09.2015. – Бюл. № 27. – 4 с.

5. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2014619719. Программа прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – № 2014617902; Заявл. 14.08.2014; Гос. рег. в реестре программ для ЭВМ 19.09.14.