

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Уральский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Лягаева Алла Геннадьевна

**ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ И СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У
МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕФИЦИТОМ
МАССЫ ТЕЛА**

14.01.05- кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный
руководитель –
Д.м.н., профессор
Гришина И.Ф

Екатеринбург- 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	12
1.1. Дефицит массы тела как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений	12
1.2. Сосуды как орган-мишень при артериальной гипертонии	16
1.2.1. Функция эндотелия и ее нарушение при артериальной гипертонии	24
1.3. Артериальная гипертония - фактор риска развития сосудистой патологии головного мозга	31
1.4. Ремоделирование левых отделов сердца при артериальной гипертонии	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов	52

2.2. Инструментальные методы исследования	54
2.2.1. Эхокардиографическое исследование	55
2.2.2. Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга	60
2.3. Методы статистического анализа	61

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА	63
---	-----------

3.1 Анализ показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.	63
---	----

3.2 Анализ показателей структурно- функционального состояния сосудистой стенки плечевой артерии и эндотелиальной функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.	66
---	----

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И	71
--	-----------

ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА.

4.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.	72
4.2. Анализ показателей систолической функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.	76
4.3. Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ и дефицитом массы.	81
4.4. Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АГ-артериальная гипертензия
- АР- активная релаксация
- АСЕ- американская ассоциация эхокардиографии
- ВКР - внутренний концентрический тип ремоделирования
- ВРС- вариабельность сердечного ритма
- ВР- вены Розенталя
- ВЯВ-внутренняя яремная вена
- ГМК-гладкомышечные клетки
- D- диаметр
- ДМТ- дефицит массы тела.
- КГ – контрольная группа
- КГсс- концентрическая гипертрофия сосудистой стенки
- КТ ГЛЖ- концентрический тип гипертрофии левого желудочка
- ЛЖ- левый желудочек
- МК-мозговой кровоток
- МЦР-микроциркуляторное русло
- НМК- недостаточность мозгового кровообращения
- НМТ- нормальная масса тела
- НТГ-нитроглицерин
- ПД- пульсовое давление
- ПС-прямой синус
- РГ- проба реактивной гиперемии
- ХСН- хроническая сердечная недостаточность
- ЦВР- цереброваскулярный резерв
- ЦИ- циркадный индекс
- ЭГ ГЛЖ- эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка
- ЭГсс- эксцентрическая гипертрофия сосудистой стенки
- ЭД - эндотелиальная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Борьба с болезнями сердечно-сосудистой системы является одной из основных задач здравоохранения. Важность этой проблемы определяется тенденцией к нарастанию сердечно-сосудистых заболеваний, ведущим значением в инвалидизации и смертности населения. Так, в структуре общей смертности и инвалидизации населения более 50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы, что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России [152].

Ряд исследователей полагают, что повышенная масса тела является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов с сердечно-сосудистой патологией [280, 21, 116, 138, 143].

В то же время в ряде исследований показано, что дефицит массы тела является не менее грозным прогностическим фактором риска в отношении сердечно-сосудистой смертности [21, 116, 138, 143, 187, 192, 226, 292].

Так по данным разных авторов риск смерти при дефиците массы тела от сердечно-сосудистой патологии в 1,65 - 2,8% раза превышает риск смерти у лиц с нормальной и избыточной массой тела.

В последние годы внимание ученых, как в нашей стране, так и за рубежом направлено на изучение проблемы артериальной гипертензии (АГ). Это обусловлено как высокой распространенностью АГ (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень АД так и тем, что АГ рассматривается в настоящее время как ведущий модифицируемый фактор риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга. Это позволяет отнести АГ к числу самых значимых патологий сердечно-сосудистой системы.

Доказано ведущее значение АГ в качестве фактора риска развития острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга, морфологической основой которых является гипертоническая ангиопатия интракраниальных и интрацеребральных артерий [4, 116, 138, 226]. АГ сопровождается ремоделированием сосудистой стенки с утолщением стенок сосудов и последующей облитерацией части артериол, с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением микроциркуляции [270, 164, 282, 222].

Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о том, что при дефиците массы тела развитие ишемического инсульта наблюдается в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с идеальной массой тела при этом только в мужской популяции. Остается неясным может ли дефицит массы тела, оказывать дополнительное неблагоприятное гемодинамическое влияние на церебральную перфузию у пациентов с АГ?

Другим важным органом-мишенью АГ является сердце, ремоделирование которого приводит к нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) и появлению ХСН [6, 7, 9, 172, 257, 260]. Вместе с тем, несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в изучении структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы при АГ, в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных изучению этого вопроса у пациентов с АГ и дефицитом массы тела. Имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о негативном влиянии дефицита массы тела на показатели системной гемодинамики [23]. Неизученным остается и вопрос о патогенетической связи между структурно-функциональной перестройкой сосудистой стенки, и гемодинамикой левых камер сердца у пациентов с АГ при дефиците массы тела.

Среди параметров системной гемодинамики наиболее информативными являются уровень АД и сердечный выброс [25]. Таким образом, вполне обоснованным является предположение о том, что

нарушение систолической и/или диастолической функции ЛЖ, может оказывать неблагоприятное гемодинамическое влияние на церебральную перфузию. Тем не менее, этот аспект кардиocereбральных взаимодействий у пациентов с АГ и прежде всего с учетом различий в массе тела не изучен.

При доказанности на современном этапе важности оценки внутрисердечной и церебральной гемодинамики во взаимосвязи ремоделированием сосудистой стенки при АГ, практически не изученными до настоящего времени остаются вопросы, касающиеся роли дефицита массы тела в формировании различных вариантов ремоделирования камер сердца и нарушениях церебральной гемодинамики при АГ. Выше изложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования:

Выявить особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и церебральной гемодинамики у мужчин с АГ с дефицитом массы тела.

Задачи исследования:

1. По данным дуплексного сканирования ОСА и гемодинамических параметров кровотока в плечевой артерии оценить структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных АГ с дефицитом массы тела.
2. Выявить различия в ЭхоКГ показателях морфофункционального состояния левых камер сердца у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.
3. Выявить особенности церебральной гемодинамики на различных структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.
4. Выявить взаимосвязь между функциональным состоянием сосудистой стенки, процессом структурной перестройки левых камер сердца и параметрами церебральной гемодинамики.

Научная новизна исследования

В работе на основе комплексного дуплексного сканирования общих сонных артерий и плечевой артерии, выявлены основные различия в структурной перестройке сосудистой стенки и состоянии эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов у больных АГ и дефицитом массы тела. Установлено, что у больных АГ выраженность артериосклероза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции зависит от значений массы тела. Показано, что при АГ и дефиците массы тела имеет место развитие артериосклероза и эндотелиальной дисфункции. На основе углубленного сравнительного анализа ЭхоКГ показателей геометрии левых камер сердца, состояния систолической и диастолической функций левого желудочка сердца у пациентов с АГ в зависимости от массы тела установлено, что наличие ее дефицита способствует более раннему и выраженному ремоделированию левых камер сердца. Определено, что у больных АГ со снижением массы тела от оптимального до ее дефицита адаптивное ремоделирование левых камер сердца стремиться к дезадаптивному с развитием миокардиальной недостаточности и систолической дисфункции, а также диастолической дисфункции левого желудочка с развитием ее рестриктивных вариантов, что имеет менее благоприятное прогностическое значение. Выявлены особенности церебральной гемодинамики у больных АГ и дефицитом массы тела. Доказано отрицательное влияние дефицита массы тела на состояние мозговой перфузии. Впервые изучена цереброваскулярная реактивность у больных с АГ и дефицитом массы тела. Установлено значительное снижение резервов ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с АГ и дефицитом массы тела. Отражена роль дефицита массы тела при АГ во взаимоотношениях церебральной гемодинамики и морфофункционального состояния левых камер сердца. Установлено, что наличие дефицита массы тела способствует более выраженному

поражению органов-мишеней при АГ.

Практическая значимость работы

С целью своевременного предупреждения поражений органов-мишеней при АГ, а также для решения экспертных вопросов необходимо использовать комплексный подход, учитывающий не только показатели системной гемодинамики, церебрального кровотока, вегетативной регуляции, но и наличие дефицита массы тела. Влияние дефицита массы тела на течение АГ определяет необходимость ее учета при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при данной патологии. Это позволит врачу правильно оценивать компенсаторные возможности организма и рационально строить программу лечебных и реабилитационных мероприятий.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного обследования, динамического наблюдения пациентов с АГ и ДМТ внедрены в работу врачей-кардиологов и терапевтов, МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «5 военный клинический госпиталь внутренних войск Министерства внутренних дел Российской Федерации». Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 2 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации научных результатов диссертаций.

Апробация работы

Основные положения диссертации были представлены на V съезде кардиологов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2011г.),

заседании областного научно-практического общества терапевтов (Екатеринбург, 2011 г.) и заседании проблемной комиссии по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, 2013г.).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Материал изложен на 158 страницах, включает библиографический список из 308 источников (158 отечественных и 150 зарубежных), иллюстрирован 13 таблицами и 6 рисунками.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дефицит массы тела вносит определенный вклад в структурную перестройку сосудистого русла, а также формирование эндотелиальной дисфункции и может являться фактором, усугубляющим течение АГ.
2. При углубленном эхокардиографическом исследовании установлено, что у больных АГ при дефиците массы тела, имеет место снижение функциональной активности миокарда и развитие диастолической дисфункции с формированием в ряде случаев ее рестриктивных вариантов, тогда как при нормальной массе тела ремоделирование левых камер сердца носит "нормострессовый" характер, а диастолическая дисфункция, выражена в виде формирования ее гипертрофических вариантов.
3. Пациенты с АГ при дефицитом массы тела характеризуются: снижением индекса цереброваскулярной реактивности как маркера истощения цереброваскулярных резервов, срывом механизмов ауторегуляции, а также развитием внутричерепной венозной дисциркуляции.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Современные представления об особенностях структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы при АГ ассоциированной с дефицитом массы тела

1.1. Дефицит массы тела как независимый фактор риска сердечнососудистых осложнений

Борьба с болезнями сердечно-сосудистой системы является одной из актуальных задач здравоохранения. Важность этой проблемы определяется как высокой распространенностью и тенденцией к дальнейшему нарастанию сердечно-сосудистых заболеваний, так и ведущим значением в инвалидизации и смертности населения.

Материалы многочисленных зарубежных наблюдений указывают на нелинейную связь между смертностью и индексом массы тела имеющую U образную форму.

Многие исследователи единодушны во мнении, что избыточная масса тела наряду с курением, гипертрофией миокарда левого желудочка и гиперлипидемией считается независимым фактором риска развития ИБС, застойной сердечной недостаточности, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей летальности [280]. Так, в ряде когортных отечественных и международных исследованиях изучавших прогноз жизни больных с сердечно-сосудистой патологией, имеющих ожирение или ИМТ более 27–29 кг/м² было установлено, что при увеличении ИМТ с 27кг/м² риск сердечно-сосудистой смертности достоверно увеличивается и резко ухудшает прогноз больных сердечно-сосудистой патологией [94, 95, 97, 150, 154, 252, 176, 205, 256, 280].

В то же время появились работы, показывающие, что не только высокий, но и низкий ИМТ является грозным прогностическим фактором риска в отношении сердечно-сосудистой смертности [46, 47, 48, 51, 75, 90, 114, 155, 162, 177, 187, 189, 204, 206, 215, 224, 227, 229, 269, 273, 285].

Так различные методы стандартизации, учитывающие привычку курения, величину артериального давления, концентрацию холестерина плазмы крови, наличие скрытых заболеваний, прием гипотензивных препаратов показали самостоятельное значение недостаточной массы тела как фактора риска смерти от ССЗ и всех причин [114, 120, 188, 272, 249]. По данным обследования репрезентативной выборки российских мужчин среднего возраста, лица с дефицитом массы тела имели продолжительность жизни на 12 лет меньше, чем лица средней упитанности [152]. При этом зона минимальной смертности приходилась на диапазон ИК 24-27 кг/м² [188, 219].

При анализе результатов проспективного когортного обследовании 48 287 датских мужчин и женщин в возрасте от 30 до 54 лет на момент начала исследования, охватывавшего период с 1985 по 1991 г. J. Seidell с коллегами пришли к выводу, что смертность от всех причин была значительно выше у тучных мужчин (относительный риск - ОР - 1,5; 95% интервал достоверности - ИД -1,1 -2,0) и у мужчин с дефицитом массы тела (ОР 2,6; 95% ИД 1,8 -3,9). У женщин не было обнаружено никакой связи между ИМТ и смертностью от разных причин. Повышенная смертность среди мужчин с избыточной массой тела в основном была обусловлена коронарными заболеваниями сердца, а у мужчин с дефицитом массы тела - хронической сердечной недостаточностью [285].

Аналогичные данные были получены в исследованиях проведенных Вашингтонским Национальным Статистическим Центром Сердца [192] и группой специалистов Европейской ассоциации кардиологов, также изучавших взаимозависимость массы тела и смертности от любых причин [292]. Это позволило специалистам изучавших эту проблему прийти к выводу о необходимости изменения тактики проведения вторичной профилактики у больных с сердечно-сосудистой патологией в отношении снижения риска осложнений и смертности у пациентов, как с избыточной массой тела, так и при ее дефиците с достижением ИМТ от 20 до 25 кг/ м²,

что соответствует "идеальной" массе тела [192, 292].

По данным полученным исследователями из Оксфорда выполнявших анализ ассоциации между исходной массой тела и смертностью в 57 исследованиях с участием 894 576 человек, средний возраст которых составил 46 лет, наименьшей смертностью характеризовались лица с ИМТ от 22,5 до 25 кг/ м². Свыше 25 кг/ м² каждые 5 кг/ м² ассоциированы с увеличением смерти от всех причин на 30%. При ИМТ ниже 22,5 кг /м² смертность также увеличивалась, на 21% при снижении ИМТ на каждые 5 кг/ м². [220].

Негативное влияние недостаточной массы тела на жизнеспособность обнаружено также среди больных страдающих сердечно- сосудистой патологией в клинических когортных исследованиях Так при 9 –летнем наблюдении за пациентами с АГ К. Frant и I. Iroen пришли к выводу, что как ожирение, так и дефицит массы тела являются независимыми факторами риска смерти. Кроме того, авторами было показано, что у пациентов с АГ имеющих дефицит массы тела смертность составила 43%, тогда как при избыточной массе тела -26% [212]. В Кооперативном проекте (Pooling Project) среди мужчин 40-59 лет с повышенным диастолическим АД, заболеваемость ИБС у лиц с дефицитом массы тела была в 1,5 раз выше, чем у лиц имеющих избыточную массу тела [186]. А в исследованиях проведенных учеными Северной Калифорнии установлено, за 9 летний период наблюдения за 1727 мужчинами 50-79 лет, страдающими АГ общая смертности и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний оказалась практически в 1,5 раза выше, чем у лиц имеющих нормальную массу тела. Наблюдение за 10059 пациентами с АГ в течение 15 лет, проведенное U. Goldbourt и соавт., подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность достаточно строго зависят от массы тела. Наихудший прогноз по сердечно-сосудистым осложнениям (28%) и смертности (29%) был отмечен в группе пациентов с дефицитом массы тела. Наиболее

благоприятный прогноз был характерным для группы пациентов с нормальной массой тела (10 и 12% соответственно) [204].

В исследованиях проведенных И.В.Фоминим и соавт. по данным репрезентативной выборки Нижегородской области среди молодых лиц и лиц старше 70 лет имеющих признаки сердечной недостаточности (СН) дефицит массы тела встречался чаще, чем ожирение. В группе с $18 < \text{ИМТ} < 21 \text{ кг/ м}^2$ (пониженного питания) распространенность СН достигала 22,4%, тогда как в группе пациентов с нормальной массой тела распространенность СН составила 2,8% случаев. Кроме того полученные исследователем данные свидетельствовали о том, что в группе лиц с пониженной массой тела соотношение числа больных СН без АГ к пациентам с СН и АГ составляло 42,9 и 57,1% случаев соответственно. С увеличением ИМТ число больных, имеющих только СН, снижалось с 28,6 до 5,1% случаев, а число пациентов с СН и АГ возрастало с 71,4 до 94,9% случаев. Обращал на себя внимание и тот факт, что основной патологией, присутствующей у пациентов с дефицитом массы тела, являлась сердечно-сосудистая, а основным диагностируемым синдромом – СН (81,9% случаев). У больных с дефицитом массы тела присутствовало большее количество сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной или избыточной массой тела, что сравнимо только с группами больных, имеющих ожирение. Кроме того автором отмечено, что лица, имеющие пониженную массу тела, имели риск смерти в 2 раза превышающий риск смерти у лиц с нормальной и избыточной массой тела. По мнению автора, полученные результаты исследования могут свидетельствовать о том, что дефицит массы тела, как и ожирение могут быть самостоятельными факторами риска, провоцирующими формирование осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях, а высокий риск смерти, оказавшийся выше в группе исследуемых с пониженным весом против групп с нормальной и избыточной массой тела, может свидетельствовать о том, что пониженная масса тела, являются

более существенным фактором высокого риска фатального исхода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, чем нормальная или избыточная масса тела [143].

Рядом исследователей были получены данные о том, что у лиц с дефицитом массы тела в сравнении с лицами имеющими нормальную массу тела имеются выраженные изменения центральной и мозговой гемодинамики в виде снижения ударного и минутного объемов, повышения периферического сопротивления и тонуса мозговых сосудов, что в свою очередь может способствовать повышению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин [46, 47, 48, 90, 96, 177, 189, 269, 273].

В работе И.А. Гундарова и В.А. Полесского была доказана связь между дефицитом массы тела и клиническим течением АГ. Было показано, что у пациентов страдающих АГ имеющих дефицит массы тела в 3,1 раза чаще отмечались кризовое течение, в 1,6 раза – стенокардия напряжения и в 2,7 раз дисритмии и в 2,8 раза – мозговые инсульты в анамнезе, 2.0 раза – начальные признаки ХСН, в 2,5 раза гипертоническая ретинопатия, чем у пациентов с АГ и нормальной массой тела. По мнению авторов работы недостаточную массу тела при АГ следует рассматривать как фактор клинического риска. Поэтому больные АГ с ИМТ менее 24 кг/м^2 требуют более пристального врачебного внимания [46].

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при низких значениях массы тела, в том числе и АГ, нельзя не заметить чрезвычайную редкость изысканий в области изучения вклада дефицита массы тела в нарушения центральной и мозговой гемодинамики, способного ухудшить течение и прогноз основного заболевания.

1.2. Сосуды как орган-мишень при артериальной гипертензии

Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Известно, что потеря эластичности сосудов - один из главных факторов прогрессирования кардиоваскулярной патологии [74, 291, 305].

Установлено, что жесткость аорты и крупных артерий является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [107, 122, 291, 181, 305].

Избыточная артериальная ригидность при различных заболеваниях отражает патологическое изменение структуры и функции артерий в ответ на воздействия факторов агрессии, накладывающиеся на естественный процесс старения [181, 239].

Известно патологическое повышение жесткости центральных артерий при хронических почечных заболеваниях,сахарном диабете, ревматоидном артрите и ряде других заболеваний [164, 222, 270, 282].

Патофизиологические процессы увеличения жесткости артерий вовлекают многие каскады ремоделирования, ведущие к изменению структурно-функциональных взаимоотношений коллагена и эластина в сосудистой стенке. Структурно-анатомические изменения в стенках сосудов, характеризуются диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания коллагена и его дезорганизацией, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими моноцитами, фиброзом и кальцификацией [77, 112, 305].

Главными патофизиологическими последствиями избыточной жесткости центральных артерий являются снижение способности сосудистой системы адекватно реагировать на быстро изменяющиеся условия гемодинамики [77].

Большое значение в формировании нарушений механических

свойств сосудов придается, транзиторным факторам, таким как временное возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса и ряду других. Взаимодействие данных компонентов способно увеличивать жесткость артерий не только во время непосредственного воздействия на сосудистую стенку, но и в течение длительного времени, запуская порочный круг необратимого увеличения жесткости [305].

До недавнего времени крупные артерии считались пассивными участниками транспорта и перераспределения крови. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что крупные артерии являются самостоятельным функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и смягчает пульсовую волну, а также обладает эндокринными и паракринными функциями. Последний аспект обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы. Артериальная система служит буфером для пульсирующего кровотока, производимого сердцем. Эластические свойства стенок больших артерий - главные детерминанты скорости распространения пульсовой волны (СПВ), отражения волны и, в конечном счете, оптимального функционирования кардиогемодинамики в целом [74, 107, 117, 211, 305].

Крупные артерии выполняют в организме две основные функции - транспортную и демпфирующую [107, 255].

Проводящая функция обеспечивает доставку необходимого количества крови к периферическим тканям в соответствии с их потребностями и определяется шириной просвета сосуда. Демпфирующая функция обеспечивается эластическими свойствами артерий и направлена на гашение колебаний давления крови, создаваемого сердцем, таким образом, обеспечивая передачу относительно стабильного давления крови периферическим тканям, а часть энергии, производимой сердцем во время систолы, аккумулируется в стенках сосудов и расходуется во время

диастолы [107].

Структурно-функциональные изменения артериальной стенки и увеличение ее жесткости, возникающие при АГ, приводят к нарушению демпфирующей функции и, следовательно, к повышению систолического и пульсового давления, снижению диастолического давления и ускорению отраженной волны [181].

Это приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек, гипертрофии миокарда, ухудшению коронарной перфузии, диастолической дисфункции левого желудочка и ухудшению его насосной функции [107, 190, 305]. В свою очередь повышенное систолическое и пульсовое давление ускоряет повреждение артерий, что формирует порочный круг дальнейшего повышения сосудистой жесткости [106, 107, 112, 163, 185, 243, 291, 306].

Атеросклероз в развернутой стадии является окклюзионным заболеванием и нарушает проводящую функцию артерий, а артериосклероз, вызывая ремоделирование сосудов и нарушая их эластические свойства, негативно влияет на демпферные свойства. Эти процессы являются, по сути, лишь разными формами структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения [59, 103].

Общим пусковым фактором развития этих патологических процессов, по мнению ряда авторов, является нарушение функции эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза и местного воспаления, в том числе и при АГ, что приводит к нарушению баланса медиаторов вазодилатации и констрикции сосуда и повышению сосудистого тонуса [296, 299]. Длительное существование эндотелиального дисбаланса вызывает гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМК), активацию синтеза соединительнотканного матрикса, утолщение меди артерий. Это приводит к нарушению эластических свойств сосуда. Увеличение массы ГМК провоцирует накопление внеклеточного

коллагена, в медиальном слое гладкомышечные клетки начинают замещаться коллагеном. В результате интима утолщается, а медиальный слой атрофируется. Функциональные последствия таких изменений в средних и крупных артериях заключаются в снижении эластичности стенок артерий, увеличении скорости пульсовой волны, систолического и пульсового давления (снижение податливости). В мелких артериях, в том числе и коронарных, ремоделирование приводит к уменьшению просвета сосуда за счёт гипертрофии интимы и увеличению периферического сопротивления [291, 305].

Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза. В последующем структурное повреждение сосудов проявляется нарушениями их функций и расстройствами кровообращения органов с нарушением их функций [151, 247]. Таким образом, жесткость сосудов является интегральным показателем, определяемым не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но также и регуляторными механизмами, среди которых эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы играют ключевую роль [124].

Большая часть работ посвящена исследованию жесткости артерий при артериальной гипертензии (АГ), где отмечена высокая корреляция между скоростью распространения пульсовой волны (СПВ) и развитием коронарных событий у пациентов с АГ [174, 291].

Артериальная гипертензия (АГ) и их осложнения остаются в начале XXI века ведущей причиной смертности и заболеваемости в индустриальных странах (ВОЗ, 2002). Ожидается, что к 2020г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет во всем мире приблизительно 25 млн. в год. В России 40% населения имеет повышенный уровень артериального давления. При этом смертельные

исходы в этой группе больных обусловлены, как правило, атеротромбозом сосудов [195]. Показано, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска наблюдаются наиболее выраженные изменения эластических свойств ОСА по сравнению с группами низкого и умеренного риска.

В ряде исследований представлены данные об отрицательном действии АГ на состояние сосудистой стенки в плане повышения ее жесткости, в частности, известно, что может вызывать изменение соотношения между эластиновыми волокнами межклеточного матрикса и коллагеновыми, при росте их общей концентрации в сосудистой стенке, в результате она становится жестче и ведет к снижению кровотока, что подразумевает уменьшение скорости в ней, а небольшая скорость в сочетании с турбулентностью в жестком сосуде обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов и прогрессированию атеросклероза [52, 113, 173, 232].

Патогенез АГ сложен, полностью не изучен и включает повышение сосудистого тонуса, взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с сосудистой стенкой, пролиферацию, миграцию и образование внеклеточного матрикса сосудистых гладкомышечных клеток [87, 241, 242].

Изменение архитектоники сосудистой стенки при АГ состоит в фибринозно-эластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, повышении содержания кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также в увеличении коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и таким образом

способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертонии [123].

В крупных артериях при АГ гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание предрасполагает сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Кроме того, повышение жесткости сосудистой стенки при АГ ведет к снижению кровотока, что подразумевает уменьшение скорости в ней, а небольшая скорость в сочетании с турбулентностью в жестком сосуде обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов и прогрессированию артериосклероза [287].

В молодом возрасте у пациентов с АГ, не имеющих клинических признаков атеросклероза уже на начальной стадии заболевания определяется увеличение скорости кровотока на уровне сосудов мелкого калибра, и особенно у лиц имеющих повышенную вариабельность АД [152, 254, 302].

В качестве скринингового метода для выявления ранних изменений сосудов используется метод ультразвукового исследования. Ультразвуковая доплерография позволяет визуализировать исследуемый сосуд, оценить структуру стенки и состояние просвета сосуда, измерить величину комплекса интима-медиа (ТИМ), что увеличивает возможность диагностики ранних сосудистых изменений у больных АГ и проводить спектральный анализ ультразвукового доплеровского сигнала, что максимально приближает эту методику по точности к ангиографии [80].

Для анализа структуры и функции крупных артерий используется целый ряд методов, но в настоящее время применяется недорогой доступный неинвазивный метод измерения толщины интима-медиа (ТИМ)

общей сонной (ОСА) и бедренной (БА) артерий с помощью ультразвука высокого разрешения. ТИМ является ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов [141, 178]. Популяционные исследования, проведенные на мужчинах и женщинах разных возрастных групп и с различными сочетаниями факторов риска атеросклероза, показали сильную корреляцию между ТИМ ОСА, измеренной в В-режиме, и классическими факторами риска [240]. В последние годы было доказано, что величина ТИМ артерий является маркером сосудистого повреждения и повышенного сердечно-сосудистого риска. Так установлена тесная взаимосвязь увеличения ТИМ с риском кардиальных и церебральных осложнений [165, 174].

Как свидетельствуют рекомендации Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов, ультразвуковые признаки утолщения сонных артерий могут быть факторами риска, как инсульта, так и инфаркта миокарда [209]. Так в исследованиях проведенных D.H. O'Leary и G. Velcaro, было показано, что состояние стенки каротидной артерии может экстраполироваться на артериальное русло всего организма, в частности коронарных артерий [199, 293].

В настоящее время ТИМ ОСА $>0,9$ мм включена в критерии стратификации риска у лиц старше 18 лет [60].

Для характеристики ремоделирования сосудов используются доплерографические параметры кровотока. Различают концентрическое ремоделирование, при котором уменьшается просвет сосуда и эксцентрическое, при котором просвет увеличивается. В отношении сосудистой массы выделяют гипотрофический, эутрофический и гипертрофический типы ремоделирования в зависимости от снижения, отсутствия изменений или увеличения клеточных компонентов. Наиболее значимы патофизиологические аспекты изменений затрагивают мелкие сосуды. Концентрическое ремоделирование обычно развивается при повышенном внутрисосудистом давлении или снижении тока крови, в то

время как эксцентрическое ремоделирование при повышении тока крови.

Сочетание диффузной дилатации артерий, гипертрофии больших проводящих артерий и жесткости артериальной стенки характеризуется как артериосклероз. У больных АГ часто выявляются структурные изменения сосуда преимущественно по гипертрофическому типу - увеличение толщины сосудистой стенки, при этом эластические свойства стенки снижаются, развивается их жесткость и ригидность.

1.2.1. Функция эндотелия и ее нарушение при артериальной гипертензии

На сегодняшний день накоплено достаточно информации о тесной связи повышенной артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции [100, 202, 275, 301, 305].

Эндотелий – это монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, выполняющим ключевую роль в поддержании гомеостаза [100].

Эндотелий необходим для поддержания структуры и тонуса сосудов, локального гомеостаза и пролиферации клеток сосудистой стенки. Эти эффекты опосредуются действием вазоактивных медиаторов. При патологии регулирующей функции эндотелия нарушается расслабление гладкомышечной мускулатуры стенки сосудов с последующими структурными изменениями, усиливается агрегация тромбоцитов и экспрессия молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах [70].

Незащищенное положение эндотелия, покрывающего внутреннюю стенку сосудов, делает его уязвимым к различным воздействиям, в том числе, к факторам сердечно - сосудистого риска, влияющих на баланс медиаторов сокращения и расслабления сосуда. Это позволяет считать эндотелиальную дисфункцию начальным звеном сосудистого поражения. Проявлением дисфункции эндотелия, предшествующим его

органическому повреждению, является нарушение местной вазорегулирующей функции [86].

Исследование выполненное R.F. Fuchgott показало, что изолированный сосуд, находящийся в состоянии сокращения после введения норадреналина, на введение ацетилхолина отвечал вазодилатацией. Подобный эффект наблюдался только при наличии у сосуда эндотелия, в то время как при отсутствии эндотелиальных клеток эффект вазодилатации не наблюдался. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что эндотелий – это есть «сердечно-сосудистый» эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями», а его клетки выделяют эндотелий релаксирующий фактор [213, 241]. Природу данного фактора авторам установить не удалось, однако в последующих работах целым рядом ученых независимо друг от друга было доказано, что этим фактором является оксид азота [213, 248, 258].

В исследовании, проведенным В.М. Хаютиным и соавторами, было доказано, что клетки эндотелия обладают механосенсорами, определяющими их функциональный ответ и управление подлежащими гладкомышечными клетками. Движение крови в артериальных сосудах приводит к возникновению напряжения, которое пропорционально объемной скорости кровотока и показателю вязкости крови, зависящего от внутреннего радиуса сосуда [147].

Полученные результаты проведенных исследований позволили сформировать представление, что в эндотелии в норме образуется вазодилатирующий фактор, который в последующем был назван эндотелийзависимый вазорелаксирующим фактором. Также было установлено, что вазодилатация под влиянием эндотелийзависимого вазорелаксирующего фактора может происходить в ответ на стресс, повышение артериального давления, введения серотонина, брадикинина, гистамина, норадреналина, вазопрессина, тромбина. Кроме того, были

получены доказательства того, что в эндотелии образуются факторы, способные вызвать вазоконстрикцию. Одним из которых, является эндотелин, который вызывает длительное сокращение гладких мышечных клеток сосудов. В эндотелии продуцируются также тромбоксан A_2 , простоциклин H_2 и ангиотензин II [70, 147, 213, 241, 248, 258].

К числу веществ эндотелиального происхождения, вызывающих расслабление гладкой мускулатуры сосудов, как показали дальнейшие исследования, относится фактор гиперполяризации, простоциклин, натрийуретический пептид С и монооксид азота. Главная роль в обеспечении вазодилатации отводится NO. Таким образом, было доказано, что эндотелий кроме функции селективного барьера на пути проникновения в интерстиции различных веществ из кровотока, играет ключевую роль в регуляции вазомоторного тонуса [88].

При различных сердечно-сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, в том числе и NO, снижается. Снижение синтеза NO связано с различными причинами: нарушением экспрессии и транскрипции NO-синтазы, ускоренным метаболизмом NO, снижением доступности запасов L-аргинина, предшественника NO, или комбинацией этих факторов. Одновременно увеличивается образование сосудосуживающих факторов и формируется ДЭ. К дефициту NO могут привести известные факторы риска атеросклероза: АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение [160, 179]. Согласно теории Dzau и Gibbons, все перечисленные факторы ведут к повреждению эндотелия сосудов, к хроническому дефициту NO и, как следствие, запуску целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающим на их основе осложнениям [200].

На клеточном уровне дисфункция эндотелия связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [203]. Под длительным или повторяющимся воздействием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможны не только нарушение

функции эндотелия, но и потеря целостности эндотелиальных клеток, их прогрессивное старение и «слушивание» в кровоток. К циркулирующим маркерам повреждения эндотелия относятся микрочастицы – фрагменты эндотелиальных клеток, образующиеся при их повреждении или апоптозе, и целые, отделившиеся от эндотелиального слоя, эндотелиоциты. В крови пациентов с тяжелой артериальной гипертонией, периферическим и коронарным атеросклерозом, особенно с острым коронарным синдромом, отмечались повышение активности фактора Виллебранда – биохимического маркера повреждения эндотелия, а также увеличение количества микрочастиц и погибших эндотелиальных клеток [191].

В последние годы стали появляться исследования, где эндотелиальной дисфункции придается особое место в патогенезе артериальной гипертонии [121, 259].

Vanhoutte P.M. связывал развитие артериальной гипертонии с нарушением метаболизма оксида азота. По его мнению, хроническое ингибирование NO-синтетазы быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [296]. Автором высказывались предположения о том, что оксид азота вовлечен в регуляцию артериального давления.

В исследованиях Furuhashi N. имеются указания на тесную связь между стойким повышением цифр артериального давления при АГ и развитием хронического дефицита оксида азота, который является наиболее значимым регулятором эндотелиально-вазальной системы [214]. Подтверждением данной точки зрения может являться работа Jean-Baptiste Michel, который на модели АГ у сольчувствительных крыс, получающих высокосолевого корм, не выявил повышения вазоконстрикторных простаноидов, что доказывает уменьшение продукции оксида азота [247].

В ходе своей работы Gardiner S.M. и соавторы показали, что

ингибирование гена эндотелиальной NO-синтетазы, приводит к повышению систолического артериального давления в среднем на 15-20 мм. рт.ст. [184].

Panza J.A. и соавторы установили поражение эндотелий-зависимой вазодилатации при эссенциальной гипертонии, которая, по их мнению, обусловлена нарушением синтеза и освобождением оксида азота [260]. Тем же автором было доказано, что пациенты, страдающие эссенциальной гипертонией, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной группой, имеющей нормальное артериальное давление [279].

В то же время в ряде научных работ имеются сведения о том, что в процесс регуляции сосудистого тонуса и артериального давления помимо оксида азота вовлечены и другие системы эндотелия. Прежде всего - это эндотелины и ренин-ангиотензиновая система [86, 264].

W. Batenburg и соавторы при исследовании дилатации коронарных микроартерий человека, вызванной стимуляцией рецепторов ангиотензина второго типа, сделали вывод о том, об участии в ней оксида азота [169].

На основании проведенного В. Schmidt и соавторами исследования было сделано заключение о том, что действие альдостерона на сосуды почек человека может быть опосредовано через оксид азота и что данный эффект может играть важную роль в таком состоянии как артериальная гипертония или недостаточность кровообращения [283].

При проведении ряда исследований, N. Furuhashi и соавторы высказали предположение о том, что эндотелий сосудов способен выделять ряд вазоконстрикторных простагландинов, которые могут оказывать соответствующее действие на сосудистую стенку. Данный вывод сделан на основании того, что в общих сонных артериях крыс, склонных к гипертензии, но имеющих нормальные цифры артериального давления, наблюдалась повышенная реакция на норадреналин. На этот

эффект не влияли ни вазоконстрикторные (ТхА2), ни вазодилататорные простагландины (PGI2). После удаления эндотелия сосудов отсутствовал эффект повышения реакции на норадреналин [214].

Рядом исследователей были получены данные о том, что у лиц с эссенциальной гипертонией в сравнении с контрольной группой наблюдалось повышение ряда маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как PAI-1 [223, 289], повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена, а также наличие микроальбуминурии [31, 148, 231].

Полученные данные могут свидетельствовать о сложном механизме патогенеза АГ, в котором принимает участие наряду с другими важными факторами и дисфункция эндотелия сосудов.

Главная функция артерий – доставка адекватного количества крови к периферическим тканям в соответствии с их метаболическими потребностями. Эта функция определяется главным образом, регулированием ширины просвета артерий и низким сопротивлением потоку крови в крупных артериях [63, 139, 175].

Ряд исследователей объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы при АГ имеющейся эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки. Именно дисфункция эндотелия, считают они, является ключевой структурой, поддерживающей дисбаланс между вазодилатацией, вазоконстрикцией сосудов и регуляцией пролиферации элементов сосудистой стенки [100, 202, 275, 301, 305].

Увеличение напряжения сдвига является главным фактором, определяющим острую и хроническую регуляцию активности NO-синтетазы и продукции NO. Уровень базальной секреции NO определяется пульсирующим характером кровотока по кровеносным сосудам и напряжением сдвига на эндотелии. Напряжение сдвига на эндотелии – это сила воздействия потока крови на соответствующий отдел эндотелия, определяемая в соответствии с формулой Пуазейля. Величина напряжения сдвига прямо пропорциональна скорости кровотока и

вязкости крови и обратно пропорциональна радиусу просвета кровеносного русла.

Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависит от выраженности напряжения сдвига на эндотелии. К его возникновению приводит изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией. Таким образом, у лиц с АГ происходит изменение экспрессии и структуры рецепторов к NO-синтетазе, эндотеллину, ангиотензину II, что приводит к закономерному снижению реактивности артериальной стенки на вазодилатирующие стимулы и прогрессирующему развитию фиброза сосудистой сети [216].

Как показали классические работы Gardiner SM различия в патоморфологии сосудистой стенки зависят от стадии АГ и степени повышения АД. При первой или дебюте II стадии АГ, инсудация белков плазмы не сопровождается тяжелыми изменениями собственных структур стенки. Однако уже на этом этапе уже начинается своеобразная перестройка сосудистой стенки, дебютирующая с плазматического пропитывания ее структур. Вследствие гипоксического повреждения эндотелия и других причин, вещества плазмы выходят в толщу артериальной стенки и из-за ограниченных возможностей резорбции частично остаются в ней, уплотняются и превращаются в стекловидные «геалиноподобные» массы. В дальнейшем постепенно нарастают артериолосклероз и геалиноз, включая в себя гипертрофию гладкомышечных клеток меди и последующим склерозом и геалинозом всех слоев сосуда [184].

Сердечно-сосудистые осложнения при АГ являются не только результатом взаимосвязанных процессов атеросклероза, артериосклероза и эндотелиальной дисфункции, но и, как показали многочисленные исследования, структурно-функциональной перестройки отделов сердца также способных ухудшить прогноз течения основного заболевания и повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

1.3. Артериальная гипертензия - фактор риска развития сосудистой патологии головного мозга

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медицинской и социальной проблемой, как в нашей стране, так и во всем мире в силу значительной распространенности и тяжелых последствий – потери трудоспособности, инвалидизации, нарушений функций высшей нервной системы вплоть до развития деменции. [28]. Ежегодно в мире около 10 млн. человек, а в России – более 450 тыс. переносят мозговой инсульт. При этом наблюдается "омоложение" его с увеличением распространенности среди лиц трудоспособного возраста [50, 126].

Ежегодная смертность от мозгового инсульта в России составляет 1,23 на 1000 населения и занимает одно из первых мест в мире. Ранняя 30-дневная летальность после мозгового инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают около 50% больных [19].

Мозговой инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра, 31% пациентов, перенесших Мозговой инсульт, требуют посторонней помощи для ухода за собой, а 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе. Мозговой инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество. В настоящее время важнейшими факторами риска развития инсульта считаются: возраст, АГ, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, ИБС, гипертрофия миокарда левого желудочка, сердечная недостаточность, сахарный диабет, курение, дислипидемия, асимптомный стеноз и окклюзирующие поражения сонных артерий [144].

В исследованиях последних десятилетий продемонстрирована тесная взаимосвязь между кардиальной и церебральной патологией, возникающей вследствие различных сердечно-сосудистых заболеваний. В

целом при тщательном обследовании у 75–80% больных, страдающих сосудистой патологией головного мозга обнаруживаются сердечные изменения [29, 144].

В основе формирования расстройств церебральной перфузии лежит недостаточное поступление крови к веществу головного мозга, которое в сочетании с локальным и генерализованным срывом функции системы ауторегуляции при патологических изменениях системного артериального давления может приводить к развитию ишемического очага. Основным фактором, ограничивающим поступление крови к головному мозгу, является ангиопатия, характеризующаяся ремоделированием стенок брахицефальных артерий на различных уровнях с преимущественной выраженностью изменений в сосудах микроула – терминальных артериях и артериолах.

Ремоделирование сосудов – важный механизм ответственный за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции церебрального кровотока и развития атеросклероза. Ремоделирование сосудов начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов [197, 263].

Увеличение жесткости сосудистой стенки и развитие атеросклероза приводят к нарушению указанных функций, и, следовательно, нарушению перфузии, ишемии мозговой ткани и развитию дисциркуляторной энцефалопатии [250, 257, 259, 260].

Доказано ведущее значение АГ в качестве фактора риска развития острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга [33, 125, 134, 149, 303].

Развивающаяся при АГ гипертоническая энцефалопатия представляет собой медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга, с развитием неврологических расстройств, морфологической основой которых является

гипертоническая ангиопатия интракраниальных и интрацеребральных артерий обусловленное хроническим нарушением мозгового кровотока, связанного с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензией [4, 24, 26, 76, 118, 125, 198].

Артериальная гипертензия сопровождается ремоделированием сосудов, являющимся механизмом ответственным за процессы увеличения сосудистого резерва и ауторегуляции кровотока и развития атеросклероза церебральных сосудов. При АГ в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов [76, 197, 263], клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки, утолщению стенок мозговых сосудов с последующей облитерацией части артериол и нарушению микроциркуляции [24, 125, 154, 197, 198, 263]. При АГ обнаруживаются изменения артерий мозга на всем их протяжении по типу репаративных и адаптивных процессов – в виде гипертрофии мышечной оболочки экстрацеребральных артерий с последующим развитием деструктивных процессов в виде гиперэластоза, миоэластофиброза, пролиферация соединительнотканых элементов с развитием "гипертонических стенозов" плазмо-, геморрагий и некрозов стенки интрацеребральных сосудов с ее истончением; вплоть до облитерации просвета, перекалибровки артерий, что приводит к редукции мозгового кровотока, ишемии мозговой ткани. Характерные для гипертонической ангиопатии и ангиоэнцефалопатии изменения (гиалиноз с утолщением стенок и сужением просвета сосуда, фибриноидный некроз, милиарные аневризмы, очаги периваскулярного энцефалолизиса, малые глубинные инфаркты и др.) развиваются в сосудах базальных ядер, таламуса, варолиева моста и мозжечка, а также в артериях белого вещества полушарий мозга. Наряду с различными формами очаговых изменений белого вещества при АГ обнаруживаются также диффузные его изменения (персистирующий отек, деструкция миелиновых волокон,

спонгиоз), локализующиеся вокруг желудочков мозга. Эта патология может приводить к сосудистой деменции.

Помимо перечисленных морфологических изменений церебральных артерий, структурная перестройка сосудистого русла мозговых сосудов при АГ приводит к развитию целого комплекса функциональных расстройств, проявляющихся нарушением церебральной гемодинамики и системы ауторегуляции мозгового кровотока. Как известно, система ауторегуляции - поддержание постоянного уровня перфузии в капиллярах головного мозга и P_{aCO_2} [40, 73] и таким образом постоянства мозгового кровотока, что достигается сужением церебральных артерий при повышении артериального давления и их расширением при снижении АД [32, 40, 73].

Известно, что граница ауторегуляции находится в пределах 60–150 мм рт. ст. среднего АД [137, 167, 168]. АГ способствует сдвигу нижнего и верхнего уровня АД в сторону его более высоких значений [168]. Таким образом, повышение АД может долго не приводить к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, который длительно остается на уровне нормальных величин [91, 137, 170, 171, 262].

Однако возможности ауторегуляции мозгового кровотока определяет индивидуальная реактивность церебральных сосудов [33, 80]. Система ауторегуляции контролирует приток крови к головному мозгу. При нарушениях компенсаторных механизмов, в том числе и регуляции сосудистого тонуса, в ответ на повышенный выброс крови, может приводить к нарушениям реактивности церебральных сосудов. Проведение гемодинамических проб у пациентов с АГ выявило неустойчивость, большой диапазон колебаний объемных и скоростных показателей системной гемодинамики, что свидетельствовало о дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Показана высокостепенная корреляционная связь между показателями скорости кровотока при АГ и основными ритмами электроэнцефалограммы [33].

По мнению авторов, жесткий тип взаимосвязей, в определенной степени, свидетельствует о том, что даже небольшие колебания кровотока в отдельных магистральных артериях головы уже могут вызвать изменения электрогенеза мозга [33].

Таким образом, сосудистая сеть головного мозга представляет собой постоянно модифицирующуюся систему эластичных «трубок» с непрерывно изменяющейся эффективной длиной и внутрисосудистым перфузионным давлением. При длительном течении АГ значительно нарушается реактивность мозговых сосудов, снижается способность артериол к вазодилатации. Просвет мозговых сосудов суживается: сначала тонически, а затем - вследствие морфоструктурных изменений, с последующим нарушением микроциркуляции, что создает предпосылки для развития микроаневризм и геморрагических инсультов [4, 24, 125, 198].

Таким образом, в основе формирования расстройств церебральной перфузии лежит недостаточное поступление крови к веществу головного мозга, которое в сочетании с локальным и генерализованным срывом функции системы ауторегуляции при патологических изменениях системного артериального давления может приводить к развитию ишемического очага [26, 167, 168].

АГ имеет самое непосредственное отношение к формированию практически всех механизмов развития ишемического инсульта. Так, Установлены по крайней мере четыре параметра, характеризующих собственно АГ и ассоциирующихся с повышенным риском развития инсульта при этом заболевании. Это уровень как систолического, так и диастолического АД (чем он выше, тем значительнее риск развития инсульта); содержание ренина плазмы (инсульт чаще развивается при гиперренинных формах АГ); гипертрофия миокарда левого желудочка; наличие клинического синдрома начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (комплекс "церебральных" жалоб у больного АГ).

Для АГ характерно раннее развитие церебрального атеросклероза. Имеются доказательства того, что наряду с гиперхолестеринемией, АГ является важнейшим фактором риска атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Острое повышение АД может приводить к развитию лакунарных инфарктов мозга. АГ свойственны изменения реологических характеристик крови, имеющих существенное значение в развитии нарушений мозгового кровообращения.

Как правило атеросклероз церебральных сосудов начинается с экстракраниальных артерий; нарушаются структурно-функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов: ухудшается их деформируемость, повышается гематокрит – факторы, повышающие вязкость крови, что в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции [37, 38, 39].

Развиваются деформации сосудов головного мозга по типу извитостей и изгибов, которые при определенных условиях системной гемодинамики могут носить характер функциональных стенозов. Патоморфологические, а также единичные клинические исследования венозной системы головного мозга при АГ свидетельствуют о выраженных нарушениях вплоть до облитерации венозных синусов мозга [15].

У больных с тяжелой и злокачественной АГ признаки нарушения венозного оттока головного мозга встречались в 91%, а у больных с мягкой и умеренной АГ – в 55% случаев, по данным магнитно-резонансной венографии, выполненной в РКНПК Минздрава РФ [118].

Учитывая, тот факт, что коррекция неврологических нарушений, сформированных в результате ишемического поражения вещества головного мозга, резко ограничена, необходима ранняя диагностика гемодинамических расстройств, обусловленных гипертонической ангиопатией [149].

Оптимальным методом инструментальной диагностики,

позволяющей проанализировать состояние мозгового кровотока для выявления ранних изменений сосудов, является метод ультразвукового исследования. Несмотря на то, что сосудистое русло мозга реагирует на повреждение как единое целое, реакция его звеньев различна и зависит не только от их анатомо-физиологических особенностей, но и от характера патогенного фактора. При этом в единую систему их объединяет сам факт закономерного ответа на конкретный патогенный фактор. Это требует при клинических и инструментальных исследованиях изучения состояния всей сосудистой системы мозга и системного подхода к оценке результатов [28, 57, 106, 115].

Ультразвуковое исследование мозгового кровотока позволяет определить критерии гемодинамического резерва в рамках функционирования ауторегуляторных механизмов [32, 165, 171, 267]. При этом, по мнению ряда исследователей, линейные характеристики доплеровского спектра не дают объективного представления об объеме перфузии головного мозга в условиях изменяющегося артериального давления. В связи с чем, помимо объемных показателей мозгового кровотока необходимо рассчитывать такие величины как индекс мозгового кровотока, церебральное перфузионное давление, индекс гидродинамического сопротивления [17, 68, 80, 180, 239, 300].

Ультразвуковое исследование сосудов позволяет оценить структуру стенки и состояние просвета, измерить величину комплекса интима-медиа, с помощью нагрузочных тестов определить дилатационный резерв мозговых сосудов что увеличивает возможность диагностики ранних сосудистых изменений у больных АГ [33,80]. Определение дилатационного резерва мозговых сосудов следует проводить с использованием метода транскраниальной доплерографии, с помощью нагрузочных тестов – в частности, при сублингвальном приеме 0,25 мг нитроглицерина [26, 28, 33, 57, 80, 106].

Таким образом, существующие представления о

цереброваскулярной патологии при АГ подтверждают целесообразность изучения состояния мозгового кровотока. В частности, использование современных неинвазивных технологий позволяет определить критерии гемодинамического резерва в рамках функционирования ауторегуляторных механизмов. Прижизненное исследование церебральных сосудов с помощью современных ультразвуковых методов при АГ изучалось в единичных работах, данные которых носят противоречивый характер. Кроме того, несмотря на имеющиеся в литературе сведения о высоком риске инсультов при АГ [80, 141, 165, 267] практически отсутствуют данные о состоянии мозгового кровотока у пациентов с АГ и дефицитом массы тела. В доступной нам литературе имеются лишь единичные сведения о высоком риске развития фатального инсульта у пациентов с АГ с дефицитом массы тела. Так частота фатального инсульта была изучена д-ром Izumi Oki и коллегами (Медицинский Университет Jichi, Tochigi, Япония) у 9526 рандомизированно отобранных лиц, без инсульта в начале 19-летнего периода наблюдения. При использовании индекса массы тела (ИМТ) 23.0-24.9 как референсного, выяснилось, что отношение рисков (ОР) фатального инсульта возрастает до 1.87 среди лиц с исходным ИМТ 30.0 и выше, даже после поправки на возраст, статус курения, потребление алкоголя, систолическое артериальное давление, уровни холестерина сыворотки и глюкозы. Кроме того, отмечалось достоверное повышение риска фатального инсульта и при ИМТ ниже 18.5 (ОР 1.90), но лишь среди мужчин. В силу когортного характера исследования, полученные данные о связи между ИМТ и смертностью от инсульта следует интерпретировать с осторожностью, отмечают сами авторы [220].

1.4. Ремоделирование левых отделов сердца при артериальной гипертензии.

По современным представлениям термин «ремоделирование»

предполагает многофазовый адаптивно-дезадаптивный процесс, складывающийся из совокупности изменений структуры и функционального состояния сердца и направленный на оптимальное функционирование миокарда в условиях любого патологического процесса или повреждающего фактора [85, 183]. Этот процесс, описанный более 20 лет назад, затрагивает как камеры сердца, так и, по новейшим данным, периферические сосуды [157].

Основным пусковым фактором при формировании систолической и диастолической дисфункций миокарда, при различных заболеваниях, протекающих с поражением сердечно-сосудистой системы, основой возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности является ремоделирование левого желудочка, изучение механизмов которого представляет несомненный научный и практический интерес [9, 13, 183, 244, 297].

Термин «ремоделирование», отражающий процесс нарушения структуры и функции сердца в ответ на перегрузку, стал использоваться, начиная с 80-х годов для обозначения изменений левого желудочка, развивающихся после острого инфаркта миокарда.

Ремоделирование сердца - это процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку объемом или давлением или утрату части жизнеспособного миокарда. Процесс ремоделирования, в первую очередь, включает прогрессирующее увеличение массы миокарда, а также изменение геометрических и структурных характеристик предсердий и желудочков сердца [79, 228, 268].

Ведущим вариантом ремоделирования сердца является гипертрофия миокарда левого желудочка. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что гипертрофия левого желудочка является самостоятельным фактором риска развития желудочковых нарушений ритма, ишемии миокарда, застойной сердечной недостаточности и

внезапной коронарной смерти [190, 237, 266, 297]. По результатам Фремингемского исследования при наличии у пациентов с АГ ГМЛЖ риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2-4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [263, 267, 270].

Ряд авторов указывает на прямую зависимость между средним значением показателя ИММЛЖ и уровнем как САД, так и ДАД [225] у пациентов с АГ.

Однако термин «ремоделирование миокарда» является более широким понятием, чем собственно гипертрофия левого желудочка, а гипертрофия в настоящее время рассматривается как частный случай ремоделирования структуры сердца [261]. Гипертрофия миокарда, согласно общепринятым понятиям, подразумевает в первую очередь увеличение массы миокарда левого желудочка [196].

В то же время, анатомические изменения левого желудочка при ряде сердечно-сосудистых заболеваниях не всегда сопровождаются увеличением массы миокарда – имеет место изменение геометрии левого желудочка (увеличение или уменьшение размеров его полости) при отсутствии его гипертрофии [129, 261]. В ряде исследований были получены доказательства тесной связи между нарушенной функцией левого желудочка и его геометрией при ряде заболеваний, протекающих с поражением сердечно - сосудистой системы [172, 173, 230, 244]. Также имеются сведения о том, что конфигурация левого желудочка независимо от массы миокарда оказывает влияние на прогноз пациентов с АГ [282]. Так, наблюдение за 253 пациентами с изначально не осложненной эссенциальной гипертонией в течение 10 лет, проведенное М.Корен и соавт [230], подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность достаточно строго зависят от геометрической модели левого желудочка.

Характер и механизм формирования различных вариантов ремоделирования левого желудочка не однотипен и зависит от многих

факторов, ведущими из которых являются гемодинамические и нейрогуморальные [183, 261].

По современным представлениям, одной из главных составляющих процесса ремоделирования является гиперактивация или, точнее, дисбаланс нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам, антидиуретическому гормону (вазопрессину) и предсердному натрийуретическому гормону [10, 84, 161, 271].

Экспериментальные исследования установили точную череду событий, ведущих к ремоделированию сердца. Различные сердечно-сосудистые заболевания активируют ключевые стимулы, которые включают в себя как нейрогормональные системы, гемодинамические факторы (растяжение), так и некоторые другие (ишемия) [10]. В итоге происходит стимуляция внутриклеточных мессенджеров, которыми наиболее часто выступают внутриклеточные ферментные системы (кининазы и фосфатазы). Изменение активности внутриклеточных ферментов запускает транскрипционные факторы, прямо влияющие на гены, а изменяющаяся экспрессия генов активирует процессы ремоделирования сердца [10].

При ремоделировании активизация тканевых и циркулирующих компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как через АПФ, так и химазным путем приводит к увеличению площади кардиомиоцитов; повышение активности симпатической нервной системы через кальциевый механизм обуславливает увеличение длины кардиомиоцитов. Все это в результате стимулирования продукции альдостерона приводит к гиперпродукции фибробластов и фиброзу миокарда [236, 244].

Мышечный слой, а впоследствии и интима-медиа периферических сосудов утолщаются с повышением общего периферического сосудистого

сопротивления, в результате левый желудочек существенно увеличивается в объеме и, что наиболее важно, становится более сферичным, что сопровождается снижением гемодинамики [9, 12].

По данным ряда исследователей, в развитии типа ремоделирования левого желудочка основную роль играет вид гемодинамической перегрузки [142, 230, 244]. Так при перегрузке давлением, связанной с чрезмерной вазоконстрикцией, возникает утолщение миокарда без увеличения размеров полости левого желудочка. В отличие от этого при перегрузке объемом (при увеличении преднагрузки) возникает дилатация левого желудочка без увеличения толщины его стенок.

В настоящее время существует несколько подходов к выделению различных типов ремоделирования левого желудочка. Наиболее распространен принцип A. Ganau, в соответствии с которым выделяют четыре модели структурно-геометрических изменений левого желудочка в зависимости от его массы и относительной толщины стенок: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование [261]. При последнем варианте толщина стенок левого желудочка и масса миокарда не увеличиваются, основным признаком ремоделирования является уменьшение конечно-диастолического размера и объема левого желудочка. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и небольшим увеличением сердечного индекса. Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень систолического миокардиального стресса и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Вместе с тем они отличаются сниженным ударным и сердечным индексами [234]. (На клеточном уровне перегрузка давлением проявляется в виде утолщения кардиомиоцитов [35].

Для пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характерны высокий сердечный индекс, нормальное общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличение полости левого желудочка и конечного систолического миокардиального стресса. Перегрузка объемом приводит в данном случае к удлинению кардиомиоцитов. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией [35].

Абсолютное большинство пациентов с АГ имеет нормальную геометрию ЛЖ при небольшом увеличении общего периферического сосудистого сопротивления.

Процесс патологической перестройки миокарда при гипертрофии кроме утолщения кардиомиоцитов затрагивает еще и структуры интерстициального пространства миокарда. Поскольку взрослые кардиомиоциты относятся к конечно-дифференцированным клеточным элементам и не способны делиться, их трофическая стимуляция ограничивается увеличением объема. Фибробласты же легко делятся, и их пролиферация с последующим увеличением синтеза коллагена - основной механизм избыточного отложения соединительной ткани в миокарде при его гипертрофии. При состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, накопления коллагена в интерстиции миокарда не происходит, несмотря на гипертрофию кардиомиоцитов. При перегрузке давлением отмечается параллельное вовлечение в процесс мышечного и интерстициального компонентов миокарда, особенно на начальных стадиях процесса. Однако при прогрессировании процесса начинает преобладать рост интерстициального компонента [35].

В ряде исследований показано, что пока гипертрофия миокарда сопровождается пропорциональным увеличением мышечного и интерстициального компонентов, она носит адаптивный характер, и в случае устранения причины гемодинамической перегрузки миокарда возможна нормализация его структуры. Однако как только рост

интерстиция «выходит из-под контроля», гипертрофия переходит в разряд патологического процесса, который со временем приведет к развитию сначала диастолической, а затем и систолической дисфункции сердца [35, 245, 277].

Таким образом, у пациентов с АГ можно ожидать увеличения ОТМ и дилатации полости левого желудочка (увеличение иКДР). Выраженность этих изменений будет характеризоваться увеличением ММЛЖ, которая, в соответствии с имеющимися формулами (Teichholtz, Devereux, Penn-convention, ASE-cube и др.), учитывает как размер полости ЛЖ (КДР), так и толщину миокарда (ТЗСЛЖ и ТМЖП), что имеет большое практическое значение [54].

Так, степень увеличения ОТМ обуславливает тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка, которая не зависит от массы миокарда [157]. Степень увеличения иКДР характеризует выраженность систолической дисфункции и имеет прогностическое значение независимо от вида повреждения миокарда [98, 158].

В связи с этим, заслуживает внимание классификация типов ремоделирования предложенная В.П. Ивановым и соавторами, где в качестве критериев типов ремоделирования были предложен параметр конечно-диастолического размера левого желудочка, индексированного к площади тела (иКДР), характеризующий наличие дилатации полости левого желудочка, и относительная толщина миокарда (ОТМ). Использование этих показателей дало возможность авторам выделить эксцентрическое (дилатационное) ремоделирование (иКДР более 3,1 см/м² у мужчин и 3,2 см/м² у женщин, ОТМ менее 0,45); концентрическое ремоделирование (иКДР, соответственно, менее 3,1 и 3,2 см/м², ОТМ более 0,45) и смешанное ремоделирование концентрически-эксцентрическое (иКДР более 3,1 и 3,2 см/м², ОТМ более 0,34). По данным этих авторов геометрию можно расценивать как нормальную при иКДР менее 3,1 и 3,2 см/м², ОТМ менее 0,45. При каждом из указанных

типов ремоделирования должен оцениваться индекс массы миокарда левого желудочка для определения наличия или отсутствия гипертрофии [53, 54, 93, 129].

В соответствии с рекомендациями ряда авторов среди групп больных с эксцентрическим типом гипертрофии левого желудочка на основании индекса КДР выделяют подгруппы с дилатацией (иКДР больше $3,2 \text{ см/м}^2$ у женщин и $3,1 \text{ см/м}^2$ у мужчин) и без дилатации левого желудочка (иКДР меньше $3,2 \text{ см/м}^2$ у женщин и $3,1 \text{ см/м}^2$ у мужчин) [89, 157].

Выделение типов ремоделирования имеет важное практическое значение, так как во многом определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента [183]. Концентрическая и эксцентрическая гипертрофии левого желудочка считаются наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования [62, 230, 261]. Так, наблюдение за 253 пациентами с изначально не осложненной эссенциальной гипертензией в течение 10 лет, проведенное М.Корен и соавторы [230], подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность достаточно строго зависят от геометрической модели левого желудочка. Наихудший прогноз по сердечно-сосудистым осложнениям (31%) и смертности (21%) был отмечен в группе пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка. Наиболее благоприятный прогноз (отсутствие летальных исходов и 11% сердечно-сосудистых осложнений) был характерным для группы пациентов с нормальной геометрией левого желудочка. Пациенты с эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием занимали промежуточное положение. Изучение патофизиологии и патогенеза изменения структуры и геометрии ЛЖ у пациентов с АГ позволяет заключить, что при концентрическом ремоделировании имеет место «недогрузка объемом», возможно из-за «натрийуреза от давления». В ответ на недогрузку объемом не происходит явной гипертрофии левого желудочка.

После изучения внутрисердечной гемодинамики левых и правых отделов сердца у больных с ГБ и гипертонической формой хронического гломерулонефрита А.В.Грачев и соавторы предложили выделять следующие типы ремоделирования: нормальная геометрия ЛЖ, изолированная гипертрофия МЖП, концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическая гипертрофия ЛЖ, ГЛЖ без дилатации и с дилатацией ЛЖ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ, изолированная гипертрофия МЖП независимо от этиологии АГ характеризовались наиболее высокими параметрами постнагрузки, меридионального систолического стресса, увеличением времени релаксации левого и правого желудочков сердца, нарушением диастолического наполнения и диастолической перегрузкой левого предсердия [89].

Кроме того, установлено, что для определенной части больных ГБ характерно развитие ассиметрической гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки, что некоторые авторы выделяют в отдельную группу в связи с особенностями внутрисердечной гемодинамики и прогноза.

Сравнение величин индекса конечно-диастолического объема при разных вариантах ремоделирования левого желудочка показывает, что варианты ремоделирования, протекающие без гипертрофии, а также концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка характеризуются центростремительной тенденцией, проявляющей себя уменьшением размера полости левого желудочка [89].

За счет активации механизма Франка-Старлинга происходит увеличение ударного объема в направлении от групп больных с ремоделированием левого желудочка на фоне нормальной массы миокарда к вариантам концентрической и эксцентрической гипертрофии.

Известно, что увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка у больных на начальном этапе ремоделирования является ранним компенсаторным ответом и позволяет поддерживать

удовлетворительные ударный объем и фракцию выброса за счет включения механизма Франка-Старлинга [115, 261].

Сохранение нормального ударного объема при компенсаторном увеличении конечно-диастолического объема на начальном этапе обусловлено способностью мышечных волокон к гиперконтрактивности при небольшом систолическом их укорочении, что, однако, сопровождается увеличением напряжения стенки миокарда и постепенным снижением ее сократимости [201].

Дальнейшее прогрессирование структурно-геометрических нарушений стенки левого желудочка приводит к снижению эффективности его систолического сокращения. При этом расширение левого желудочка сопровождается уменьшением его фракции выброса [10, 217]. Но благодаря увеличению полости и внутрижелудочкового давления даже при сниженной фракции выброса сохраняется достаточный ударный объем. Если фракция выброса понижается при неизменном или увеличенном конечно-диастолическом объеме, это означает, что в период систолы левый желудочек опорожняется не на $2/3$ как в норме, а в меньшей степени, что свидетельствует об отклонении от закона Франка-Старлинга. В этой ситуации при наблюдаемой тенденции к увеличению конечно-диастолического размера левого желудочка и снижению фракции выброса, как правило, начинает развиваться клиническая картина сердечной недостаточности [115].

В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда левый желудочек становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. В этой ситуации ремоделирование левого желудочка приобретает характер дезадапционного [9, 78]. Скорость прогрессирования дилатации левого желудочка зависит от наличия и объема жизнеспособного миокарда, а также от выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальных фиброзных изменений

[233, 235]. Тем не менее, нарушение сократимости левого желудочка нельзя считать основополагающим моментом в снижении его насосной функции. Оно может быть рассмотрено только как один из факторов наряду с изменениями геометрии и объемов, гипертрофией миокарда и повышением напряжения стенок левого желудочка. КДО левого желудочка является более мощным предиктором отдаленной выживаемости больных по сравнению с такими показателями, как фракция выброса, что указывает на преобладающую роль структурно-геометрических взаимоотношений левого желудочка в поддержании деятельности сердца [173, 265, 281, 286, 307].

Прогрессирующая дилатация полости левого желудочка ведет к росту напряжения стенки желудочка, усугубляя его сократительную дисфункцию и замыкая порочный круг [71, 238].

До настоящего времени не определена степень дилатации левого желудочка, при которой сократительная дисфункция миокарда становится необратимой. По данным Белова Ю.В. и Вараксина В.А. при увеличении конечно-диастолического объема левого желудочка больше 5,5 см ударный объем продолжает нарастать. Но такой процесс компенсаторной адаптации сердца имеет предел. Он наступает тогда, когда величина нагрузки и степень расширения левого желудочка оказываются чрезмерными. При этом пороговое значение компенсаторного увеличения конечно-диастолического объема левого желудочка, по мнению авторов, находится в пределах $182,7 \pm 3,28$ мл. После прохождения данной границы дальнейшая дилатация становится дезадаптивной [14].

Процесс ремоделирования затрагивает не только полость ЛЖ, но и полость ЛП.

В исследованиях Джанашия П.Х. и соавторов [30] показано, что конечный диастолический размер ЛП (КДРЛП) у лиц с нормальной моделью левого желудочка, эксцентрической гипертрофией ЛЖ и концентрической гипертрофией ЛЖ больше, чем у пациентов с

концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Высокая постнагрузка со стороны большого круга кровообращения приводит к росту систолического напряжения миокардиальной стенки ЛЖ. Гипертрофический процесс направлен на снижение миокардиального напряжения, одновременно вызывая нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу [99, 108]. Развивается объемная перегрузка ЛП, нарастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ как мера преодоления диастолического напряжения стенки желудочка [132]. В этом случае основной гемодинамический удар принимает на себя ЛП с прогрессирующей гипертрофией и дилатацией под воздействием «неперекачанного» объема крови. Возможно, у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ не в полной мере реализуются клеточные механизмы гипертрофии кардиомиоцитов как компенсаторной меры на перегрузку давлением со стороны большого круга кровообращения. Таким образом, ограничение реализации «гипертрофических возможностей» со стороны камеры ЛЖ играет «сохраняющую» роль для камеры ЛП, предотвращая или оттягивая дилатационные процессы во времени.

Поскольку ремоделирование левого желудочка представляет мультифакториальный процесс, происходящие изменения являются результатом взаимодействия различных патологических феноменов, которые в настоящее время активно изучаются.

На основании вышеизложенного следует что, изначально процесс ремоделирования носит компенсаторный характер, направленный на поддержание контрактильной функции левого желудочка за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца. Однако увеличение объема остаточной крови ведет к дальнейшему расширению полости левого желудочка. Со временем, компенсаторные возможности миокарда преодолевать возрастающие нагрузки исчерпываются. У значительной

части больных при этом тоногенная дилатация трансформируется в прогрессирующую миогенную, что приводит к изменению геометрической формы левого желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок, и, как следствие, снижению насосной функции сердца и развитию хронической сердечной недостаточности [9, 43, 105]. Нарушение диастолической функции левого желудочка также является отражением процесса ремоделирования сердца [7, 61].

Диастолическая функция сердца зависит от ряда факторов, таких как атриовентрикулярный градиент во время диастолы, площадь митрального отверстия, сила трения и инерция в потоке крови, активная релаксация камер сердца и жесткость миокарда [5, 42]. Из этого ряда взаимозависимых компонентов основными в процессе заполнения левого желудочка являются два последних. При этом активное расслабление во многом зависит от свойств кардиомиоцитов, способных изменяться под действием ишемии, катехоламинов и медикаментозной терапии, тогда как в основе повышения жесткости лежит избыточное отложение фиброзной ткани в миокарде, ответственность за которое возлагается на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне [7, 67].

Появление и постоянное совершенствование метода эхокардиографического исследования сделали возможным получение достаточно полной информации об изменении структуры и функционального состояния сердца при ряде патологических процессов. В связи с тем, что изменения в геометрии левого желудочка часто предшествуют проявлению сердечной недостаточности, а в ряде случаев могут самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию сердца, характеру нарушения геометрии придается большое значение в понимании развития патологических процессов в сердце при различных заболеваниях.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования связанные с изучением процесса структурной перестройки сердечно -

сосудистой системы при АГ, анализ литературных данных не дает возможности сделать однозначного вывода о влиянии дефицита массы тела на процесс ремоделирования камер сердца у пациентов с данной патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнялась на базе МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» в период с 2007-2011 г.г.

2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов:

В соответствии с целью и в зависимости от конкретных задач в исследование были включены 100 пациентов с диагнозом АГ II ст.: I клиническую группу составили 50 мужчин с АГ и нормальной массой тела, ИМТ 19-24,9 кг/м² и ОТ 84-94 см, средний возраст которых составил 42,4±5,1лет. Во II клиническую группу вошли 50 мужчин с конституционально сниженной массой тела, с ИМТ менее 19 кг/м², ОТ менее 84см, средний возраст которых составил 42,2 + 5,8 года. Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование. Оно включало в себя сбор анамнеза, а также объективный осмотр с аускультацией сердца, легких и магистральных сосудов, измерение АД и антропометрических показателей с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: ИМТ = масса тела в кг / рост в м, возведенный в квадрат и определение окружности талии (ОТ). Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010г).

Как видно из данных, представленных в таблице 2.1.1, сформированные группы были сопоставимы по возрасту, тяжести АГ продолжительности заболевания, но отличались по индексу массы тела и ОТ.

В исследование не были включены пациенты с вторичным характером АГ, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, ХСН, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, нарушениями ритма, дислипидемией, и гиперхолестеринемией,

патологией почек и почечных артерий, с пороками сердца, окклюзирующими поражениями экстра- и интракраниальных артерий, указанием в анамнезе на инсульт.

Таблица 2.1.1.

Общая характеристика пациентов с АГ составивших клинические группы

Показатель	АГ+ НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P1-2
Возраст, годы	42,2 + 5,8	42,4 ± 5,1	Н.д.
ИМТ, кг/ м ²	22,6 ± 1,2	17,2 ± 1,6	<0,001
ОТ	88,94 ± 0,14	78,37 ± 0,64	<0,001
Длительность АГ	6,7 ± 1,3	6,8 ± 1,8	Н.д.
САД ср, мм.рт.ст.	158,2 ± 14,7	159,1 ± 12,8	Н.д.
ДАД ср., мм. рт. ст.	86,9 ± 11,8	82,21 ± 9,15	Н.д.

По причине исключить влияние вышеуказанной патологии на изучаемые гемодинамические параметры мозгового кровотока и сердечно-сосудистой системы и, таким образом, по возможности, выявить специфические для каждой клинической группы особенности гемодинамических нарушений мозгового кровотока и структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто используемыми гипотензивными препаратами у пациентов клинических групп являлись: препараты из группы ИАПФ и диуретики.

Контрольная группа формировалась целенаправленно из здоровых добровольцев- 30 мужчин, средний возраст которых составил 42,4±6,84 года, с ИМТ- 22,1±3,7 кг/м² и ОТ 87,88±0,17 см, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную и церебральную

гемодинамику. Пациенты, составившие контрольную группу, не отличались по возрасту от пациентов клинических групп, а по индексу массы тела от пациентов с АГ и нормальными значениями массы тела.

2.2. Инструментальные методы исследования:

Исследования проводились с письменного добровольного согласия пациентов, в соответствии с принятыми этическими нормами, ЛЭК одобрена ГБОУ "Екатеринбургский диагностический центр".

Для оценки структурно- функционального состояния сосудистого русла у пациентов с АГ в зависимости от ИМТ всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА) в положении пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером SSD-5500 (Aloka, Япония) линейными датчиками 5-12 МГц. Оценивали внутренний диаметр и относительную толщину стенки (ОТС) ОСА, а также состояние комплекса интима-медиа ОСА (ТИМ) (мм). В качестве нормальных значений толщины комплекса интима-медиа использовались рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007 г.) и соответствовали толщине стенки меньше 0,9 мм. Утолщению ТИМ соответствовали значения 0,9-1,3 мм, а критерием бляшки обозначали КИМ более 1,3 мм. ИЖ рассчитывали по формуле $ИЖ = \log(САД/ДАД) // (\Delta Д / Д)$, где Д -диаметр артерии, $\Delta Д$ изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла [230, 274].

Для оценки функционального состояния эндотелия выполнялась проба с постокклюзионной реактивной гиперемией по классической методике предложенной D.S. Celermajer в модификации О.В. Ивановой [205, 253]. На плечо накладывалась манжета сфигмоманометра. Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик с частотой 7,5 МГц, снабженный доплеровской функцией. Изображение оценивалось в одно- и двухмерном режимах. Датчик располагали в продольном

направлении ниже места наложения манжеты, на 2-10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемиию в плечевой артерии являлась пятиминутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводились измерения диаметра на 1 и 5 минутах после реперфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров исходного и на фоне реактивной гиперемии, выраженные в процентах. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия [295].

Одновременно оценивалась начальная скорость кровотока и увеличение кровотока на реактивную гиперемиию (см/сек) % [80].

2.2.1. Эхокардиографическое исследование

Для изучения особенностей гемодинамических параметров, всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено углубленное эхокардиографическое исследование левых отделов сердца.

Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате Esaote Caris Plus (Италия) с регистрацией результатов на принтере с тепловой фотобумагой. Исследования выполнялись датчиком с частотой 3,5 МГц по стандартной методике [156, 210, 218, 278, 290]. Она включала исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Оценка трансмитрального потока проводилась в

режиме импульсного доплера по стандартной методике [128, 159, 210].

Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по нормограмме Дюбуа. Таким образом, в диссертации часть показателей представлена в виде индексов.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций.

К структурно-геометрическим показателям относились следующие:

- конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР) (см);
- толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖП сист, ТМЖП диаст) (см);
- толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст) (см);
- относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу:

$OT\ MЖП = 2 \times TМЖП\ диаст / КДР\ ЛЖ;$

- относительная толщина задней стенки левого желудочка в диастолу:

$OT\ ЗСЛЖ = 2 \times TЗСЛЖ\ диаст / КДР\ ЛЖ;$

- относительная толщина стенки левого желудочка [22].

$OTC = (TМЖП\ диаст + TЗСЛЖ\ диаст) / КДР\ ЛЖ,$

за повышение OTC принимались значения 0,42 и более;

- индекс сферичности левого предсердия (ЛП):

$ИСЛП = \text{поперечный размер ЛП} / \text{продольный размер ЛП};$

- индекс сферичности левого желудочка в диастолу [22, 266]

$ИСЛЖ\ диаст. = \text{поперечный размер ЛЖ в диастолу} / \text{продольный размер левого желудочка в диастолу},$ (приближение этого параметра к

единице указывало на изменение физиологической эллипсоидной модели левого желудочка в сторону сферической [277].

- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с помощью формулы R. Devereux и соавторов [193, 194, 276].

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП диаст} + \text{ТЗСЛЖ диаст} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$
 (ММЛЖ считалась нормальной при значениях менее 215г);

Для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа, и полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), (г/м²). За нормальные значения принимались цифры менее 110 г/м² для женщин и менее 125 г/м² у мужчин [158].

При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная В.П. Ивановым с соавторами [298.] С учетом значений ИММТ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при $\text{ОТС} \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР ЛЖ) – при $\text{ОТС} > 0,42$. У пациентов с критическим или превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то больного относили к концентрическому типу гипертрофии левого желудочка (КГ ЛЖ), если значение ОТС было менее 0,42 – к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭГ ЛЖ).

Систолическую функцию миокарда левого желудочка мы оценивали по следующим показателям:

- конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КДОи) (мл/м²);

- конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный

к площади тела (КСОи) (мл/м²);

- фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ) (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson;

- фракция сократимости левого желудочка (ФС) (%);

- ударный объем, индексированный к площади тела (УОи) (мл/м²);

- конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС) (дин/см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [276].

$$\text{КСМС} = \{0,98 \times (0,334 \times \text{КСР} \times \text{САД}) / \text{ТЗСЛЖ}_{\text{сист}} \times (1 + \text{ТЗСЛЖ}_{\text{сист}} / \text{КСР}) - 2\} \times 10;$$

- интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [23].

$$\text{ИСИР} = \text{ФВ} / \text{ИС ЛЖ диаст.}$$

По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию левого желудочка [156].

- пиковая скорость аортального потока (Ао пик скор) (м/с);

- интеграл пиковой скорости аортального потока (Ао инт потока) (м);

- время ускорения аортального потока (Ао вр ускор) (м/с);

- пиковый градиент аортального потока (Ао пик градиент).

Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию, рассматривались следующие:

- пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E) (м/с); - пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A) (м/с); - интеграл пиковой

скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E) (м); - интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A) (м); - общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл) (ед.); - отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (интеграл A/E) (ед.); - отношение интеграла ранне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл) (ед.); - отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл) (ед.); - время изоволюмического расслабления – от первой крупной осцилляции II тона ФКГ до начала трансмитрального потока - (ВИР) (мс); - время замедления пика E (мс); - конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th. Stork и соавторов [308].

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \times \text{интеграл A} / \text{интеграл E};$$

- конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) (дин/см²) определяли по уравнению Лапласа:

$$\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ диаст.} [207].$$

Для оценки степени искажения диастолического наполнения отдельно проводился анализ показателей активной релаксации (АР) и жесткости левого желудочка. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E) (м/с), интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E) (м), время изоволюмического расслабления (ВИР) (мс) [58].

К показателям жесткости относили показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение левого желудочка: пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A) (м/с), интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A) (м), отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого

желудочка к общему интегралу транзитного потока (интеграл А/общий интеграл) (ед.), время замедления пика Е (время замедления Е) (мс), КДД, КДНС [58].

2.2.2. Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга

Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга выполнялось с использованием алгоритма обследования церебрального артериального и венозного кровотока предложенного Ю. М. Никитиным, основанного на концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях [106].

Исследование магистральных артерий мозга проводили методом дуплексного сканирования в положении пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером SSD-5500 (Aloka, Япония) линейными датчиками 5-12 МГц. Для лучшей визуализации и устранения давления на сосуды применяли методику создания «гелевой подушки». Исследование интракраниальных сосудов проводилось методом транскраниального цветового дуплексного сканирования ультразвуковыми сканерами SSD-5500 (Aloka, Япония) и Sonoline G-60 (Siemens, Германия) линейными и фазированными датчиками 2,1-2,5 МГц.

Первый функционально-морфологический уровень включал общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА).

Оценка состояния сосудов *второго функционально-морфологического уровня* включала исследование кровотока по средней мозговой артерии (СМА).

Для оценки состояния сосудов *третьего функционально-морфологического уровня* – микроциркуляторного русла (МЦР) – определяли цереброваскулярный резерв (ЦВР) по уровню реактивности

мозговых сосудов [27, 57].

Реактивность мозговых сосудов оценивали по степени снижения пиковой систолической скорости кровотока по средней мозговой артерии методом транскраниальной доплерографии на фоне сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина. Для изучения реактивности вен Розенталя (ВР) выполняли пробу с сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина (НТГ). Динамическая оценка показателей кровотока осуществлялась на 1-ой и 5-й минутах после введения препарата [80].

Четвертый морфо-функциональный уровень включал вены основания мозга, прямой синус (ПС).

Пятый морфо-функциональный уровень включал внутренние яремные вены (ВЯВ), позвоночные вены (ПВ). Исследование проводилось в положении лежа и в ортостазе.

Перед началом исследования всем больным проводилась проба с отведением верхних конечностей для исключения синдрома компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки [20].

Оценивали структурное состояние сосудов, скоростные показатели, отражающие степень кровенаполнения органа и зависящие от анатомического уровня сосудистого русла: пиковую систолическую скорость (PSV см/сек) и пиковую диастолическую скорость (EDV см/сек); усреднённую по времени максимальную скорость кровотока (TAMX см/сек); при оценке венозного кровотока среднюю (V_{mean} см/сек) и объемную (VF мл/сек) скорости кровотока; параметры кровотока отражающие степень резистентности (сопротивление) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования: пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

2.3. Методы статистического анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MedCalk, Statistika v.6. Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью

критерия t Стьюдента. Для сравнения групп использовали непараметрический тест Манна-Уитни, частоту встречаемости признака в разных группах определяли критерием точной вероятности Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$, рассматривали как достоверный.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

3.1. Анализ показателей структурно- функционального состояния сосудистой стенки и эндотелиальной функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

В последние годы выполнен ряд эпидемиологических исследований, свидетельствующих о прогностической ценности жесткости артерий при различных патологических состояниях [74, 291, 305]. Установлено, что жесткость крупных артерий является естественным интегральным фактором, определяющим сердечно - сосудистые риски [113, 172, 294] и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [107, 112, 113, 291, 305]. Известно патологическое повышение жесткости центральных артерий при ИБС, хронических почечных заболеваниях, сахарном диабете, ревматоидном артрите, АГ [270, 164, 222, 282]. В литературе имеются сведения о том, что увеличение жесткости сосудов связано со структурно-анатомическими изменениями в их стенках, характеризующимися диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания коллагена и его дезорганизацией, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [112, 305]. Ряд исследователей объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы при некоторых патологических состояниях, в том числе и АГ имеющейся эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и таким образом

способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [146, 221, 304].

Принимая во внимание данные литературы, свидетельствующие о том, что дефицит массы тела может являться самостоятельным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, на первом этапе нашего исследования предпринята попытка выявить особенности ремоделирования сосудистой стенки и функциональное состояние эндотелия по результатам дуплексного исследования ОСА и плечевой артерии при АГ в зависимости от наличия и отсутствия дефицита массы тела (табл. 3.1.1.).

В таблице 3.1.1. представлены данные сравнительного анализа параметров структурно- функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с АГ в зависимости от наличия и отсутствия дефицита массы тела. Как видно из представленных в таблице данных при сравнительном анализе значений внутреннего диаметра ОСА у пациентов клинических групп установлено достоверное расширение его у пациентов с АГ при дефиците массы тела как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$), имеющих сопоставимые с контролем значения указанного показателя. При этом наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов с АГ и дефицитом массы тела сопровождалась явным снижением линейной скорости кровотока в диастолу в сочетании с ростом пульсационного индекса как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной массой тела. Это может указывать на структурно-функциональные изменения в ОСА в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела.

Значения ОТС оказались достоверно выше как у пациентов с АГ при нормальной массе тела, так и ее дефиците (в сравнении с контролем), при этом в большей степени у последних ($p < 0,001$), что позволяет ожидать у пациентов с АГ и дефицитом массы тела с большей частотой

формирование гипертрофических типов перестройки сосудов эластического типа, чем у пациентов с АГ, имеющих нормальную массу тела.

Таблица 3.1.1.

Основные параметры структурно- функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Показатель	КГ n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P 1-2	P1-3	P2-3
Диаметр ОСА, мм.	5,51 ± 0,4	5,65 ± 0,9	7,08 ± 0,17	Н.д.	<0,001	<0,01
ТИМ, мм.	0,69 ± 0,08	0,65 ± 0,08	0,97 ± 0,10	<0,05	<0,001	<0,001
ОТС ОСА	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,17 ± 0,02	<0,001	<0,001	<0,001
EDV, см/с.	20,1 ± 9,4	16,7 ± 5,9	14,1 ± 2,3	<0,05	<0,001	<0,01
PI, усл.ед.	0,57 ± 0,22	0,80 ± 0,21	1,10 ± 0,25	<0,05	<0,001	<0,001
ИЖ, ед.	6,6 ± 0,4	6,8 ± 0,4	7,7 ± 0,4	<0,05	<0,001	<0,001

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о ремоделировании сосудов эластического типа у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, протекающего с повышением жесткости и ригидности сосудистой стенки, что в сочетании с умеренной дилатацией ОСА свидетельствует о более выраженных структурно–функциональных изменениях стенки ОСА в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела. Кроме того, выявленная нами корреляционная связь между величиной ТИМ ОСА и индексом жесткости у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($r=0,45$, $p<0,01$) указывает на то, что дефицит массы тела вносит определенный вклад в процесс дезадаптивного ремоделирования сосудистой стенки и развитием артериосклероза, что может иметь прогностическое значение в плане повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, чем у пациентов с нормальной

массой тела.

3.2. Анализ показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки плечевой артерии и эндотелиальной функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела

Целью данного фрагмента исследования явилась оценка структурно-функционального состояния сосудистой стенки плечевой артерии и функции эндотелия у пациентов с АГ при нормальной массе тела и ее дефиците.

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии обращал на себя тот факт, что у пациентов с АГ независимо от массы тела наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа плечевых артерий, однако в большей степени при дефиците массы тела, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу и повышением пульсационного индекса, указывает на более выраженные структурные изменения сосудистой стенки плечевой артерии у данной категории больных. (Табл.3.2.1.).

Результаты исследования эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците представлены в Таблице 3.2.2.

Как видно из данных представленных в таблице, исследование сосудодвигательной реакции у пациентов контрольной группы показало, что компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока в плечевой артерии приводила к увеличению ее просвета с $3,80 \pm 0,04$ до $4,72 \pm 0,03$, что соответствует $24,2 \pm 1,3\%$ от изначального диаметра плечевой артерии.

У пациентов с АГ как с нормальной массой тела, так и при ее дефиците была выявлена эндотелиальная дисфункция. Так проба реактивной гиперемии, не вызвала выраженной дилататорной реакции сосудов.

У пациентов с АГ и нормальной массой тела, дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при возобновлении кровотока после окклюзии в каждом втором случае (в 54 % случаев), но при этом, прирост диаметра плечевой артерии составил $7,85 \pm 1,4\%$, что достоверно меньше, чем в контроле ($p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу реактивной гиперемии имело место в 10%, а вазоконстрикторная реакция сосуда встречалась в 36% случаев.

Таблица 3.2.1.

Особенности внутрисосудистого кровотока и параметров ремоделирования плечевой артерии у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Показатель	ГК n=30	АГ+НМТ n=50	АГ + ДМТ тела n=50	P1-2	P1-3	P2-3
Диаметр плечевой артерии, мм	$3,80 \pm 0,04$	$3,82 \pm 0,04$	$4,10 \pm 0,06$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,05$
ТИМ, мм	$0,32 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,08$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
EDV, см/с.	$3,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
PI, усл.ед.	$4,9 \pm 1,7$	$6,7 \pm 1,9$	$7,4 \pm 2,8$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела, дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при пробе реактивной гиперемии в каждом третьем случае - в 36% случаев, при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $4,63 \pm 1,1\%$, что достоверно меньше, как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$).

Частота случаев отсутствия реакции на пробу реактивной гиперемии у пациентов данной группы была сопоставима с пациентами, страдающими АГ и имеющих нормальную массу тела - в 12% случаев, а вазоконстрикторные реакции встречались достоверно чаще - в 52% ($p < 0,001$).

Обращал на себя внимание и тот факт, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на $135,8 \pm 15,9\%$ диаметр плечевой артерии увеличился на $24,2 \pm 1,3\%$.

Таблица 3.2.2.

Результаты тестов эндотелийзависимой и вазодилатации у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Показатель	ГК n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P1-2	P1-3	P2-3
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$3,80 \pm 0,04$	$3,82 \pm 0,04$	$4,10 \pm 0,06$	<0,05	<0,001	<0,05
Диаметр плечевой артерии после окклюзии, мм.	$4,72 \pm 0,03$	$4,12 \pm 0,04$	$4,29 \pm 0,06$	<0,001	<0,001	<0,001
Потокзависимая дилатация, %	$24,2 \pm 1,3$	$7,85 \pm 1,4$	$4,63 \pm 1,1$	<0,001	<0,001	<0,001
Начальная скорость кровотока, см/сек	$47,2 \pm 5,5$	$37,3 \pm 2,3$	$33,8 \pm 1,2$	<0,001	<0,001	<0,001
Гиперемия, % увеличения кровотока	$135,8 \pm 15,9$	$208,2 \pm 14,4$	$140,2 \pm 16,4$	<0,001	Н.д.	<0,001

У больных с АГ и нормальной массой тела скорость кровотока повысилась достоверно выше – на $208,2 \pm 14,4\%$ ($p < 0,01$), а диаметр артерии увеличился лишь на $7,85 \pm 1,4\%$. Таким образом, при увеличении скорости кровотока в пробе постокклюзионной реактивной гиперемии, у больных АГ с нормальной массой тела не происходило соразмерного возрастания эндотелий-зависимой вазодилатации. Это также может свидетельствовать о неполноценной вазодилатационной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии. В группе с АГ и дефицитом массы тела не обнаружено достоверных различий в изменении скорости кровотока во время реактивной гиперемии по сравнению с контрольной группой, однако диаметр артерии увеличился достоверно меньше - на

4,71±1,4% ($p < 0,001$), что указывает на более глубокие органические изменения в сосудистой стенке и серьезные нарушения в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов.

Таким образом, показатели вазомоторной функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией оказались достоверно снижены как у пациентов с АГ с нормальной массой тела, так и при ее дефиците по сравнению с группой контроля, при этом в большей степени у последних.

Кроме того, у пациентов с АГ и нормальной массой тела, имеют место чаще всего случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемию, при этом изменение реакций сосудов, очевидно, связано с изменением влияния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела при сохранении разнонаправленности эндотелий-зависимых ответных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии происходит достоверное увеличение вазоконстрикторных реакций, что возможно связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и ЭТ-1, с преобладанием воздействия последнего [102, 133]. Учитывая это обстоятельство, а также редуцирование эндотелий-зависимых вазодилататорных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии, очевидно, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных АГ и дефицитом массы тела является недостаточной для компенсации возрастающих воздействий эндотелина 1. Это свидетельствует о серьезных нарушениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, и выраженные структурно - функциональные изменения стенки артерий мышечного типа у больных с АГ имеющих дефицит массы тела [104, 121].

Возможно, у обследованных нами пациентов АГ независимо от массы тела возникающие изменения в механизмах регуляции гладкомышечных клеток стенки сосуда приводят к развитию

вазоконстрикторных реакций и ремоделированию сосудистого русла, которое у пациентов с АГ и дефицитом массы тела получает более выраженную морфологическую составляющую по сравнению с пациентами с АГ имеющими нормальную массу тела. Это, по-видимому, обусловлено более значимым повышением содержания в крови эндотелина-1, воздействие которого на гладкомышечные клетки сосудистой стенки у пациентов данной группы становится доминирующим. Это происходит на фоне снижения секреции оксида азота, влияние которого на сократительный аппарат сосудистой стенки становится недостаточным [69, 181, 270].

Выявленная обратная корреляционная связь между напряжением сдвига на эндотелии и толщиной комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($r = -0,54$; $p = 0,01$), а также диаметром плечевой артерии в данной клинической группе ($r = -0,48$; $p = 0,01$) может свидетельствовать о том, что расширение просвета снижает напряжение сдвига на эндотелии, это может путем влияния на механизмы выработки оксида азота, стимулировать констрикцию мышечных клеток меди, увеличение тонуса и толщины сосудистой стенки [104, 121]. Кроме того, у пациентов с АГ и дефицитом массы тела в большей степени, чем у пациентов с АГ и нормальной массой тела регистрировался достоверно меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, что по видимому связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки, увеличением ее жесткости и нарушением эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов. Это делает очевидной необходимость не только исследования функции эндотелия для оценки выраженности нарушений эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, и оценку ремоделирования сосудистого русла, но и учета наличия дефицита массы тела, способствующего прогрессированию АГ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

В настоящее время в России в структуре общей смертности доля сердечно-сосудистых заболеваний составляет 55 % [110], причём АГ является основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний [110]. Традиционно к основным органам-мишеням, которые вовлекаются в патологический процесс при АГ, относят сосуды, сердце, головной мозг, почки, поскольку они во многом определяют клиническую симптоматику и прогноз заболевания. Как известно, ремоделирование сердечно-сосудистой системы происходит одновременно на различных структурно-функциональных уровнях во всех органах-мишенях, поэтому закономерно, что в рамках сердечно-сосудистого континуума развитие и прогрессирование поражения сосудистого русла, сердца и головного мозга идет параллельно. Как следует из данных литературы, одним из факторов, определяющим неблагоприятный прогноз в различных когортах больных, в связи с высокой вероятностью развития сосудистых катастроф, имеющих нередко фатальное значение, является дефицит массы тела.

В связи с этим, целью нашего исследования на следующем этапе явилось изучение особенностей структурно-геометрических, систолических и диастолических параметров левых отделов сердца, а также структурно-функционального состояния мозговых сосудов у пациентов с АГ с учетом отсутствия и наличия дефицита массы тела, с точки зрения прогностической значимости дефицита массы тела, как фактора клинического риска нарушений мозгового кровотока и развития ХСН при АГ.

4.1. Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов и вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с АГ и дефицитом массы тела

При анализе состояния морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, изменением сферической формы левого желудочка (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Параметр	КГ n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P1-2	P1-3	P2-3
ИС ЛП, усл.ед.	0,64±0,02	0,63±0,02	0,67±0,11	н.д.	Н.д.	<0,01
ИС ЛЖ, усл.ед.	0,43±0,03	0,54±0,07	0,64±0,12	<0,001	<0,001	<0,001
ММЛЖ,г.	147,92±25,29	245,2±64,49	236,4±51,1	<0,001	<0,001	н.д.
ИММЛЖ, г/м ² .	79,36±16,58	135,37±33,19	148,19±23,57	<0,001	<0,001	<0,05
ТМЖПс,см.	1,40±0,07	1,69±0,22	1,58±0,15	<0,001	<0,001	н.д.
ТМЖПд,см.	0,90±0,06	1,17±0,10	1,24±0,12	<0,001	<0,001	н.д.
ТЗСЛЖс, см.	1,55±0,29	1,79±0,24	1,75±0,22	<0,001	<0,05	н.д.
ТЗСЛЖд,см.	0,91±0,06	1,18±0,15	1,23±0,16	<0,001	<0,001	н.д.
ОТ ЛЖ, усл.ед.	0,42±0,04	0,52±0,06	0,55±0,1	<0,001	<0,001	н.д.
КДР, см.	4,29±0,32	4,48±0,57	4,58±0,88	<0,05	н.д.	<0,05
КСР, м.	2,71±0,62	2,75±0,32	2,73±0,43	н.д.	н.д.	н.д.

Подтверждением могут служить данные, свидетельствующие о

достоверном росте при сопоставлении с контролем показателей ИС ЛЖ как в группе пациентов с АГ с дефицитом массы тела, так и при ее нормальных значениях соответственно ($p < 0,001$). При этом у пациентов с АГ и нормальной массой тела значения вышеуказанного показателя оказались достоверно меньше, чем у пациентов с АГ и ее дефиците ($p < 0,001$).

Значения показателя ИС ЛП, позволяющего оценить геометрию левого предсердия сердца у пациентов с АГ достоверно не отличались от контроля, однако оказались достоверно выше у пациентов с АГ и дефицитом массы тела в сравнении с больными АГ при ее нормальных значениях ($p < 0,01$).

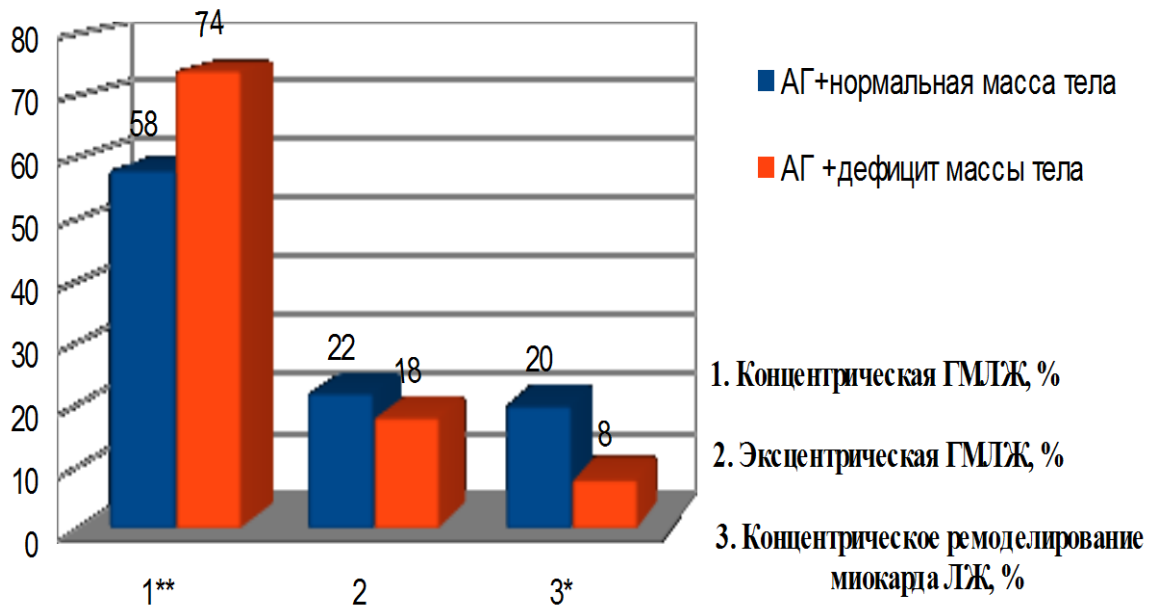
Изменения сферичности левого желудочка сердца у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом сопровождалась достоверным ростом толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка ($p < 0,001$).

Толщина задней стенки левого желудочка также достоверно возрастала в сравнении с контролем у пациентов с АГ независимо от массы тела ($p < 0,001$).

Вполне закономерно в исследуемых группах менялся и более точный структурный показатель левого желудочка, такой как ИММЛЖ. Вышеуказанный показатель у пациентов с АГ независимо от массы тела оказался достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ у пациентов с АГ и дефицитом массы тела достоверно превышали соответствующие величины ИММЛЖ у больных с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Выявленные различия в структурно-геометрических показателях свидетельствует о том, что у пациентов с АГ и дефицитом массы тела чаще, чем у пациентов с АГ, имеющих нормальную массу тела будут формироваться гипертрофические типы ремоделирования левого желудочка.

Для подтверждения данного суждения на следующем этапе нами проведен анализ частоты формирования различных типов ремоделирования в исследуемых группах в соответствии с классификацией, предложенной В.П. Ивановым с соавторами [298].



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ при сравнении пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела.

Рис. 4.1.1 Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

В результате проведенного исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в исследуемых группах (Рис.4.1.1) установлено, что у пациентов с АГ, имеющих дефицит массы тела, ремоделирование с развитием ГМЛЖ имело место в 92% случаев, при этом в 74% случаев с формированием концентрического типа ГМЛЖ. Эксцентрический вариант ГМЛЖ формировался реже, лишь в 18% случаев.

Среди пациентов с АГ и нормальной массой тела, ремоделирование с развитием ГМЛЖ имело место в 80 % случаев, при этом

концентрический тип ГМЛЖ выявлялся достоверно реже – в 58% случаев ($p < 0,01$), тогда как концентрическое ремоделирование достоверно чаще – в 20% случаев, чем у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($p < 0,05$). Частота формирования эксцентрического варианта ГМЛЖ встречалась практически также часто, как и у пациентов с АГ и дефицитом массы тела – в 22% случаев.

Таким образом, представленные данные, касающиеся структурно-геометрического состояния левых камер сердца у больных АГ с различной массой тела, свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ независимо от массы тела ведущими типами изменения геометрии левого желудочка является ремоделирование с формированием, преимущественно концентрического варианта ГМЛЖ. При этом обращает на себя внимание тот факт, что этот тип ремоделирования ЛЖ встречался достоверно чаще при дефиците массы тела ($p < 0,01$). По видимому это связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки, увеличением ее жесткости и нарушением эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, у пациентов с дефицитом массы тела, приводящих к значимому повышению периферического сопротивления сосудов и дополнительной перегрузке левых камер сердца.

Об этом свидетельствуют и выявленная нами тесная корреляционная связь у пациентов с АГ и дефицитом массы тела между ИЖ и ИММЛЖ ($r = 0,34$) ($p < 0,01$), при отсутствии таковой в группе пациентов с АГ и нормальной массой тела. Кроме того, выявленная коррелятивная связь может свидетельствовать и том, что дефицит массы тела вносит определенный вклад не только в дезадаптивное ремоделирование сосудистой стенки с формированием его концентрических вариантов и вазоконстрикторных типов эндотелиальной дисфункции, но и прогрессирование структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка с развитием ГМЛЖ.

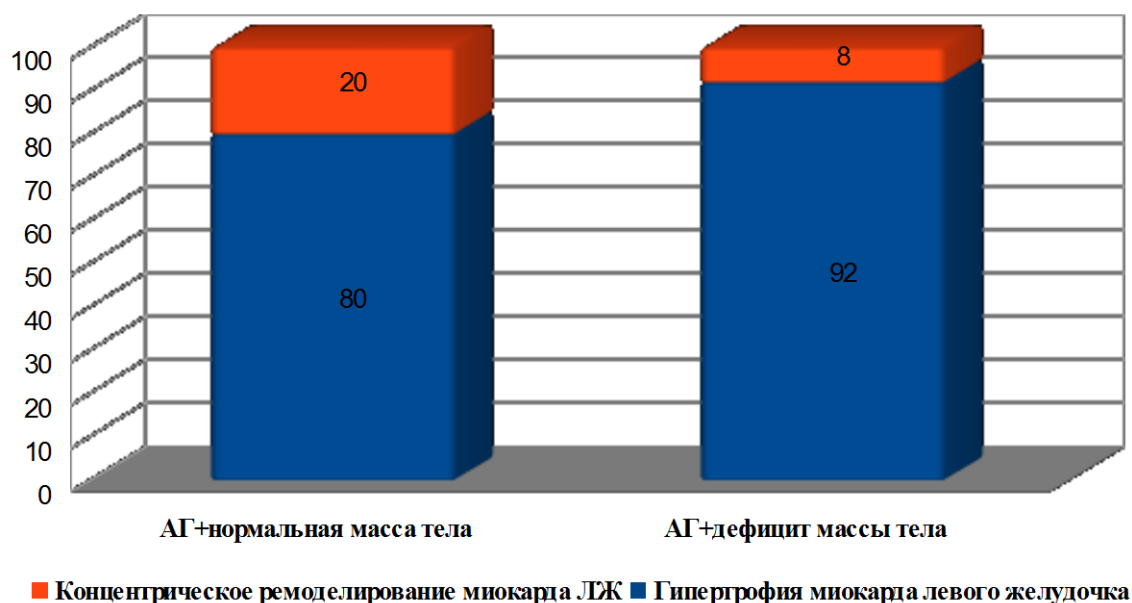


Рис. 4.1.2 Соотношение гипертрофических и негипертрофических типов структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците.

4.2. Анализ показателей систолической функции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у больных АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом были выявлены в той или иной степени, выраженные ее нарушения (Табл. 4.2.1.).

Как видно из данных, представленных в таблице, пациенты с АГ и дефицитом массы тела характеризовались изменением объемных показателей левого желудочка. Так, значения показателей конечно-диастолического объема оказались статистически достоверно выше в сравнении с контролем ($p < 0,001$), тогда как значения УОи и ФВ хотя и оставались в пределах физиологической нормы, но были достоверно ниже как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о скрытой

систолической дисфункции левого желудочка.

Таблица 4.2.1.

Основные параметры систолической функции левого желудочка у пациентов с АГ с учетом отсутствия и наличия дефицита массы тела.

Параметр	ГК n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P 1-2	p 1-3	p 2-3
КДОи (мл/м ²)	48,31±1,49	52,35±1,84	60,91± 1,61	<0,001.	<0,001	<0,001.
КСОи (мл/м ²)	16,33±1,49	16,79±0,83	16,49± 1,61	н.д.	н.д.	н.д.
ФВ(%)	69,04±0,43	71,93±0,58	64,60± 0,32	<0,001	<0,001	<0,001
ФС (%)	36,32±0,47	43,02±1,37	34,10± ,33	<0,001	<0,001.	<0,001.
УОи (мл/м ²)	37,57±1,79	42,67± 1,34	30,92± 0,83	<0,001	<0,001	<0,001
Ао пик.уск. (м/с)	0,96±0,01	1,04±0,02	0,93±0,02	<0,01	<0,01	<0,01
Ао вр.уск (м/с)	109,16±0,62	93,35±2,69	112,6±23,76	<0,001	Н.д.	<0,001
КСМС, (дин/см)	117,24±4,53	120± 3,01	123± 3,10	н.д.	<0,001	<0,001
ИСИР, (ед).	165,27±13,24	126,71± 18,76	115,35± 24,47	<0,001	<0,001	<0,01

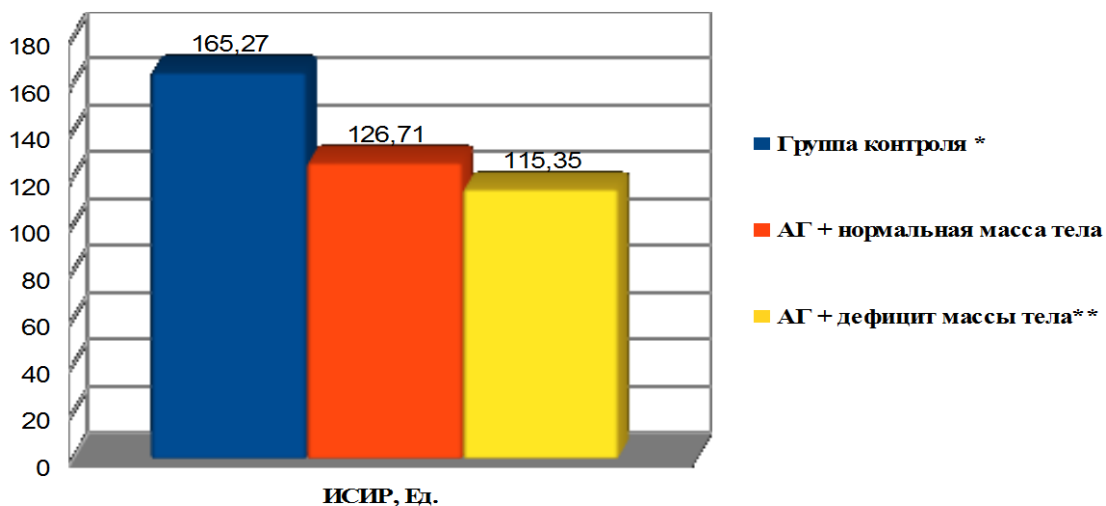
Наряду с изменениями объемных показателей левого желудочка, у пациентов с АГ и дефицитом массы тела имелись изменения в доплеровских показателях изгнания крови в аорту. Так, у пациентов с АГ и дефицитом массы тела было выявлено достоверное увеличение пика скорости трансортального потока в сравнении с контролем ($p < 0,01$). При этом время ускорения орталного потока оказалось достоверно меньше как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$).

Тогда как у пациентов с АГ и нормальной массой тела несмотря на

достоверно значимо большие значения КДОи УОи, ФВ и ФС оказались достоверно большими как в сравнении с контролем так и пациентами с АГ и дефицитом массы тела свидетельствовали о гиперкинетическом типе гемодинамики.

С целью выявления зависимости состояния систолической функции левого желудочка от изменений в его структурно-геометрических показателях в исследуемых группах был проведен анализ значений такого показателя как ИСИР, представляющего собой отношение фракции выброса левого желудочка к индексу сферичности левого желудочка.

Как видно из данных представленных на Рис. 4.2.1., величина ИСИР оказалась достоверно ниже контрольных значений у пациентов с АГ независимо от массы тела ($p < 0,001$). Однако у пациентов с АГ с дефицитом массы тела его значения имели достоверно низкие значения, чем у пациентов с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,05$).



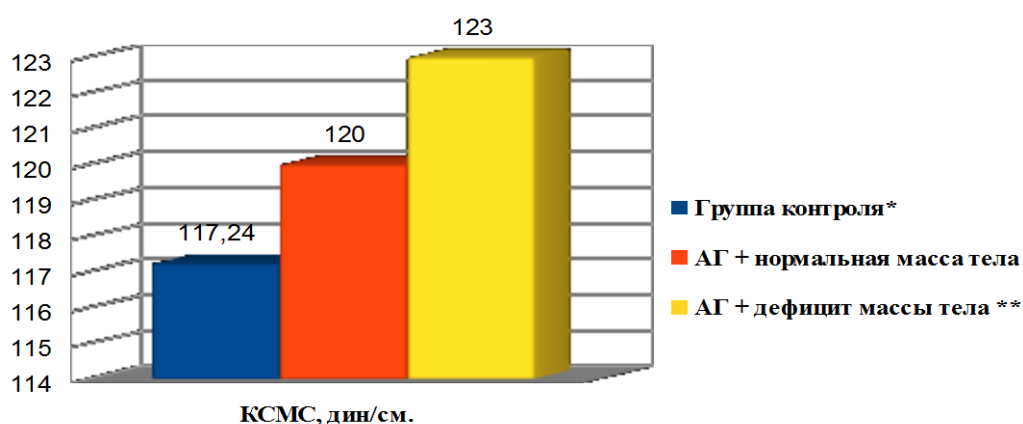
* $p < 0,001$ ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела.

Рис. 4.2.1. Динамика показателя ИСИР у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Ввиду того, что данный производный показатель позволяет оценить

контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени сферизации левого желудочка, выявленные отличия у пациентов с АГ, составивших клинические группы (в сравнении с контрольной группой) могут свидетельствовать об имеющейся у пациентов исследуемых групп неблагоприятных тенденциях в плане нарастания снижения сократительной функции левого желудочка, по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца. При этом с большей вероятностью можно ожидать быстрого нарастания систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, имеющих более выраженные изменения геометрии левых камер сердца в сравнении с больными АГ и нормальной массой тела.

Результаты анализа значений показателя КСМС у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом позволили дать оценку степени напряженности адаптационных механизмов текущего патологического процесса, затрагивающего внутрисердечную гемодинамику.



* $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ при сравнении пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела.

Рис.4.2.2 Динамика показателя КСМС у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Как видно из данных, представленных на Рис. 4.2.2., в целом показатель КСМС у пациентов с АГ и дефицитом массы тела оказался достоверно выше как в сравнении с контрольной группой, так и с

больными АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$).

Достоверно значимый рост показателя КСМС и низкие значения ИСИР у пациентов с АГ с дефицитом массы тела свидетельствует не только о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики, но и начале процесса дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца. У пациентов с АГ и нормальной массой тела сопоставимых по тяжести и длительности процесса с пациентами с АГ и дефицитом массы тела, имеющих не отличающиеся от контроля значения КСМС могут указывать на то, что процесс ремоделирования у них носит адаптивный характер, направленный на сохранение нормальной гемодинамики.

Одной из задач ГМЛЖ при АГ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу, как систолы, так и диастолы сердечного цикла. Поддержанию сердечного выброса способствуют ГМЛЖ и механизм Франка-Старлинга. У больных АГ с дефицитом массы тела в отличие от пациентов с АГ с нормальной массой тела отмечена корреляционная связь между конечным диастолическим и ударным объемом ($r=0,83$ $p < 0,01$), однако рост КДОи не приводил к увеличению фракции выброса, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга у больных АГ и дефицитом массы тела. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела, рост КДОи и КСМС приводили к снижению УОи и ФВ, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка – Старлинга у больных АГ при дефиците массы тела и переходе от адаптивного ремоделирования левых камер сердца в дезадаптивное с развитием миокардиальной недостаточности и систолической дисфункции.

У пациентов с АГ и нормальной массой тела (сопоставимых по тяжести и длительности процесса с пациентами с АГ и дефицитом массы тела), нормальные значения объемных показателей левого желудочка, ФВ и КСМС указывают на преобладающую роль структурно-геометрических

характеристик левого желудочка в поддержании гемодинамики и свидетельствуют о том, что ремоделирование у данной категории больных в целом носит адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса [158]. Таким образом, можно предположить, что при прогрессировании артериальной гипертензии у лиц, имеющих дефицит массы тела, можно ожидать более быстрое развитие дезадаптивного ремоделирования и систолической дисфункции.

4.3. Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ и дефицитом массы тела

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом, обращали на себя внимание изменения ряда параметров, свидетельствующих как о нарушении процессов активной релаксации, так и повышении жесткости миокарда левого желудочка (Табл. 4.3.1.).

На нарушение фазы активной релаксации у пациентов с АГ независимо от массы тела указывало достоверное снижение скорости и интеграла скорости ранне-диастолического наполнения E ($p < 0,001$). Следует отметить, что достоверно меньшие значения скорости E , имели место у пациентов с дефицитом массы тела, чем у больных АГ и ее нормальными значениями ($p < 0,001$).

Кроме того, достоверно меньшие значения у пациентов с АГ имели значения соотношения интеграла скорости ранне-диастолического наполнения E к общему интегралу трансмитрального потока как у пациентов с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,01$), так и ее дефиците ($p < 0,001$), что могло свидетельствовать о нарушении процесса расслабления миокарда левого желудочка, при этом в большей степени у последних ($p < 0,001$).

Снижение показателей скорости E , интеграла E , а также отношения интеграл E / Общий интеграл трансмитрального потока сопровождалось

статистически значимым ростом у пациентов клинических групп значений времени изоволюмического расслабления ($p < 0,001$), при этом в большей степени при дефиците массы тела ($p < 0,001$).

Таблица 4.3.1.

Показатели активной релаксации миокарда левого желудочка у больных АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Показатели	ГК n-30	АГ+НМТ n-50	АГ+ДМТ n=50	P1-2	p1-3	p2-3
Пиковая скорость E (м/с)	0,83± 0,10	0,71± 0,20	0,56±0,20	<0,001	<0,001	<0,001
Интеграл E (м)	0,15±0,04	0,10±0,02	0,08±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Общий интеграл (м)	0,23±0,03	0,18±0,04	0,17±0,04	<0,001	<0,001	Н.д.
Ин.Е /ин.общ. (ед.)	0,64±0,01	0,58±0,02	0,48±0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ВИР (мсек)	68,0±8,3	83,57±10,7	97,36±20,1	<0,001	<0,001	<0,001

Таким образом, полученные данные указывают на то, что у пациентов с АГ независимо от массы тела имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка, при этом в большей степени у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, о чем свидетельствуют достоверно низкие в сравнении с больными АГ и нормальной массой тела показатели активной релаксации - значения интеграла скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка и ВИР.

При сравнительном анализе показателей, характеризующих жесткость миокарда левого желудочка, также были выявлены существенные отличия у пациентов с АГ и различной массой тела в сравнении с группой контроля, свидетельствующие о снижении эластичности миокарда левого желудочка и повышении его жесткости.

Как показано в таблице 4.3.2.показатель интеграла скорости поздне-диастолического наполнения А достоверно уменьшался у пациентов с АГ и дефицитом массы тела как в сравнении с контрольной группой, так и в сравнении с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p<0,001$).

О нарушении податливости стенок левого желудочка у больных с АГ независимо от массы тела, свидетельствует и достоверное увеличение показателей, характеризующих систолу предсердий, таких как отношение интеграла скорости А к интегралу митрального потока, а также отношение интеграла скорости А к интегралу скорости Е, времени замедления пиковой скорости пассивного наполнения ЛЖ.

Таблица 4.3.2.

Показатели жесткости миокарда левого желудочка у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Показатели	ГК n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	p1-2	p1-3	p2-3
Пиковая скорость А (м/с)	0,62±0,02	0,58±0,01	0,56±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
Инт. А (м)	0,08±0,02	0,08±0,02	0,09±0,03	Н.д.	<0,01	<0,01
Инт.А / Ин. Е (усл.ед.)	0,63±0,24	0,84±0,26	1,25±0,61	<0,001	<0,001	<0,001
Ин. А/ общ ин. (усл.ед.)	0,36±0,13	0,48±0,22	0,55±0,28	<0,001	<0,001	<0,01
Время замед.Е (мсек)	183,63±2,77	158,07±2,09	145,98±3,38	<0,001	<0,001	<0,01
КДД мм.рт.ст.	10,26±3,91	13,46±3,73	19,68±8,83	<0,001	<0,001	<0,001
КДНС (дин/см ²)	10,25±4,44	13,40±4,55	28,48±15,2	<0,01	<0,001	<0,001

Так, достоверно выше у пациентов клинических групп в сравнении с контролем оказались значения отношения Интеграл А / Общий интеграл, интеграл А / Интеграл Е, времени замедления пиковой скорости пассивного наполнения ЛЖ ($p < 0,001$), и прежде всего, с разной степенью достоверности у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

При анализе показателя КДНС, отражающего напряжение стенки левого желудочка в конце диастолы также выявлено его достоверное увеличение в сравнении с группой контроля у пациентов с АГ как с нормальной массой тела ($p < 0,01$), так и при ее дефиците ($p < 0,001$), что может служить подтверждением высказанного ранее суждения о повышении жесткости миокарда левого желудочка у пациентов с АГ независимо от массы тела. Однако, значения КДНС, как и другие показатели жесткости оказались достоверно выше при АГ и дефиците массы тела, что может указывать на прогрессирование повышения жесткости миокарда ЛЖ у пациентов с АГ по мере развития дефицита массы тела. При сравнительном анализе частоты формирования различных типов диастолической дисфункции у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом (таблица 4.3.3), было выявлено, что если у пациентов с АГ и нормальной массой тела, нормальная диастолическая функция сохранялась в каждом втором случае (54%), то при ее дефиците - лишь в каждом пятом случае (18%), $p < 0,001$. Вместе с тем, у пациентов с АГ диастолическая дисфункция формировалась преимущественно по гипертрофическому типу: практически у каждого второго пациента с АГ и нормальной массой тела (46%), а также у большинства больных с дефицитом массы тела (64%). Следует отметить, что частота формирования диастолической дисфункции у пациентов с АГ с дефицитом массы тела достоверно возрастала в сравнении с таковой у пациентов с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,05$). Кроме того, следует отметить, что у больных с АГ и дефицитом массы тела, в отличие от пациентов с АГ и нормальной массой тела, в каждом шестом случае

выявлялись псевдонормальный или рестриктивный типы диастолической дисфункции (в 10% и 8% соответственно). Представленные данные сравнительного анализа диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ и нормальной массой тела и при ее дефиците, свидетельствовали о наличии у них диастолической дисфункции, как с нарушением активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка. При этом следует отметить, что ухудшение диастолической функции у пациентов исследуемых клинических групп усугублялось по мере развития дефицита массы тела.

Таблица 4.3.3 Типы диастолической дисфункции у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Тип диастолической дисфункции	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50
Нормальная диастолическая функция	27 (54%)	9 (18%)*
Гипертрофический тип ДД	23 (46%)	32 (64%)
Псевдонормальный тип ДД	-	5 (10%)*
Рестриктивный тип ДД	-	4 (8%)*

* $p < 0,001$ – в сравнении с гипертрофическим типом ДД внутри группы.

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела, изменения геометрии левых отделов сердца и дилатация левого желудочка, свидетельствующая о неполном опорожнении левого желудочка в период его систолы, приводили к снижению эффективности его систолического сокращения и уменьшению фракции выброса, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга и развитии миокардиальной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка [10, 217]. Увеличение объемных показателей левого желудочка и массы миокарда оказывали моделирующее влияние на характер диастолического

наполнения левого желудочка и приводили к развитию диастолической дисфункции с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жесткости миокарда, о чем свидетельствовало формирование, в ряде случаев, псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции, что также свидетельствовало о развитии дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца у данной категории больных. Кроме того, дальнейшее увеличение объема остаточной крови в ЛЖ будет приводить к прогрессирующему расширению полости левого желудочка и снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, результатом чего может быть дальнейшее изменение геометрической формы левого желудочка, резкое увеличение напряжения его стенок, и, как следствие, дальнейшее снижение насосной функции сердца и диастолической дисфункции с развитием хронической сердечной недостаточности [3, 78].

Выявленные в ходе исследования изменение сферичности левых камер и нормальные значения ФВ указывали на преобладающую роль структурно-геометрической перестройки в формировании сердечного выброса у пациентов с АГ и нормальной массой тела. Однако снижение ИСР, и развитие практически в каждом втором случае диастолической дисфункции по гипертрофическому типу у этой категории пациентов, может свидетельствовать о напряжении адаптивных возможностей ремоделирования левого желудочка.

Таким образом, процесс структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и дефицитом массы тела чаще, чем среди пациентов с АГ и нормальной массой тела, при сопоставимой продолжительности АГ и практически равнозначных средних значениях АД, протекает с формированием преимущественно гипертрофических типов ремоделирования левых камер сердца и носит дезадаптивный характер с развитием миокардиальной недостаточности, искажением

диастолического наполнения левого желудочка с вовлечением всех фаз диастолы, с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жесткости миокарда, с формированием, в ряде случаев, псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции.

4.4. Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

Учитывая клиническую значимость ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений у пациентов с АГ при дефиците массы тела, исходя из имеющихся литературных данных, а также с целью выявления возможной связи между ремоделированием сосудистой стенки, состоянием эндотелиальной функции, особенностями ремоделирования левых камер сердца и церебральной гемодинамикой у пациентов с АГ и дефицитом массы тела на следующем этапе нашего исследования проведена оценка гемодинамики церебрального кровотока методом дуплексного сканирования у больных с АГ при нормальной массе тела и ее дефиците.

В настоящей главе представлены результаты комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом с использованием алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга предложенного Ю. М. Никитиным [106]. На основании концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях проведен анализ церебрального артериального и венозного кровотока у пациентов с АГ при нормальной массе тела и ее дефиците. К первому структурно-функциональному уровню отнесены магистральные артерии головы, ко второму - интрацеребральные артерии, к третьему - определение цереброваскулярной реактивности по СМА и реактивности вен Розенталя,

к четвертому структурно-функциональному уровню – венозная система головы (вены Розенталя и прямой синус) и пятому уровню – яремные и позвоночные вены.

Сравнительный анализ значений диаметра сонных артерий, ТИМ, абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и средней мозговой артерии, составляющих первый и второй структурно-функциональные уровни сосудистой системы головного мозга у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия дефицита массы тела и в контрольной группе выявил определенные изменения в ряде исследуемых параметров.

Как видно из данных, представленных в таблицах (таблицы 4.4.1., 4.4.2.), при сканировании ОСА и ВСА у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия дефицита массы тела достоверные различия были выявлены не только в значениях диаметра ОСА (как это было отмечено в предыдущей главе), но и ВСА в сравнении с контролем. При этом, значения диаметра ВСА у пациентов с АГ, как и ОСА оказались достоверно больше в сравнении с контролем ($p < 0,001$) и значимо больше у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Достоверно выше у пациентов с АГ и дефицитом массы тела имели место значения ТИМ магистральных сосудов каротидного бассейна как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$). Наблюдаемая дилатация ОСА и ВСА, у пациентов с АГ и дефицитом массы тела сопровождалась явным снижением скоростных показателей кровотока и ростом индекса резистивности, что в сочетании высокими значениями пульсационного индекса (как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной массой тела) указывает на выраженные структурно-функциональные изменения в артериях каротидного бассейна в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела. Умеренная дилатация экстракраниальных

сосудов и снижение скорости кровотока в них на фоне низких значений индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса у пациентов с АГ с нормальной массой тела указывала на ригидность сосудистой стенки и в определенной степени сохранение сосудистого тонуса [81].

Таблица 4.4.1.

Показатели мозгового кровотока по данным эстракраниальной и транскраниальной доплерографии у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

	Параметр	КГ n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ОСА	Диаметр (мм.)	5,51±0,4	5,65±0,9	7,08±0,17	Н.д.	<0,001	<0,01
	ТИМ (мм)	0,69±0,08	0,65±0,08	0,97±0,10	<0,05	<0,001	<0,001
	PSV(см/с)	46,4±7,1	42,2±6,3	38,3±6,1	<0,01	<0,01	<0,01
	EDV(см/с)	20,1±9,4	16,7±5,9	14,1±2,3	<0,05	<0,001	<0,01
	TAPV	30,6±2,5	23,2±2,4	20,1±3,3	<0,001	<0,001	<0,001
BCA	Диаметр (мм)	4,83±0,71	6,31±0,74	7,21±0,74	<0,001	<0,001	<0,05
	PSV (см/с)	49,2±6,1	40,3 ±4,5	38,5±4,3	<0,001	<0,001	<0,05
	EDV(см/с)	22,1 ±9,1	16,2±5,5	14,5±2,6	<0,001	<0,001	<0,05
	TAPV	30,4±2,8	23,2±2,4	20,7±1,3	<0,001	<0,001	<0,001
ПВА	Диаметр (мм)	3,39±0,51	3,44±0,53	3,57±0,50	Н.д.	<0,05.	Н.д.
	PSV(см/с)	43,6±7,2	44,6±7,4	45,2±7,5	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	EDV(см/с)	16,4±4,0	19,3±4,4	20,1±4,5	<0,001	<0,001	Н.д.
	TAPV	27,2±2,2	29,3±1,7	31,8±3,9	<0,01	<0,001	<0,001
СМА	PSV(см/с)	77,9±12,1	72,1±10,7	71,2±11,1	<0,01	<0,01	Н.д.
	EDV(см/с)	36,7±4,5	32,1±2,6	30,8±2,4	<0,001	<0,001	<0,01
	TAPV	49,6±8,3	46,0±2,5	42,1±1,7	<0,05	<0,001	<0,001

Изменения в сравниваемых группах были получены в показателях

отражающих кровотоков по позвоночным артериям, что возможно обусловлено участием позвоночных артерий в экстрацеребральной циркуляции с перераспределением различных объемов крови в мышечные ветви в зависимости от особенностей строения периферической сосудистой сети.

Таблица 4.4.2

Показатели значений индексов резистивности и пульсового индекса по данным эстракраниальной и транскраниальной доплерографии у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

	Параметр	КГ n=30	АГ+НМТ тела n=50	АГ+ДМТ n=50	P 1-2	P1-3	P2-3
ОСА	PI(усл.ед)	0,57±0,22	0,80±0,21	1,10±0,25	<0,05	<0,001	<0,001
	RI(усл. ед.)	0,64±0,07	0,52±0,05	0,79±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
ВСА	PI(усл.ед)	0,97±0,21	0,81±0,20	1,12±0,22	<0,001	<0,001	<0,001
	RI(усл. ед.)	0,66±0,08	0,51±0,03	0,77±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
ПвА	PI(усл. ед.)	0,80±0,22	0,79±0,21	0,96±0,24	Н.д.	<0,001	<0,001
	RI(усл. ед.)	0,54±0,08	0,52±0,08	0,56±0,09	Н.д.	Н.д.	Н.д.
СМА	PI(усл. ед.)	0,72±0,07	0,60±0,05	0,84±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
	RI(усл. ед.)	0,58±0,07	0,43±0,03	0,66±0,09	<0,001	<0,001	<0,001

А также внутрипросветных диаметров, косвенно определяющих долю объемного притока в ветви экстра- и интрацеребральной локализацией [81].

Следует отметить, что отсутствие значимых различий значений диаметра позвоночных артерий у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефиците, может являться следствием вариабельности этого показателя в норме и при различных патологических состояниях [81].

Достоверно значимые различия в сравниваемых группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по средней мозговой артерии, составляющей второй структурно- функциональный

уровень сосудистой системы головного мозга. У пациентов с АГ и нормальной массой тела имело место снижение скорости кровотока на фоне низких значений индекса гидродинамического сопротивления (RI). У пациентов с АГ и дефицитом массы тела значительно меньшие, чем в контроле показатели скорости кровотока сопровождалась его ростом.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов с АГ независимо от значений массы тела наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки: расширение просвета магистральных церебральных сосудов и, связанное с расширением просвета сосуда, снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и СМА прямолинейного хода, без гемодинамически значимых стенозов, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки и, как следствие изменение сосудистого сопротивления и нарушение мозгового кровотока. Исходя из того, что ауторегуляторная реакция церебральных артерий заключается в умеренной вазодилатации, эквивалентом которой является увеличение диаметра магистральных артерий и снижение периферического сопротивления можно предположить, что у пациентов с АГ и нормальной массой тела ремоделирование сосудистой стенки носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела, напротив, снижение скоростных показателей кровотока по магистральным мозговым артериям с большей степенью достоверности в фазу диастолы, сопровождалась ростом пульсационного индекса PI и гидродинамического сопротивления RI. Это может свидетельствовать о сосудистой дезадаптации, возможно связанной как с ремоделированием сосудистого русла с формированием преимущественно концентрического типа гипертрофии церебральных артерий с нарушением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, так и эндотелиальной дисфункцией с формированием гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, приводящей, в том числе и к ареактивности мелких пенетрирующих сосудов [40, 51, 284,

288].

Об этом свидетельствуют и выявленная нами у пациентов с АГ и дефицитом массы тела обратная зависимость линейной скорости кровотока в диастолу по ОСА от ее диаметра ($r=-0,40$, $p<0,05$), прямая корреляционная связь между гидродинамическим сопротивлением - RI и линейной скоростью кровотока в диастолу в системе СМА ($r=0,35$; $p<0,05$). А выявленная значимая положительная корреляция между индексом резистентности (IR) ОСА и СМА ($r = 0,50$; $p < 0,05$), может свидетельствовать о значительных нарушениях механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при АГ и дефиците массы тела.

Для объективизации мозгового кровотока помимо оценки морфофункционального состояния магистральных артерий большое значение имеет оценка цереброваскулярной реактивности как основного показателя резервов ауторегуляции мозговой гемодинамики [81]. Доказано, что снижение цереброваскулярной реактивности является наиболее точным прогностическим критерием риска нарушений мозгового кровообращения [57, 106, 140].

Для оценки состояния цереброваскулярной реактивности, всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся тест с нитроглицерином, заключающийся в оценке показателей усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAPV) в бассейнах обеих СМА до и через 3 мин после сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина. Индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦР) рассчитывали как отношение исходных показателей TAPV и значений TAPV после пробы. Положительной (т.е. нормальной) считалась реакция при ИЦР=1,1–1,14; усиленной положительной- при ИЦР>1,14; отрицательной – при ИЦР=0,9–1,1; парадоксальной – при ИЦР<0,9 [15].

Как видно из представленных в таблице 4.4.3. данных, у пациентов с АГ и нормальной массой тела наблюдалось снижение индексов в тесте на

цереброваскулярную реактивность (на 11%) и достоверное снижение индексов периферического сосудистого сопротивления (на 14%).

Таблица 4.4.3.

Показатели индекса реактивности СМА у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците.

Параметр	КГ n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	P 1-2	P1-3	P2-3
ТАРV исх.	49,6±8,3	46,0±2,5	42,1±1,7	<0,05	<0,001	<0,001
ТАРV после приема НТГ	58,1±7,9	41,5±2,4	37,4±1,5	<0,001	<0,001	<0,001
ИЦР	1,17	0,90	0,88			
RI(усл. ед.)	0,58±0,07	0,43±0,03	0,66±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
RI(усл. ед.) после приема НТГ	0,52±0,08	0,37±0,02	0,78±0,08	<0,001	<0,001	<0,001

Это подтверждает факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов у пациентов с АГ и нормальной массой тела. В группе пациентов с АГ и дефицитом массы тела обнаружено достоверное снижение индекса цереброваскулярной реактивности изначально сниженного мозгового кровотока (на 11%) и увеличение индексов периферического сосудистого сопротивления на 18%, что указывает на истощение цереброваскулярных резервов и срыва механизмов ауторегуляции, нарушении структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно вызванных нарушением механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, ведя к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, а также возможно изменением емкости капиллярного русла, вследствие уменьшения плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла [15, 81].

Для изучения реактивности вен Розенталя (ВР) выполняли пробу с

сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина (НТГ). Динамическая оценка показателей кровотока осуществлялась на первой и пятой минутах после введения препарата [81].

Как видно из данных представленных в Таблице 4.4.1. при проведении пробы с нитроглицерином у пациентов контрольной группы выявлен достоверный рост значений линейной скорости кровотока по венам Розенталя с $12,2 \pm 2,5$ в первую минуту пробы до $14,4 \pm 2,4$ см/с к пятой минуте; $p < 0,05$ и индекса резистивности соответственно с $0,49 \pm 0,07$ до $0,50 \pm 0,11$; $p < 0,05$. что, по-видимому, направлено на предупреждение венозной гиперемии и достигается ускорением венозного кровотока [153]. В группе пациентов с АГ и нормальной массой тела, напротив, отмечено достоверно значимое снижение как линейной скорости кровотока по венам Розенталя с $13,6 \pm 3,5$ в первую минуту до $8,5 \pm 2,9$ к концу 5 минуты соответственно; $p < 0,05$, так и индекса резистивности с $0,41 \pm 0,2$ до $0,34 \pm 0,11$; соответственно; $p < 0,05$, что свидетельствует о неадекватном функционировании миогенного механизма ауторегуляции при АГ и нормальной массе тела. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела наблюдалось лишь достоверное снижение линейной скорости кровотока с $14,7 \pm 5,8$ до $8,5 \pm 2,4$ соответственно; $p < 0,05$, при практически неизменных значениях индекса резистивности на первой и пятой минутах пробы ($0,44 \pm 0,2$ и $0,45 \pm 0,4$ соответственно). Полученные результаты подтверждают снижение цереброваскулярного резерва. Работами ряда исследователей доказано, что в патогенезе гипертонической энцефалопатии наряду с поражением артерий различного калибра большое значение имеет нарушение венозного компонента церебральной гемодинамики [18, 20, 91, 182]. Известно, что длительно существующая венозная дисциркуляция лежит в основе развития характерных клинических симптомов, приводящих к снижению работоспособности и ухудшению качества жизни пациентов [1].

В связи с этим нами на следующем этапе нашего исследования

проведена интегрированная оценка венозного русла у пациентов клинических групп и группе контроля.

Для оценки церебрального венозного кровообращения головного мозга у пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела проведено исследование четвертого и пятого морфофункциональных уровней мозговых сосудов включающее ультразвуковое исследование венозной системы головного мозга: вен Розенталя и прямого синуса; скоростных показателей по ВЯВ и вертебральной венозной системы с проведением ортостатической пробы для оценки венозной дисциркуляции.

Для изучения венозного оттока по глубоким венам мозга оставивших четвертый морфо-функциональный уровень мозговых сосудов: была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография базальной вены Розенталя и прямого синуса

Результаты, сравнительного анализа показателей кровотока по базальным венам Розенталя и прямому синусу, полученные при обследовании пациентов с АГ с нормальной и недостаточной массой тела и группы контроля, (таблица 4.4.4). позволили установить, что показатели средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам у пациентов с АГ с нормальной массой тела оказались практически значимо выше ($p < 0,001$), тогда как значения пульсационного индекса, напротив, значимо ниже в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о затруднении венозного оттока, усилении коллатерального венозного оттока через глубокие вены мозга и повышении внутричерепного давления, приводящего к сдавлению мостиковых вен, в результате которых нарушается венозный отток с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы [145, 153].

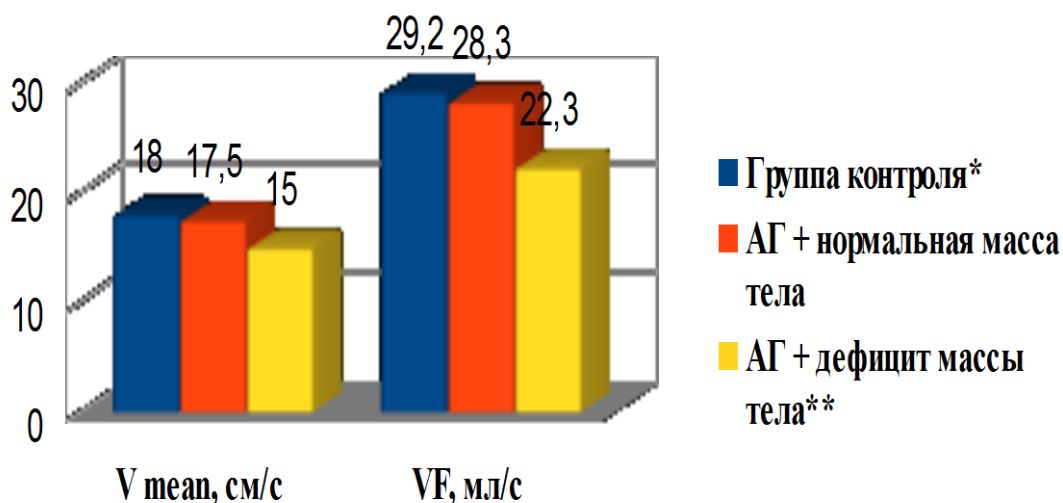
У пациентов с АГ и дефицитом массы тела значения средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам на фоне достоверного снижения пульсационного индекса ($p < 0001$) практически не

отличались от контрольных. Это свидетельствует о формировании интракраниально-гемодинамического варианта венозной дистонии и недостаточности механизмов компенсации затрудненного венозного оттока и нарастании внутричерепной гипертензии [55, 64, 82].

Таблица 4.4.4.

Показатели кровотока по вене Розенталя и прямому синусу у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

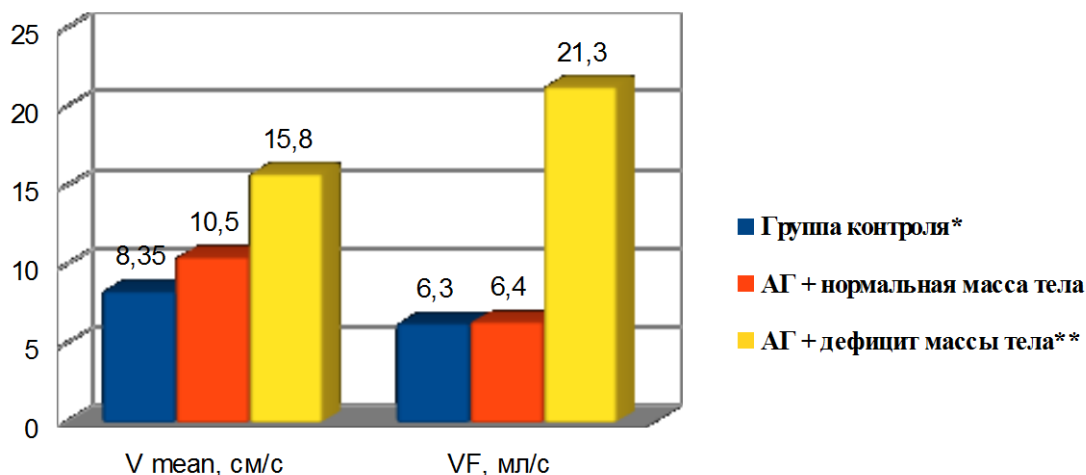
Параметр	Вена Розенталя			Прямой синус		
	ГК n=30	АГ+НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50	ГК n=30	АГ + НМТ n=50	АГ+ДМТ n=50
PSV (см/с)	16,2± 3,6	16,1± 4,9	16,0 ±7,9	18,2± 8,5	26,5±9,5**	20,5±8,9
EDV (см/с)	12,3 ± 2,7	15,5±3,9**	12,3±3,1	14,6± 5,8	19,3± 9,7*	16,8±9,9
V mean (см/с)	7,8± 1,7	9,5± 4,8**	8,2 ± 2,2	10,9± 4,5	15,7±10,8*	12,7±6,7
PI (усл. ед.)	0,48±0,13	0,45±0,12	0,42±0,11*	0,45± 0,2	0,41±0,2	0,34± 0,2*



* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ – статистически значимое различие с ГК.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела.

Рис. 4.4.2. Показатели средней и объемной скорости кровотока по ВЯВ в группах пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците.



* $p < 0,05$ ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов с АГ с нормальной и дефицитом массы тела.

Рис. 4.4.3. Динамика показателей среднего и объемного кровотока по ПВ у пациентов с АГ с нормальной массой тела и при ее дефиците

Выявленные изменения сочетались с достоверно значимым снижением в сравнении с контролем значений средней (V_{mean}) и объемной (VF) скорости кровотока по ВЯВ ($p < 0,05$) (рисунок 4.4.2.). Это являлось свидетельством не только достаточно частого формирования недостаточности клапанного аппарата вен и снижения их тонуса, но и венозного застоя и формирования артериально-венозного типа гипертонической ангиопатии у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по ПВ в исследуемых группах. Между ПВ и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется широкое анастомозирование и в связи, с чем ПВ являясь дополнительным путем оттока от мозга рассматриваются в качестве разгружающей помпы [130]. Как видно из данных представленных на рис. 4.4.3. у пациентов с АГ и дефицитом массы тела выявлено достоверное значимое повышение как средней, так и объемной скоростей кровотока по ПВ, при этом как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,05$).

При проведении ортостатической пробы у пациентов с АГ и нормальной массой тела мы не выявили различий в значениях индекса фазности в сравнении с контролем ($0,74 \pm 0,21$ и $0,69 \pm 0,22$ соответственно), тогда как у пациентов с АГ и дефицитом массы тела в горизонтальном положении величина индекса фазности венозного спектра была значимо ниже, чем в контрольной группе ($0,74 \pm 0,21$ и $0,57 \pm 0,39$ соответственно; $p < 0,05$). Подобную сглаженность спектра при горизонтальном положении у пациентов с АГ и дефицитом массы тела можно расценить как признак венозной дисциркуляции, свидетельствующий о замедлении венозного оттока по вертебральным путям. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела в отличие от пациентов с АГ и нормальной массой тела имеются признаки нарушения венозного кровообращения и наличия интракраниального венозного застоя, что проявляется повышением скоростных параметров по ВР и прямому синусу и снижением скоростных показателей кровотока по ВЯВ. Вероятно, причиной развития внутричерепной венозной дисциркуляции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела является гипертонус вен и нарушение их функциональных возможностей.

Таким образом, при АГ наблюдается целый комплекс изменений церебрального кровообращения, который, может привести к явлениям как абсолютной, так и относительной церебральной недостаточности.

Выявленные изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях кровоснабжения мозга указывают на имеющуюся у пациентов с АГ независимо от массы тела церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие атеросклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия). Поражение мелких пенетрирующих сосудов, приводящее к диффузному поражению белого вещества, характеризуется не только их стенозом, но и, что не менее важно, их ареактивностью, в основе, которой, может лежать дисфункция

эндотелия. Это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, обеднению гемодинамического резерва и сужению "коридора" допустимых изменений перфузии. Из-за того, что в результате эндотелиальной дисфункции и последующего артериосклероза, вызванными стойкой артериальной гипертензией или иными причинами, мелкие сосуды утрачивают способность расширяться, становится невозможным перераспределение перфузии в пользу активно работающих отделов мозга, а это в свою очередь приводит к их функциональной инактивации, а затем - и к необратимому повреждению и как следствие к значимым нарушениям мозгового кровотока, уменьшению церебрального резерва, а также венозной мозговой дисциркуляции [51, 166, 284, 288].

Максимальная выраженность и наименьшая возможность обратимости этих нарушений имеется при АГ протекающей на фоне дефицита массы тела. Эти пациенты характеризуются исходным снижением кровоснабжения головного мозга, истощением функционального сосудистого резерва и развитием внутричерепной венозной дисциркуляции.

Сопоставление кардиоцеребральных показателей у пациентов с АГ выявило, что снижение систолической функции у больных с дефицитом массы тела сопровождалось гемодинамическими расстройствами не только в вертебрально-базилярной, но и в каротидной системах, о чем свидетельствуют выявленные нами корреляционные связи: между показателями ФВ и TAPV по позвоночным артериям и ОСА ($r = 0,33$, $p = 0,01$ и $r = 0,28$, $p = 0,01$) и ФВ и PSV СМА ($r = 0,36$, $p = 0,01$), а также между КДОи и ИЦР СМА ($r = -0,35$, $p < 0,01$).

Изменения кровоснабжения мозга у пациентов с АГ и дефицитом массы тела с одной стороны обусловлены ремоделированием сосудистого русла и эндотелиальной дисфункцией с развитием гипертонической ангиоэнцефалопатии, с другой систолической и тесно связанной с ней диастолической дисфункцией левого желудочка.

Изложенные особенности ремоделирования сосудистого русла, эндотелиальной функции, состояния центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с АГ с нормальной массой тела и ее дефицитом позволяют утверждать, что дефицит массы тела может являться фактором, способствующим прогрессированию АГ и риску развития осложнений, прежде всего ХСН и НМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба с болезнями сердечно-сосудистой системы является одной из основных задач здравоохранения. Важность этой проблемы определяется тенденцией к нарастанию сердечно-сосудистых заболеваний, ведущим значением в инвалидизации и смертности населения.

Ряд исследователей полагают, что повышенная масса тела является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов с сердечно-сосудистой патологией [280, 21, 138, 116, 143].

В то же время появились работы, показывающие, что и дефицит массы тела является не менее грозным прогностическим фактором риска в отношении сердечно-сосудистой смертности [21, 138, 116, 143, 187, 192, 226, 292]. Так по данным разных авторов риск смерти при дефиците массы тела от сердечно-сосудистой патологии в 1,65 - 2,8% раза превышает риск смерти у лиц с нормальной и избыточной массой тела. Обсуждаются вопросы негативного влияния дефицита массы тела на течение ИБС, ХСН, АГ, цереброваскулярную патологию.

В последние годы внимание ученых, как в нашей стране, так и за рубежом направлено на изучение проблемы артериальной гипертензии (АГ). Это обусловлено как высокой распространенностью АГ (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень АД так и тем, что АГ рассматривается в настоящее время как ведущий модифицируемый фактор риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга. АГ сопровождается ремоделированием сосудистой стенки с утолщением стенок сосудов и последующей облитерацией части артериол, с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением микроциркуляции.

Другим важнейшим органом-мишенью АГ является сердце, ремоделирование которого приводит к нарушению систолической и

диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) и появлению ХСН [6, 7, 9, 172, 257, 260].

Вместе с тем, несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы при АГ, в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных изучению этого вопроса у пациентов с АГ с дефицитом массы тела. Имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о негативном влиянии дефицита массы тела на показатели системной гемодинамики [23].

Неизученным остается и вопрос о патогенетической связи между структурно функциональной перестройкой сосудистой стенки и камер сердца у пациентов с АГ при дефиците массы тела.

Доказано ведущее значение АГ в качестве фактора риска развития острых и хронических форм сосудистой патологии головного мозга, морфологической основой которых является гипертоническая ангиопатия интракраниальных и интрацеребральных артерий [4, 116, 138, 226]. Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о том, что при дефиците массы тела развитие ишемического инсульта наблюдается в 2, 5 раза чаще, чем у пациентов с идеальной массой тела при этом только в мужской популяции. Остается неясным может ли дефицит массы тела, оказывать дополнительное неблагоприятное гемодинамическое влияние на церебральную перфузию у пациентов с АГ.

При доказанности на современном этапе важности оценки внутрисердечной гемодинамики во взаимосвязи ее с состоянием вегетативной нервной системы при АГ, в исследованиях касающихся изучению кардиодинамики у больных имеющих дефицит массы тела этому вопросу не уделяется достаточного внимания.

Практически не изученными до настоящего времени остаются вопросы, об участии вегетативной нервной системы в структурной перестройке сосудистого русла, развитии эндотелиальной дисфункции

формировании различных вариантов ремоделирования камер сердца и нарушениях церебральной гемодинамики при АГ и дефиците массы тела. Выше изложенное определило цель настоящего исследования: выявить особенности ремоделирования сосудистого русла, левых камер сердца и церебральной гемодинамики у больных АГ с дефицитом массы тела. Выявить особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и церебральной гемодинамики у больных АГ с дефицитом массы тела.

В соответствии с целью в исследование были включены 100 пациентов с диагнозом АГ II ст., по классификации ВОЗ/МОАГ 2008г I клиническую группу составили 50 мужчин с АГ и нормальной массой тела, ИМТ 19-24,9 кг/м² и ОТ 84-94 см, средний возраст которых составил 42,4±5,1лет. Во II клиническую группу вошли 50 мужчин с конституционально сниженной массой тела, с ИМТ менее 19 кг/м², ОТ менее 84см, средний возраст которых составил 42,2 + 5,8 года. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА) и плечевой артерии с проведение проба с постокклюзионной реактивной гиперемии и нитроглицерином, доплер-эхокардиографическое исследование левых камер сердца, комплексное ультразвуковое исследование мозгового кровотока на пяти структурно- функциональных уровнях церебрального кровообращения и ВСР.

На первом этапе нашего исследования нами проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия дефицита массы тела. При сравнительном анализе значений внутреннего диаметра ОСА у пациентов клинических групп установлено достоверное расширение его у пациентов с АГ при дефиците массы тела как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,001$), имеющих сопоставимые с контролем значения указанного показателя. При этом наблюдаемая дилатация ОСА при

дефиците массы тела сопровождалась явным снижением линейной скорости кровотока в диастолу в сочетании с ростом пульсационного индекса как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной массой тела. Это может указывать на структурно-функциональные изменения в ОСА в виде более выраженного атеросклероза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела. Заслуживают внимание и полученные при сравнительном анализе данные, свидетельствующие о снижении эластичности стенки ОСА и повышении ее жесткости у пациентов с АГ при этом в большей степени у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

Структурно-функциональные изменения стенки, возникающие при АГ, приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, способствуя увеличению пульсового давления и постнагрузки сердца. Упругость сосудистой стенки определяется эластиновыми волокнами межклеточного матрикса, а прочность и жесткость - коллагеновыми. Повышение давления при АГ вызывает изменение их соотношения при росте общей концентрации в сосудистой стенке. В результате она становится жестче и, для ее нормального функционирования требуется более высокое давление, чем прежде. Замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование атеросклероза и АГ [250, 257, 259, 260].

Корреляционная связь между величины ОТС ОСА и индексом жесткости у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($r=0,39$, $p<0,01$) указывает на то, что дефицит массы тела вносит определенный вклад в процесс дезадаптивного ремоделирования сосудистой стенки с формированием концентрической гипертрофии и развитием атеросклероза, что может иметь прогностическое значение в плане повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии как артерии мышечного типа обращал на себя факт, что у пациентов с АГ

независимо от массы тела наблюдалось утолщение комплекса интимамедиа плечевых артерий, однако в большей степени при АГ и дефиците массы тела, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу и повышением пульсационного индекса (PI), указывает на более выраженные структурные изменения сосудистой степени плечевой артерии у данной категории больных.

Исследование сосудодвигательной реакции у пациентов клинических групп показало, что у пациентов с АГ и нормальной массой тела, имеют место чаще всего случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии, при этом изменение реакций сосудов, очевидно, связано с изменением влияния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела при сохранении разнонаправленности эндотелий-зависимых ответных реакций сосудов на пробу РГ происходит достоверное увеличение вазоконстрикторных реакций, что возможно связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и эндотелина 1, с преобладанием воздействия последнего [102, 133]. Учитывая это обстоятельство, а также редуцирование эндотелий-зависимых вазодилататорных реакций сосудов на пробу РГ, очевидно, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных АГ и дефицитом массы тела является недостаточной для компенсации возрастающих воздействий эндотелина 1. Это свидетельствует о серьезных нарушениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, а достоверно часто регистрируемое развитие инерционного типа вазомоторной реакции указывает на выраженные структурно-функциональные изменения стенки артерий мышечного типа у больных с АГ имеющих дефицит массы тела [104, 121].

Таким образом, у обследованных нами пациентов АГ независимо от массы тела возникающие изменения в механизмах регуляции

гладкомышечных клеток стенки сосуда приводят к развитию вазоконстрикторных реакций и ремоделированию сосудистого русла, которое у пациентов с АГ и дефицитом массы тела получает более выраженную морфологическую составляющую по сравнению с пациентами с АГ имеющими нормальную массу тела. Это, по-видимому, обусловлено более значимым повышением содержания в крови эндотелина 1, воздействие которого на гладкомышечные клетки сосудистой стенки у пациентов данной группы становится доминирующим, на фоне снижения секреции оксида азота и влияние которого на сократительный аппарат сосудистой стенки становится недостаточным [69, 181, 270].

Выявленная обратная корреляционная связь между напряжением сдвига на эндотелии и толщиной комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с АГ и дефицитом массы тела ($r = -0,54$; $p = 0,01$), а также диаметром плечевой артерии в данной клинической группе ($r = -0,48$; $p = 0,01$) может свидетельствовать о том, что расширение просвета снижает напряжение сдвига на эндотелии, это может путем влияния на механизмы выработки оксида азота, стимулировать констрикцию мышечных клеток меди, увеличение тонуса и толщины сосудистой стенки [104, 121]. Полученные результаты исследования на данном этапе свидетельствует о существенной роли дефицита массы тела в прогрессировании АГ и, прежде всего, за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции.

Все это делает очевидной необходимость исследования функции эндотелия для оценки выраженности нарушений эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, и оценку ремоделирования сосудистого русла, прежде всего у лиц с дефицитом массы тела.

Ряд исследований проведенных в последнее десятилетие показали, что развитие эндотелиальной дисфункции при АГ и влияние ее на процесс структурной перестройки левых камер сердца можно рассматривать в

качестве прогностического фактора развития ХСН [10, 217].

Имеются данные о влиянии дисфункции эндотелия на формирование различных типов ремоделирования левых камер сердца у пациентов с АГ. В ряде исследований, показано, что большие дозы эндотелинов, введенные добровольцам приводили к значительным изменениям системной гемодинамики: снижению ЧСС и ударного объема сердца, увеличению на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% в малом круге. С одной стороны выявленный нами у пациентов с АГ и дефицитом массы тела спектр артериальных нарушений: выраженные изменения механических свойств стенки сосудов и атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и высокие значения эндотелина. С другой стороны данные литературы, свидетельствующие о негативном влиянии дефицита массы тела на показатели системной гемодинамики и доказанный многочисленными исследованиями факт, что сердце и мозг как и сосудистое русло являются органами -мишенями при АГ предопределили проведение анализа структурной перестройки левых камер сердца и состояния церебрального кровотока на различных структурно-функциональных уровнях сосудистого русла у пациентов с АГ с учетом наличия и отсутствия дефицита массы тела .

При сравнительном анализе ЭхоКГ показателей у пациентов исследуемых клинических групп с контролем и между собой, установлено, что у пациентов с АГ и дефицитом массы тела высокие значения периферического сопротивления сосудов как за счет формирования преимущественно концентрического варианта ремоделирования сосудистой стенки, так и вследствие эндотелиальной дисфункции и повышенной концентрации эндотелина способствующего росту мышечной массы и ускоряющего процесс развития гипертрофии в совокупности с дефицитом оксида азота приводит к дополнительной перегрузке левых камер сердца и формированию в 74% случаев концентрических вариантов ГМЛЖ.

Об этом свидетельствуют и выявленные нами коррелятивные связи: тесная корреляционная связь у пациентов с АГ с недостаточной массой тела между такими показателями ИММЛЖ и эндотелин 1 ($r=0,34$) ($p<0,01$) ($r=0,24$ и $r=0,32$ соответственно; $p<0,01$, а также уровня с эндотелина -1 с показателями толщины задней стенки левого желудочка ($r=0,31$, $p<0,01$). Кроме того, выявленные коррелятивные связи могут свидетельствовать и том, что дефицит массы тела вносит определенный вклад не только в дезадаптивное ремоделирование сосудистой стенки с формированием его концентрических вариантов и вазоконстрикторных типов эндотелиальной дисфункции, но и прогрессирование структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка с развитием ГМЛЖ.

Изменения геометрии левых отделов сердца и дилатация левого желудочка, свидетельствующая о неполном опорожнении левого желудочка в период его систолы у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, приводили к снижению эффективности его систолического сокращения и уменьшению фракции выброса. Это свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга и развитии миокардиальной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка [10, 217]. Увеличение объемных показателей левого желудочка и массы миокарда оказывали моделирующее влияние на характер диастолического наполнения левого желудочка и приводили к развитию диастолической дисфункции с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жесткости миокарда, о чем свидетельствовало формирование, в ряде случаев, псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции, что также свидетельствовало о развитии дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца у данной категории больных. Кроме того, дальнейшее увеличение объема остаточной крови в ЛЖ будет приводить к прогрессирующему расширению полости левого желудочка и снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие

нагрузки, результатом чего может быть дальнейшее изменение геометрической формы левого желудочка, резкое увеличение напряжения его стенок, и, как следствие, дальнейшее снижение насосной функции сердца и диастолической дисфункции с развитием хронической сердечной недостаточности [7, 10, 78, 217].

Одной из задач ГМЛЖ, при АГ, является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу, как систолы, так и диастолы сердечного цикла. Поддержанию сердечного выброса способствуют ГМЛЖ и механизм Франка –Старлинга. Выявленные в ходе исследования изменение сферичности левых камер и нормальные значения УОи и ФВ указывали на преобладающую роль структурно-геометрической перестройки в формировании сердечного выброса у пациентов с АГ и нормальной массой тела. Однако снижение ИСИР, и развитие практически в каждом втором случае диастолической дисфункции по гипертрофическому типу у этой категории пациентов, может свидетельствовать о напряжении адаптивных возможностей ремоделирования левого желудочка и переходной стадии от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному.

Таким образом, можно предположить, что при прогрессировании артериальной гипертензии у лиц, имеющих дефицит массы тела, можно ожидать более быстрое развитие дезадаптивного ремоделирования, и ХСН.

В настоящем исследовании у пациентов с АГ независимо от значений массы тела наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки: расширение просвета магистральных церебральных сосудов и, связанное с расширением просвета сосуда, снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и СМА прямолинейного хода, без гемодинамически значимых стенозов, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки и, как следствие изменение сосудистого сопротивления и нарушение мозгового кровотока. Исходя из того, что ауторегуляторная

реакция церебральных артерий заключается в умеренной вазодилатации, эквивалентом которой является увеличение диаметра магистральных артерий и снижение периферического сопротивления можно предположить, что у пациентов с АГ и нормальной массой тела ремоделирование сосудистой стенки носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела, напротив, снижение скоростных показателей кровотока по магистральным мозговым артериям с большей степенью достоверности в фазу диастолы, сопровождались ростом пульсационного индекса PI и гидродинамического сопротивления RI.

При оценке цереброваскулярной реактивности как основного показателя резервов ауторегуляции мозговой гемодинамики у пациентов с АГ с учетом массы тела установлено, что у больных АГ и нормальной массой тела наблюдалось снижение индексов в тесте на цереброваскулярную реактивность на 11% и снижение индексов периферического сосудистого сопротивления на 14%. Это подтверждает факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов у пациентов с АГ и нормальной массой тела. В группе пациентов с АГ и дефицитом массы тела обнаружено достоверное снижение индекса цереброваскулярной реактивности изначально сниженного мозгового кровотока (на 11%) и увеличение индексов периферического сосудистого сопротивления (на 18%), что позволяет предполагать развитие у больных АГ и дефицитом массы тела истощения цереброваскулярных резервов и срыва механизмов ауторегуляции, нарушении структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно вызванных нарушением механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, ведя к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, а также возможно изменением емкости капиллярного русла, вследствие

уменьшения плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла [82, 83].

При проведении пробы с нитроглицерином для оценки реактивности вен Розенталя у пациентов клинических групп установлено, что в группе больных АГ и нормальной массой тела, отмечено достоверно значимое снижение как линейной скорости кровотока ($p < 0,05$), так и индекса резистивности ($p < 0,05$), что свидетельствует о неадекватном функционировании миогенного механизма ауторегуляции при АГ и нормальной массе тела.

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела наблюдалось лишь достоверное снижение линейной скорости кровотока $p < 0,05$, при практически неизменных значениях индекса резистивности на первой и пятой минутах пробы. Полученные результаты подтверждают у данной категории пациентов истощение цереброваскулярных резервов и нарушение механизмов ауторегуляции.

Это может свидетельствовать о сосудистой дезадаптации, возможно связанной как более выраженным, чем при нормальной массе тела, изменением механических свойств стенки сосудов на фоне прогрессирующего атеросклероза и повышение жесткости стенки артерии. Нарушение эластичности сосудистой стенки в совокупности с дисфункцией эндотелия с формированием гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, вероятно, приводит к ареактивности мелких пенетрирующих сосудов [51, 122, 284, 288], к снижению объемных характеристик кровотока, ремоделированием и деструктивно-репаративными процессами в интракраниальных и интрацеребральных артериях, сопровождающих течение АГ и результирующих rareфикацией микроциркуляторного русла [26]. Разрежение капиллярной сети и ареактивность мелких пенетрирующих сосудов сокращает суммарную площадь поверхности обменных сосудов и повышает ОПСС и приводит к неадекватной перфузии.

Об этом свидетельствуют и выявленная нами у пациентов с АГ и дефицитом массы тела обратная зависимость линейной скорости кровотока в диастолу по ОСА от ее диаметра ($r=-0,40$, $p<0,05$), прямая корреляционная связь между гидродинамическим сопротивлением - RI и линейной скоростью кровотока в диастолу в системе СМА ($r=0,35$; $p<0,05$). А выявленная значимая положительная корреляция между индексом резистентности (IR) ОСА и СМА ($r = 0,50$; $p < 0,05$), может свидетельствовать о нарушениях механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при АГ и дефиците массы тела.

Известно, что длительно существующая венозная дисциркуляция лежит в основе развития характерных клинических симптомов, приводящих к снижению работоспособности и ухудшению качества жизни пациентов [1, 18, 20, 91, 182].

В связи с этим нами на следующем этапе нашего исследования проведена интегрированная оценка венозного русла у пациентов клинических групп.

Для изучения венозного оттока по глубоким венам мозга составивших четвертый морфо-функциональный уровень мозговых сосудов: была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография базальной вены Розенталя и прямого синуса.

Результаты, сравнительного анализа показателей кровотока по базальным венам Розенталя и прямому синусу, полученные при обследовании пациентов с АГ с нормальной и недостаточной массой тела и группы контроля, позволили установить, что показатели средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам у пациентов с АГ с нормальной массой тела оказались значимо выше ($p<0,001$), тогда как значения пульсационного индекса, напротив, значимо ниже в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о затруднении венозного оттока, усилении коллатерального венозного оттока через глубокие вены мозга и

повышении внутричерепного давления, приводящего к сдавлению мостиковых вен, в результате которых нарушается венозный отток с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы [145, 153].

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела значения средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам на фоне достоверного снижения пульсационного индекса ($p < 0.001$) практически не отличались от контрольных. Это свидетельствует о формировании интракраниально-гемодинамического варианта венозной дистонии и недостаточности механизмов компенсации затрудненного венозного оттока и нарастании внутричерепной гипертензии [55, 64, 82].

При сравнительном анализе показателей гемодинамики на пятом структурно-функциональном уровне сосудистой системы головного мозга выявило наличие у пациентов с АГ и дефицитом массы тела значимое снижение в сравнении с контролем значений средней и объемной скорости кровотока по ВЯВ ($p < 0,05$), что свидетельствует о венозном застое и формировании артериально - венозного типа гипертонической ангиопатии у пациентов с АГ и сниженной массой тела. У пациентов с АГ и нормальной массы тела значения средней и объемной скорости кровотока по ВЯВ оказались достоверно ниже, в сравнении с контролем, но при этом достоверно выше, чем у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по ПВ в исследуемых группах. Между ПВ и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется широкое анастомозирование, в связи с чем, ПВ являясь дополнительным путем оттока от мозга рассматриваются в качестве разгружающей помпы [131].

У пациентов с АГ и дефицитом массы тела выявлено достоверное значимое повышение как средней, так и объемной скоростей кровотока по ПВ, при этом как в сравнении с контролем, так и с пациентами с АГ и нормальной массой тела ($p < 0,05$). При проведении ортостатической пробы

у пациентов с АГ и нормальной массой тела мы не выявили различий в значениях индекса фазности в сравнении с контролем, тогда как у пациентов с АГ и дефицитом массы тела в горизонтальном положении величина индекса фазности венозного спектра была значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Подобную сглаженность спектра при горизонтальном положении у пациентов с АГ и дефицитом массы тела можно расценить как признак венозной дисциркуляции, свидетельствующий о замедлении венозного оттока по вертебральным путям. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела в отличие от пациентов с АГ и нормальной массой тела имеются признаки нарушения венозного кровообращения и наличия интракраниального венозного застоя, что проявляется повышением скоростных параметров по ВР и прямому синусу и снижением скоростных показателей кровотока по ВЯВ. Вероятно, причиной развития внутричерепной венозной дисциркуляции у пациентов с АГ и дефицитом массы тела является гипертонус вен и нарушение их функциональных возможностей.

Наличие нарушения венозного оттока, обусловлено развивающейся, вазодилатацией. Снижение скорости кровотока по магистральным артериям головы могут привести к падению перфузионного давления в связи с чем, замедление венозного оттока поддерживает церебральный кровоток и является стабилизирующим фактором (24).

При повышении внутричерепного давления, сниженное перфузионное давление приводит к снижению мозгового кровотока. Повышение внутричерепного давления приводит к механическому сдавливанию мозговых (мостиковых) вен, что вызывает дилатацию мозговых артерий для поддержания мозгового кровотока, что в свою очередь вызывает увеличение объема крови в мозге. В результате возникает порочный круг, когда увеличение объема крови в мозге создает дополнительную массу внутри черепа и приводит к увеличению внутричерепного давления. Возникает обратная связь, которая приводит к

постепенному сдавливанию вен, препятствующему поддержанию кровотока на нормальном уровне (24).

Максимальная выраженность и наименьшая возможность обратимости этих нарушений имеется при АГ протекающей на фоне дефицита массы тела. Эти пациенты характеризуются исходным снижением кровоснабжения головного мозга, истощением функционального сосудистого резерва и развитием внутричерепной венозной дисциркуляции с одной стороны обусловленные ремоделированием сосудистого русла и эндотелиальной дисфункцией с развитием гипертонической ангиоэнцефалопатии, с другой снижением насосной и сократительной функций левого желудочка. Свидетельством данного суждения может являться наличие коррелятивных связей между рядом структурно-функциональных показателей сосудистого русла, мозгового кровотока и левых камер сердца.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ и дефицитом массы тела по данным дуплексного сканирования ОСА ремоделирование сосудистой стенки эластического типа протекает с преимущественным формированием концентрической гипертрофии, что в сочетании с умеренной дилатацией ОСА свидетельствует о более выраженных структурно–функциональных изменениях стенки в виде артериосклероза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела имеющих ремоделирование без дилатации ОСА.
2. У пациентов с АГ по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией имело место развитие эндотелиальной дисфункции. При этом высокая жесткость сосудистой стенки, достоверно большее снижение вазомоторной функции эндотелия, указывает на более выраженное у первой категории больных ремоделирование сосудистого русла периферических артерий.
3. Пациенты с АГ и нормальной массой тела имеют явную тенденцию к сохранению нормальной геометрии левого желудочка, в целом структурная перестройка у них носит адаптивных характер, диастолическая дисфункция с нарушением активной релаксации и увеличением жесткости миокарда левых отделов сердца, выражены в меньшей степени, чем у пациентов с АГ и дефицитом массы тела.
4. Процесс структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и дефицитом массы тела, протекает с формированием в 74% случаев концентрических вариантов ГМЛЖ и носит дезадаптивный характер с развитием миокардиальной недостаточности и диастолической дисфункции левого желудочка с развитием в ряде случаев ее рестриктивных вариантов.
5. Пациенты с АГ, протекающей на фоне дефицита массы тела, характеризуются исходным снижением кровоснабжения головного

мозга, истощением функционального сосудистого резерва и развитием внутричерепной венозной дисциркуляции обусловленных артериосклерозом, эндотелиальной дисфункцией и дезадаптивным ремоделированием левых камер сердца, которое в свою очередь сопровождается формированием подчиненности мозгового кровотока систолической и диастолической функций левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении обследования пациентов с АГ необходимо учитывать наличие дефицита массы тела, как самостоятельного фактора риска прогрессирования АГ.

2. Пациентов с АГ и дефицитом массы тела, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Алгоритм обследования пациентов с АГ с дефицитом массы должен включать комплексное обследование с использованием инструментальных методов исследования (ультразвукового, доплеровского исследования периферических артерий, левых камер сердца и мозгового кровотока сочетанием), позволяющих объективно оценить структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, функцию эндотелия периферических артерий, структурно-функциональные показатели левых отделов сердца и церебральной гемодинамики с целью ранней диагностики, поражения органов мишеней и предупреждения развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у этой категории лиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Н. Н. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография в визуализации сосудистых структур / Н. Н. Абрамова, О. И. Беличенко // Вестник рентгенологии. - 1997. - № 2. - С. 50-52.
2. Автандилов, А. Г. Значение информационных характеристик эхокардиографических параметров при диагностике нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни в подростковом возрасте / А. Г. Автандилов // Кардиология. - 1998. - № 6. - С. 55-57.
3. Агеев, Ф. Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф. Е. Агеев // Русский Медицинский. - 2000. - № 15-16. - С. 622–626.
4. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, Н. Н. Яхно [и др.]. – Москва: «Реафарм», 2001.- С.117-125.
5. Барац, С. С. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах. Дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации / С. С. Барац, А. Г. Закроева // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 69-75.
6. Беленков, Ю. Н. Диастолическая сердечная недостаточность у больных с ХСН и методы диагностики её нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии / Ю. Н. Беленков, Э. Г. Агаманова // Кардиология. - 2003. - № 11. - С. 58-60.

7. Беленков, Ю. Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1. - С. 40-44.
8. Беленков, Ю. Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. -Москва. , 2002.
9. Беленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков // Кардиология. - 2002. - №3 (4). - С. 161-163.
10. Беленков, Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю. Н. Беленков // Журнал Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 7-112.
11. Беленков, Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность в России опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 1. - С. 9-11.
12. Беленков, Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. -Москва. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 432 с.
13. Беленков, Ю. Н. Что такое СН? Как лучше ее диагностировать? / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2002. - № 5. - С. 209-210.
14. Белов, Ю. В. Современные представления о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Варакин // Русский Медицинский. - 2002. - № 10. - С. 475-483.
15. Белова, Л. А. Артерио-венозные взаимоотношения в формировании гипертонической энцефалопатии с позиции системного подхода / Л.

- А. Белова, В. В. Машин, В. Г. Белов // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - № 5. - С. 55-61.
16. Белова, Л. А. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова, В. В. Машин, О. В. Гаврилюк // неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова «Инсульт». - Приложение к журналу, спецвыпуск. - 2007. - С. 214-215.
 17. Белова, Л. А. Оценка состояния реактивности вен Розенталя у больных гипертонической энцефалопатией при нагрузочном тестировании нитроглицерином / Л. А. Белова, В. В. Машин, В. Г. Белов // Неврологический вестник. - 2009. - № 3. - С. 32-37.
 18. Бердичевский, М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М. Я. Бердичевский. - Москва. : Медицина, 1989. - 224 с.
 19. Бойко, А. Н. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [Электронный ресурс] / А. Н. Бойко, Т. В. Сидоренко, А. А. Кабанов.- Режим доступа: webmaster/media/consilium/04_08/598.shtml.- Дата обращения 30 сентября 2013г.
 20. Бокерия, Л. А. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно сосудистой патологией (головная боль ишемия артериосклероз) / Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина. - Москва.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2003. - 162 с.
 21. Бритов, А. Н. Современные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / А. Н. Бритов // Кардиология. - 1996. - № 3. - С. 18-22.

22. Васюк, Ю. А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Ю. А. Васюк // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 24. - С. 107-110.
23. Васюк, Ю. А. Особенности систолической функции и ремоделирования у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Ю. А. Васюк // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 2. - С. 79-80.
24. Верещагин, Н. В. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, М. Ю. Максимова // Кардиология. - 2004. - № 3. - С. 4-8.
25. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. - Москва. : Медицина, 1977. - 228 с.
26. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. - Москва. : Медицина, 1997. - 287 с.
27. Верещагин, Н. В. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии (опыт системного анализа) / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская // Вестник Российской АМН. - 1999. - № 5. - С. 3-8.
28. Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. - Москва. : Интермедика, 2002. - 208 с.

29. Взаимоотношение центральной и церебральной артериальной и венозной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией в зависимости от наличия и стадии хронической сердечной недостаточности / Л. А. Белова, Н. Е. Золотухина, В. Вл. Машин [и др.] // неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова «Инсульт». - Приложение к журналу, спецвыпуск. - 2007. - С. 215-216.
30. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертонией / П. Х. Джанашия, Н. Г. Потешкина, Н. И. Гайдуков [и др.] // Российский кардиологический . - 2005. - № 1. - С. 28 – 32.
31. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертонии / Г. А. Савинецкая, А. А. Голубева, Т. В. Погода [и др.] // Клиническая медицина. - 2008. - Т. 86, № 8. - С. 12-17.
32. Ганнушкина, И. В. Гипертоническая энцефалопатия / И. В. Ганнушкина, Н. В. Лебедева. - Москва. : Медицина, 1987. - 224 с.
33. Гераскина, Л. А. Реактивность сосудов головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и риск развития гиперперфузии мозга / Л. А. Гераскина, З. А. Суслина, А. В. Фонякин // Тер. Арх. - 2001. - № 73 (2). - С. 43-48.
34. Гераскина, Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Гераскина.- Москва., 2008.-С.18-24.
35. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой

- системы / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, В. М. Сербул [и др.] // Сердечная Недостаточность. - 2008. - № 1. - С. 16-24.
36. Глотов, М. Н. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М. Н. Глотов, Н. А. Мазур // Кардиология. - 1994. - № 1-2. - С. 89-93.
37. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е. Е. Гогин // Consilium medicum. - 2004. - Т. 6, № 5. - С. 324-330.
38. Гогин, Е. Е. История изучения проблемы артериальной гипертонии и классификация гипертонической болезни. Руководство по артериальной гипертонии / Е. Е. Гогин. - Москва. : Медиа Медика, 2005. - С. 21-40.
39. Гогин, Е. Е. Циркуляторные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты / Е. Е. Гогин, В. И. Шмырев // Терапевтический архив. - 1997. - № 4. - С. 5-10.
40. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. М. Носенко [и др.] // Кардиология. - 2000. - № 1. - С. 83-88.
41. Грибкова, И. В. NO активирует Ca^{2+} - активируемый K^{+} ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP - зависимый механизм / И. В. Грибкова, Р. Шуберт, В. П. Серебряков // Кардиология. - 2002. - №8. - С. 34-37.
42. Гришина, И. Ф. Качество диагностики и лечения стенокардии в условиях общетерапевтической и кардиологической службы по материалам многолетних наблюдений : автореферат дис. ... канд. мед. наук. / Гришина Ирина Федоровна ; Уральская гос. мед. акад. -

Екатеринбург, 1995. - С. 26.

43. Гришина, И. Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови / И. Ф. Гришина, М. М. Хабибулина, О. В. Николаенко // Российский кардиологический. - 2010. - № 3. - С.19-26.
44. Гулевская, Т. С. Лейкоэнцефалопатия при артериальной гипертензии как структурный субстрат подкорковой сосудистой деменции. VII Всероссийский съезд неврологов: тез. докл. - Нижний Новгород.- 1995. -211 с.
45. Гулевская, Т. С. Патоморфология лейкоэнцефалопатии при артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, И. Г. Людковская // Патологическая анатомия хирургических заболеваний нервной системы. - Санкт-Петербург, 1991. - С. 147-157.
46. Гундаров, И. А. Дефицит массы тела как фактор риска неблагоприятного течения артериальной гипертензии / И. А. Гундаров, В. А. Полесский // Главврач. - 2010. - № 9. - С. 69-75.
47. Гундаров, И. А. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии / И. А. Гундаров, Ю. Т. Пушкарь, Е. Н. Константинов // Тер. Архив. - 1983. - № 4. – С. 26-30.
48. Гундаров, И. А. Особенности центральной гемодинамики и гемодинамики головы как факторы риска основных неинфекционных заболеваний и смерти : дис. ... д-ра мед. наук / Гундаров Игорь Алексеевич ; Московская гос. Мед. Акад. - Москва., 1992.-С34-48.

49. Гундаров, И.А., Матвеева, С.В. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт, архив.- 2000. -№ 1.- С. 72-74.
50. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. - Москва.: Медицина, 2001.-С18-23.
51. Дамулин, И. В. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление / И. В. Дамулин, В. Г. Брызжахина, Н. Н. Яхно // Неврология - 2004. - № 4. - С. 13-18.
52. Денисова, Е. А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией / Е. А. Денисова, Л. Л. Кириченко, П. В. Стручков // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, №9. – С. 84-86.
53. Денисюк, В. И. Новая классификация типов ремоделирования левого желудочка / В. И. Денисюк, В. П. Иванов // Материалы VI конгресса кардиологов Украины. - Киев. : Морион, 2000. - 328 с.
54. Денисюк, В.И. Клиническая фоно- и эхокардиография: Практическое руководство / В. И. Денисюк, В. П. Иванов. - Винница : Логос, 2001. - 228 с.
55. Джибладзе, Д. Н. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта. Клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты. - Москва., 2002. - 207 с.
56. Дзизинский, А. А. Хроническая сердечная недостаточность / А. А. Дзизинский, А. Р. Фукс. - Иркутск, 1995. - 34 с.
57. Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока / А. И. Федин, М. Р. Кузнецов, Е.А. Холопова [и др.] // Клиническая физиология

кровообращения. - 2009. - №4. - С. 28-33.

58. Диагностика диастолической дисфункции сердца / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, Н. Н. Яхно [и др.] // Диастолическая дисфункция сердца. - Москва., 2001. - С. 12-31.
59. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечение атеросклероза / Российские рекомендации. IV пересмотр. - Москва., 2009. - С. 20-22.
60. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации ВНОК / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - прил. 2. - С. 7.
61. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочка у больных с артериальной гипертонией и возможности ее коррекции / В. Р. Вебер, М. П. Рубанова, С. В. Жмайлова [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2005. - Т. 6, № 3. - С. 107- 109.
62. Динамика электрокардиографических показателей у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией при длительном лечении / Н. П. Филатов, О. В. Лерман, В. И. Метелица [и др.] // Кардиология. - 1995. - №8. - С. 18-24.
63. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветян, Е. В. Акатова [и др.] // Кардиология. - 2005. - № 10 . - С. 101-104.
64. Дубенко, Е. Г. Особенности вегетативных нарушений у больных с начальными проявлениями атеросклероза сосудов головного мозга / Е. Г. Дубенко, О. Г. Морозова // невропатология и психиатрия. - 1988. - Т. 88, № 10. - С. 25-28.

65. Емелин, А. Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений / А. Ю. Емелин // Вестн. Рос. Воен. – мед. Акад. - 2010. - № 3 (31). - С. 97-102.
66. Жаров, Е. И. Значение спектральной доплер-эхокардиографии в диагностике и оценке тяжести синдрома застойной сердечной недостаточности / Е. И. Жаров, С. В. Зиц // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 47-50.
67. Зимин, Ю. В. Структурно–функциональные изменения миокарда, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у больных с метаболическим вариантом гипертонической болезни / Ю. В. Зимин, Л. И. Козлова, Т. В. Радоманченко // Кремлевская медицина : Клинический вестник. - 1999. - № 2. - С. 65-71.
68. Ившин, А. А. Мозговое кровообращение – зеркало гестоза? / А. А. Ившин // Лечащий врач. - 2006. - № 10. - С. 18-22.
69. Карпов, Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю. А. Карпов // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 22-24.
70. Карпов, Ю. А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Ю. А. Карпов // Тер. Архив. - 2004. - № 6. - С. 94-96.
71. Климова, Е. Е. Особенности структурно-геометрического состояния левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией / Е. Е. Климова, И. Г. Федотов, И. Ф. Гришина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 5. - С. 36-44.

72. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С. Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. - 1997. - № 9. - С. 98-103.
73. Кобалава, Ж. Д. Цереброваскулярные осложнения АГ. Возможности антагонистов рецепторов ангиотензина II / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // Сердце. - 2003. - № 2(4). - С. 165–172.
74. Конкина, М. С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М. С. Конкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. - 2005. - № 1. - С. 63-71.
75. Константинов, В. В. Особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения в городах различных регионов : автореферат дисертация д-ра мед. наук / Константинов Владимир Васильевич ; - Москва., 1995.
76. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга / З. А. Суслина, Ю. А. Варакин, М. Ю. Максимова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2004. - № 13 (5). - С. 35-43.
77. Короли, Н. А. Некоторые механизмы развития легочной гипертонии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. А. Короли, А. П. Ребров // Тер. Арх. - 2005. - № 3. - С. 87-93.
78. Крыжановский, В. А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности / В. А. Крыжановский. - Москва.: Знание, 1998. - 182 с.
79. Кузнецов, Г. Э. Клинико-морфологические параллели ремоделирования ЛЖ при хронической сердечной недостаточности /

- Г. Э. Кузнецов // Кардиология. - 2003. - № 12. – С. 19 - 22.
80. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - Москва. : Реальное время, 2003.
81. Лелюк, В. Г. Церебральное кровоснабжение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк // М. : Реальное время, 2004. 304 с.
82. Лелюк, С. Э. Закономерности церебральной венозной гемодинамики при артериальной гипертензии / С. Э. Лелюк, В. Г. Лелюк // Эхография. - 2000. - Т. 1, № 1. - С. 84-89.
83. Лелюк, С. Э. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы / С. Э. Лелюк, В. Г. Лелюк // Ультразвуковая диагностика. - 1999. - № 1. - С. 43-55.
84. Лопатин, Ю. М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции / Ю. М. Лопатин // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 20-21.
85. Мазур, Н. А. Диастолическая дисфункция миокарда / Н. А. Мазур. - Москва. , 2001. - 72 с.
86. Мазур, Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ИБС / Н. А. Мазур // Терапевтический архив. - 2003. - № 3. - С. 84-86.
87. Манухина, Е. Б. Защита и повреждение сердечно-сосудистой системы при периодической гипоксии: роль оксида азота // Тезисы докладов IV Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии кровообращения. - Москва, 2008. - С. 58-59.

88. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х. М. Марков // Кардиология. - 2009. - № 11. – С. 64-74.
89. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А. В. Грачев, А. Л. Аляви, Г. У. Ниязова [и др.] // Кардиология. - 2000. - №3. - С. 31-36.
90. Матвеева, С. В. Особенности центральной и мозговой гемодинамики в широком диапазоне индекса массы тела : дис. ... канд. мед. наук / Матвеева Светлана Васильевна ; - Москва., 1999.
91. Машин, В. В. Гипертоническая энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью : автореферат дис. ... канд. мед. Наук / Машин В. В.; - Москва., 2004.
92. Мельникова, Л. В. Структурно-функциональные изменения сосудов и возможности их коррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Мельникова Л. В. ; - Пенза, 2011.
93. Минкин, С. Р. Эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у лиц с пограничной артериальной гипертензией, гипертензией и их родственников / С. Р. Минкин // Терапевтический архив. - 1991. - №4. - С. 27-29.
94. Мкртумян, А. М. Метаболический синдром / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова. - Москва. : «МЕДпрес–информ». 2007.
95. Мкртумян, А.М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова //

Consilium medicum. - 2006. - Т. 8, № 5. - 54-57.

96. Моделирование тонуса сосудов головы и его значение для прогнозирования смерти в популяционных исследованиях / И. А. Гундаров, Р. Г. Оганов, Г. С. Жуковский [и др.] // Тер. Архив. - 1990. - № 8. - С. 119-124.
97. Мычка, В.Б. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения. (Подготовлено на основе рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома) / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова. - 2008. - С. 1–16.
98. Наумов, В. Г. Клинико-инструментальные характеристики, диагностика и прогноз больных с дилатационной кардиомиопатией (результаты 5-летнего проспективного исследования) : автореферат дис. ... д-ра. мед. наук / В.Г. Наумов ; 1995. - С.36.
99. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утвержденные съездом кардиологов РФ в октябре 2003) // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 6. - С. 276-297.
100. Небиеридзе, Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии / Д. В. Небиеридзе // Системные гипертензии. Consilium medicum. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 3-6.
101. Небиеридзе, Д. В. Контроль мягкой артериальной гипертензии важнейшая задача практического врача / Д. В. Небиеридзе // Кардиология. - 1998. - № 11. - С. 59-65.
102. Небиеридзе, Д. В. Дисфункция эндотелия: клиническое значение и ее коррекция при артериальной гипертензии / Д. В. Небиеридзе // Трудный пациент. - 2005. - Т. 3, № 3. - С. 7-11.

103. Недогода, С. В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно - сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби // Консилиум медикум. - Т. 1, № 4. - 2006. - С. 33-36.
104. Нелидова, А. В. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. В. Нелидова, С. С. Бунова, В. А. Остапенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика : мат. рос. национ. конгр. Кардиологов. - 2008. - № 7(6). - С. 262-263. - прил. 1.
105. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. - 2008. - № 11. - С. 7-13.
106. Никитин, Ю. М. Новая концепция структурно- функциональных уровней сосудистой системы головного мозга в оценке ультразвуковой диагностики / Ю. М. Никитин // Международная конференция "Ангиодоп 2006", 13-я. - Сочи. 2006. – С. 98-101.
107. Никитин, Ю. П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю. П. Никитин, И. В. Лапицкая // Кардиология. - 2005. - № 11. - С. 113-120.
108. Новиков, В. И. Оценка диастолической функции и ее роль в развитии сердечной недостаточности / В. И. Новиков, С. З. Кузьмина-Крутецкая, Т. Н. Новикова // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 78-85.
109. Овчинников, А. Г. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А. Г. Овчинников, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, № 2. - С. 66-70.

110. Оганов, Р. Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Сердце. - 2003. - Т. 2, № 2. - С. 58-61.
111. Ольбинская, Л. И. Нарушение сна у больных с артериальной гипертензией: возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений / Л. И. Ольбинская, Б. А. Хапаев // Кардиология. - 1999. - № 6. - С. 18-22.
112. Орлова, Я. А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердце. - 2006. - № 5(2). - С. 65-69.
113. Осипова, Е. В. Эластические свойства стенки общих сонных артерий при артериальной гипертензии в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска / Е. В. Осипова, Л. В. Мельникова, Л. Ф. Бартош // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. Кардиологов. - 2008. - №7(6). - С. 273-274. - прил. 1.
114. Основные факторы риска ишемической болезни сердца и смертность мужского населения среднего возраста Каунаса / Р. П. Прохорскас, В. И. Грабаускас, А. В. Баубинене [и др.] // Кардиология. - 1987. - № 1. - С. 14-19.
115. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н. П. Никитин, А. Л. Алявин, В. Ю. Голоскова [и др.] // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 54-58.
116. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления / С. Б.

- Шустов, А. В. Барсуков, М. А. Аль-Язиди [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 8. - С. 2.
117. Оценка взаимосвязей параметров морфофункционального состояния общей сонной артерии при различных вариантах артериальной гипертензии / К. В. Протасов, Д. А. Сенкевич, А. А. Дзизинский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. Кардиологов. - 2008. - №7 (6). - С. 303. - прил. 1.
118. Ощепкова, Е. В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения / media / consilium /04_02 / 128..shtml: Sunday, 18-Apr-2004 18:15:07 MSD.
119. Парфенов, В. А. Факторы снижения кровотока в сонных артериях / В. А. Парфенов, Ф. Е. Горбачева // невропатология и психиатрия. - 1994. - № 6. - С.12-15.
120. Плавинская, С. И. Долговременный прогноз течения различных форм ишемической болезни сердца и шкала оценки риска смерти от нее / С. И. Плавинская, Д. Б. Шестов // Тер. Архив. - 1990. – Т.6, № 8. - С. 40-44.
121. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков, А. А. Затейщикова [и др.] // Кардиология. - 2002. - № 3. - С. 35-38.
122. Преображенский, Д. В. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // Медицинские новости. - 2000. - Т.7, № 9. - С. 404-409.
123. Рабинович, Р. М. Анализ факторов, влияющих на состояние кровотока в бассейне внутренней сонной артерии при артериальной гипертензии / Р. М. Рабинович // Терапевтический архив. - 2008. -

Т.80, №9. - С. 18-21.

124. Рябиков, А. Н. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний / А. Н. Рябиков, С. К. Малютина, С. В. Иванов // Материалы конгресса ЧиЛ. - Москва., 2007. - С. 11-14.
125. Сидоренко, Г. И. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции / Г.И. Сидоренко // Кардиология. - 2001. - № 5. - С. 82-86.
126. Скворцова, В. И. Инсульт. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В. И. Скворцова // неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова «Инсульт». Приложение к журналу. - 2001. - № 2. - С. 9-12.
127. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О. В. Иванова, Т. В. Балахонова, Г. Н. Соболева [и др.] // Кардиология. - 1997. - №7. - С. 41-46.
128. Структурно – функциональные изменения миокарда у больных с гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Д. В. Захаров [и др.] // Кардиология. - 1999. - № 2. - С. 49-55.
129. Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка сердца при гипертонической болезни / В. П. Иванов, В. И. Денисюк, И. В. Коновалова [и др.] // Укр. кардіол. - 2002. - №2. - С. 23-29.
130. Стулин, И. Д. К методологии исследования венозного кровообращения мозга. Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. - Казань., 2001. - 299 с.

131. Стулин, И. Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии (Нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): Материалы VI международного симпозиума. - СПб., 2001. - С. 78-80.
132. Сумин, А. Н. Внутривентрикулярные потоки наполнения в оценке диастолической функции левого желудочка у пожилых людей / А. Н. Сумин, Р. А. Гайфуллин, Д. М. Галимзянов // Кардиология. - 2003. - № 10. - С. 22-31.
133. Сумин, А. Н. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью / А. Н. Сумин, Н. Н. Касьянова, А. Н. Масин // Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 5, № 1. - С. 17-21.
134. Суслина, З. А. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики / З. А. Суслина, Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин // Атмосфера. - 2001. - №1. - С. 5-7.
135. Суслина, З. А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов : автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. - Москва., 1990. - С. 49.
136. Суслина, З. А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Клиническая фармакология и терапия. - 2003. - №5. - С. 47-51.
137. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танашян, В. Г. Ионова. - Москва. : «Медицинская книга». - 2005. - 247 с.
138. Суслина, З. А. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях / З. А. Суслина, Л. А. Гераскина,

- А. В. Фонякин // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - Т. 11, № 5. - С. 83-87.
139. Туев, А. В. Артериальная гипертензия и венозная система / А. В. Туев, О. В. Хлынова, В. В. Щекотов. Москва. : Мед. Книга, 2004. - 133 с.
140. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией / М. М. Одинак, В. Ю. Лобзин, А. Ю. Емелин [и др.]// Медицинский академический. – 2008. - Т. 8, № 4. - С. 115-122.
141. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии / И. С. Хамасуридзе, С. Э. Лелюк, М. В. Карпочев [и др.] // Ультразвук. и функциональная диагностика. - 2003. - № 1. - С. 103-110.
142. Фармако-динамические эффекты локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых / Л. Лазебник, И. Комиссаренко, М. Гусейн-заде [и др.] // Терапевтический архив. - 1998. - № 6. - С. 13-15.
143. Фомин, И. В. Кахексия как фактор формирования сердечно-сосудистых осложнений. Данные территориальной программы в Нижегородской области (1998–2000 гг.) / И. В. Фомин, В. Ю. Мареев, Е. В. Щербинина // Артериальная гипертензия. - 2007. - Т. 09, № 5. -С. 28-31 [Электронный ресурс]. Режим доступа / [media / consilium /07_05/ 26.shtml](http://media/consilium/07_05/26.shtml) : Wednesday, 22-Aug-2007 19:32:01 MSD.
144. Фонякин, А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фонякин, З. А. Суслина, Л. А. Гераскина. - С–ПБ. : «Инкарт». - 2005. - 224 с.

145. Функциональная доплерография в дегской ангионеврологии / Е. М. Бурцев, А. В. Андреев, Е. Н. Дьяконова [и др.]. // Тезисы доклада на VIII Международной конференции: Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. - Сочи :, 2001. - С. 151-160.
146. Функция эндотелия при артериальной гипертензии у больных молодого возраста / Г. И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.М. Федотова [и др.] // Российский медицинский. - 2004. - № 5. - С. 8-11.
147. Хаютин, В. М. Патогенез гипертонической болезни: защитная роль механочувствительности эндотелия. Материалы Всероссийской НК / В. М. Хаютин, Е. В. Лукошникова. - С-Пб. - 1995. - С.104-105.
148. Хежева, Ф. М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией / Ф. М. Хежева, Н. А. Мазур // Кардиология. - 2006. - № 3. - С.64.
149. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертензией и с хроническими формами сосудистой патологии головного мозга [Электронный ресурс] / Л. А. Гераскина, З. А. Суслина, А. В. Фонякин [и др.] // Терапевтический архив. - 2003. - № 12. - С. 32-36. - Режим доступа : [http : // www. Prous. Com / eprosartan](http://www.Prous.Com/eprosartan).
150. Чазова, И. Е. Моксонидин улучшает гликемический гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMAZ. Diabetes, Obesity and Metabolism / И. Е. Чазова, В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. - 2006. - № 8. - С. 456–465.
151. Шальнова, С. А. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / С. А. Шальнова, А. В. Смоленский, В. М. Шамарин // Кардиология. - 1998. - Т. 38, № 6. - С. 48-50.

152. Шальнова, С. А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки) : дис. ... д-ра мед. Наук. / С. А. Шальнова. - Москва. , 1999.
153. Шахнович, А. Р. Неинвазивная оценка венозного кровообращения мозга, ликвородинамики, и краниовертебральных объемных соотношений при гидроцефалии / А. Р. Шахнович, В. А. Шахнович //Клиническая физиология кровообращения Мат конференция «Нейросонология и церебральная гемодинамика». - 2009. - № 3. - С. 5
154. Шевченко, О. П. Артериальная гипертония и ожирение / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. - Москва. : «Реафарм», 2006.
155. Шестов, Д. В. Итоги 7-летнего проспективного изучения смертности в выборочных группах мужчин в Москве и Ленинграде. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / под ред. Ю. М. Климова. - Л. , 1989. - С. 111-125.
156. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. - Москва. 1993.
157. Шляхто, Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто // Сердце. - 2002. - Т. 1, № 5. - С. 232-234.
158. Юрнев, А. П. Характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с различными формами артериальной гипертонии по данным эхокардиографии / А. П. Юрнев // Кардиология. - 1985. - № 3. - С. 60-62.
159. Abergel E. Which definition for echocardiography left ventricular hypertrophy? / E. Abergel // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 75. - P. 489-

503.

160. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood / R. W. Kavey, S. R. Daniels, R. M. Lauer [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. -P. 1562-1566.
161. An acidic amino-acid substitution in the putative arginine binding domain of endothelial nitric oxide synthase is a major risk factor for ischemic heart disease. Congress of European society of Cardiology / A. Hingorani, C. Fan Liang, J. Fatibene [et al.] // 19-Th. Abstract. - 1997.
162. Antihypertensive treatment, body mass and survival after myocardial infarction / R. Callcott, A. J. Dobson, R. W. Gibbert [et al.] // *Med. J. Aust.* - 1984/ - Vol. 41. - P. 419-421.
163. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot [et al.] // *Stroke*. - 2003. -Vol. 34 (5). -P. 1203-1206.
164. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries / M. J. Roman, R. B. Deyereux, J. E. Schwartz [et al.] // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 46. - P. 194.
165. Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid wall thickness. The ARIC study / L. E. Chambless, E. Shahar, A. Sharett [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1996. - Vol. 144. - P. 857.
166. Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death / J. H. Rapp, X. M. Pan, F. R. Sharp [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2000. - Vol. 32. - P. 68-76.

167. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension / S. Strandgaard, J. Olesen, E. Skinhoj [et al.] // *Br. Med. J.* - 1973. - Vol. 1. - P. 507-510.
168. Barnett H. Stroke pathophysiology, diagnosis and management / H. Barnett, M. Barnett. - New York. , 1986. - Vol. 2. - 967 p.
169. Batenburg W. W. Angiotensin II type receptor-mediated vasodilatation in human coronary microarteries / W. W. Batenburg // *J. Hypertens.* - 2003. - № 21. - Suppl. - P. 4-287.
170. Baumbach G. L. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension / G. L. Baumbach, D. D. Heistad // *Br Rev Hypertens.* - 1998. - Vol. 12. - P. 89-95.
171. Baumbach G. L. Vascular remodeling in hypertension / G. L. Baumbach, S. Ghoneim // *Scanning Microsc.* - 1993. - Vol. 7 (5). - 137 p.
172. Berkin K. E. Essential hypertension: the heart and hypertension / K. E. Berkin // *Heart.* - 2001. - Vol. 86. - P. 467-475.
173. Bots M. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke: Eurostroke: a collaborative study among research centre's in Europe / M. Bots, L. Y. Nikitin, J. T. Salonen // *J. Epidemiology. Com Health.* - 2002. - Vol. 56. - № 1. - P. 8-13.
174. Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A. I. Tropeano, R. Asmar // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 39. - № 1. - P. 10-15.
175. Bryl W. The influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on blood pressure and endothelin I –concentration in young hypertensive patients / W. Bryl, A. Miczke, P. Bogdanski // *J Hypertens.* -

2003. - № 21. - Suppl. - P. 4-273.

176. Caballero A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease / A. E. Caballero // *Obes. Res.* - 2003. - Vol. 11. - P. 1278–1289.
177. Cambien F. Is the relationship between blood pressure and cardiovascular risk dependent on body mass index? / F. Cambien, J. M. Chrierien, P. Ducimetriere [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1985. - Vol. 122. - P. 434-442.
178. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study / G. Heiss, A. R. Sharrett, R. Barnes [et al.] // *Am. J. Epidemiology.* - 1991.
179. Celermajer D. S. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. Georgeakopoulos // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88. - P. 2140 – 2155.
180. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis / M. A. Belfort, M.W. Varner, D.S. Dizon-Townson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2002. - Vol. 187. - P. 626-634.
181. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study / G. F. Mitchell, H. Parise, E. J. Benjamin [et al.] // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 43. -P. 1239-1245.
182. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people / W. T. Longstreth, T. A. Manolio, A. Arnold [et al.] // *Stroke.* - 1996. - Vol. 27. - P. 1274-1282.

183. Cohn J. M. Structural basis for heart failure: remodeling and its pharmacological inhibition / J. M. Cohn // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91. - P. 2504–2507.
184. Control of regional blood flow by endothelium–derived nitric oxide / S. M. Gardiner, A. M. Compton, T. Bennet [et al.] // *Hypertension*. - 1990. - Vol. 15. - P. 486–492.
185. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis / A. M. Zeiher, V. Schachlinger, S.H. Hohnloser [et al.] // *Circulation*. - 1994. - № 89. - P. 2525-2532.
186. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study / R. H. Rosenmann, M. Friedman, K. Strans [et al.] // *J. Chron. Dis.* - 1970. - Vol. 23. - P. 123.
187. Cowie M. R. / M. R. Cowie, D. A. Wood, A. Coats // *Heart*. - 1997. - V. 77. (Suppl.1). - P7.
188. Cox B. D. The development of cardiovascular disease in relation to anthropometric indices and hypertension in British adults / B. D. Cox, M. J. Whichelow, F. T. Prevoost // *Int. J. Obesity*. - 1998. - Vol. 22 (10). - P. 966-973.
189. Cupples L. A. Long- and short-term risk of sudden coronary death / L. A. Cupples, D. R. Gagnon, W. B. Kannel // *Circulation*. - 1992. - Suppl. I. - Vol. 85. - P. 11-18.
190. Cuspidi C. Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension / C. Cuspidi // *J. Hum. Hypertens*. - 2002. - Vol. 16. - P. 385-390.
191. Deanfield J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical

- relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1285-1295.
192. Detailed diagnoses and procedures, national hospital discharge survey 1990. National Center for Health Statistics.
193. Devereux R. B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding / R. B. Devereux // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 57. - P. 450–458
194. Devereux R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method / R. B. Devereux // *Circulation*. - 1977. - Vol. 55. - P. 613-618
195. Devereux R. B. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance / R. B. Devereux // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1989. - Vol. 13. - P. 337-339.
196. Devereux R. B. LV mass as a measure of preclinical hypertensive disease / R. B. Devereux, M. H. Koren, G. DeSimone // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 5. - Suppl. - P. 175.
197. Diet J. Arterial stiffness and extracellular matrix / J. Diet // *Adv. Cardiol.* - 2007. - Vol. 44. - P.76.
198. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease / Y. Yamamoto, I. Akiguchi, K. Oiwa [et al.] // *Stroke*. - 1995. - Vol. 26. - P. 829-833.
199. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study / O'Leary, J. F. Polak, R. A. Kronmal [et al.] // *Stroke*. - 1992. - Vol. 23. - № 12. - P. 1752-1766.
200. Dzau V. J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V. J. Dzau , G. H. Gibbons // *Hypertension*. - 1991. - Vol.

- 18 (Suppl 3). - P. 115-121.
201. El-Menyar A. A. Cytocines and myocardial dysfunction: state of the art / A. A. El-Menyar // J. Card. Fail. - 2008. - Vol. 14. - № 1. - P. 61–74.
202. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans / C. M. McEsvier, S. Wai'tace, I. S. Mackenzie [et al.] // Hypertension. - 2006. - Vol. 48. - P. 602-608.
203. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis / J. C. Choy, D. J. Granville, D. W. Hunt [et al.] // O Mol Cell Cardiol. - 2001. - Vol. 33. - P. 1673-1690.
204. Enhanced risk of coronary heart disease mortality in lean hypertensive men / U. Goldbourt, E. Holtzam, L. Cohen-Mandelzweig [et al.] // Hypertension. - 1987. - Vol. 10. - P. 22-28.
205. Eriksson H, Wilhelmsen L, Caidahl K, Svardsudd K. // Z Kardiol - 1991. - Vol. 80. (Suppl. 8) - P. 1-6.
206. Eriksson H. // Intern Med 1995. Vol. 237. P. 135- 141.
207. Esler M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents / M. Esler // J. Hypertens. - 1988. - Vol. 16. - № 3. - P. 19-24.
208. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by color M-mode Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging / S. Dagdelen, N. Eren, H. Karabulut [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogy. - 2001. - Vol. 14. - № 10. - P. 951-958.
209. European Society of Hypertension – European Society of cardiology. Guidelines for the management of Arterial Hypertension. Guidelines Committee // J Hypertens. - 2011. - Vol. 21. - P. 1011.

210. Fiegerbauer H. Echocardiography, 4-th ed / H. Fiegerbauer. - Philadelphia, 1981. 226 p.
211. Fowkes F. G. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking of cardiovascular disease / F. G. vFowkes, C. L. Anandan, A. J. Lee [et al.] // Vasc. Surg. - 2006. - Vol. 43 (3). - P. 474-480.
212. Frant K. Prognosis of vascular hypertension / K. Frant, I. Iroen // Arch. Inter. Med. - 1950. - Vol. 87. - 727 p.
213. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki / Nature. - 1988. - Vol. 288. - P. 373-376.
214. Furuhashi N. Exaggerate vasoconstriction to norepinephrine in prehypertensive state in spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and prostaglandins / N. Furuhashi, S. Myiazaki, K. Yasud // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 4-48.
215. Gabriela R. A. Factores predictors de sobrevivencia o de Segundo evento coronario en pacientes un primer infarto agudo de miocardio / R. A. Gabriela, E. P. Jorge, U. M. Alberto // Arch. Inst. Cardiol. (Mex.) - 1997. - Vol. 67 (1). - P. 38-45.
216. Gryglewski R. J. Pharmacology of vascular endothelium / R. J. Gryglewski // FEBS J. - 2005. - Vol. 272. - P. 2956-2967.
217. Gulch R. W. Geometric and muscle physiological determinants of cardiac stroke volume evaluated on the basis of model calculation / R. W. Gulch // Basis. Res. Cardiol. - 1989. - Vol. 83. - P. 473-485.
218. Hatle L. Doppler ultrasound in cardiology. Physical principles and clinical applications / L. Hatle. - Philadelphia, 1985. 330 p.

219. Hazards of obesity - the Framingham experience / M. Higgins, W. Kannel, R. Garrison [et al.] // *Acta. Med. Scand.* - 1988. Suppl. - Vol. 723. - P. 23-36.
220. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60318-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60318-4/abstract)
221. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-independent diabetes mellitus / M. T. Johnstone, S. L. Creager, K. M. Scales [et al.] // *Circulation.* - 1993. - № 88. - P. 2510-2516.
222. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: The Hoorn Study / M. T. Schram, R. M. A. Henry, R. A. J. M. van Dijk [et al.] // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 43. - P. 176-181.
223. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension / L. Linder, W. Kiowski, F. R. Buhler [et al.] // *Circulation.* - 1990. - P. 81. - P. 1762-1767.
224. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction / B. H. Hoit, E. A. Gilpin, A. A. Maisel [et al.] // *Am. Heart. J.* - 1987. - Vol. 114. - P. 334.
225. Is there a role for reactive oxygen species in arterial mediaelastocalcinosis? / M. Z. Lalaoui, A. E. I. Midaoui, J. de Champlain [et al.] // *Vase. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 46. -P. 201-206.
226. Kannel W. B. Hypertension: relationship with other risk factors / W. B. Kannel, P. Sorlie // *Drugs.* - 1986. - Vol. 3 : Suppl I. - P. 1-11.

227. Kannel W. B. Risk factor analysis / W. B. Kannel, A. Schatzkin // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1983. - Vol. 26. - P. 309-332.
228. Kannel W. B. Vital epidemiologic clues in heart failure / W. B. Kannel // *J. Clin. Epidemic.* - 2000. - Vol. 53. - P. 229-352.
229. Keys A. Overweight, obesity, coronary heart disease, and mortality: the W.O. Altwater Memorial Lecture in Nutrition in the 1980's Constraints on our knowledge / A. Keys. - N-Y. : Alan R. Liss Inc., 1981. - P. 31-46.
230. Koren M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 114. - P. 345-351.
231. Koutsogianis O. Association between C-reactive protein, fibrinogen and microalbuminuria in essential hypertension / O. Koutsogianis, V. Karagiozai, I. Litsas // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - Suppl 4. - P. 159.
232. Kurokawa A. 2-Methoxyestradiol reduces monocyte adhesion to aortic endothelial cells in ovariectomized rats / A. Kurokawa, K. Azuma, T. Mita // *Endocr. J.* - 2007. - Vol. 54.
233. Lai T. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J. T. Fallon, J. Liuv // *Cardiovasc. Pathol.* - 2000. - Vol. 9. - P. 323-335.
234. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension / S. R. Daniels, J. M. Loggie, P. Khoury [et al.] // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1907 – 1911.
235. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape / G. F. Mitchell, G. A. Lamas, D. E. Vaughan [et al.] // *J.*

Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 113-144.

236. Leri A. Myocyte proliferation and ventricular remodeling / A. Leri, J. Kajstura, P. Anversa // J. Card. Fail. - 2002. - Vol. 8. - P. 518-525.
237. Levy D. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. Garrison, D. Savage // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 322. - P. 1561-1566.
238. Litwin S. E. Serial echocardiographic assessment of ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat / S. E. Litwin, S. E. Kats, J. P. Morgan // Circulation. - 1994. - Vol. 89. - P. 345-354.
239. London G. M. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function / G. M. London // J. Am. Soc. Nephrol. - 2003. - Vol. 14 (9). - P. 305-309.
240. Lonn E. Carotid artery intima-media thickness — new noninvasive gold standards for assessing the anatomic extend of atherosclerosis and cardiovascular risk? / E. Lonn // Clin. Invest. Med. - 1999. - Vol.22. - № 4. - P. 158-160.
241. Luscher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Luscher // Clinical Cardiology. - 1997. - Vol. 10. - № 11. - P. 3-10.
242. Luscher T. F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T. F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. - 1995. - Vol. 11. - P. 81-90.
243. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // Hypertension. - 2005. - Vol. 46. - P. 1118-1122.

244. Maisch B. Ventricular remodeling / B. Maisch // *Cardiology*. - 1996. - Vol. 87. - Suppl 1. - P. 2-10.
245. Mancia G. Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension / G. Mancia, B. Folkov // *J. Hypertension*. - 1997. - № 15. - P. 1153-1165.
246. Melenovsky V. Mechanisms, patho-physiology, and therapy of arterial stiffness / V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 932-943.
247. Michel J. –B. NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis / J. –B. Michel // Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris. - 1999.
248. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Hypertension*. - 1988. - Vol. 10. - № 12(4). - P. 365-372.
249. Mortality associated with body fat, fat-free mass index among 60-year-old Swedish men in a 22 year follow-up. Study of the born in 1913 / B. L. Heitmann, H. Erikson, B. -M. Ellsinher [et al.] // *J. Obesity*. - 2000. - Vol. 24 (1). - P. 33-37.
250. Nakayama T. Assosiation analysis of CA repeat polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with essential hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi // *Clin. Genet*. - 1997. - Vol. 51. -P. 26-30.
251. Nitric oxide in mesenteric vascular reactivity: acomparison between rats with normotension and hypertension / H. R. Chang, R. P. Lee, C. Y. Wu [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2002. -Vol. 29. - P. 275.

252. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome / J. E. Barbato, B. S. Zuckerbraun, M. Overhaus [et al.] // *J. Physiol. Heart. Circ.* - 2005. - Vol. 289. - P. 228-236.
253. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* - 1992. - № 340. - P. 1111-1115.
254. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries / T. Kawasaki, S. Sasayama, S. Yagi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 1987. - № 21. - P. 678-687.
255. O'Rourke M. F. Arterial stiffness systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension / M. F. O'Rourke // *Eur. Heart J.* - 1990. - № 15. - P. 339-347.
256. Obesity –associated Hypertension. New insights into mechanisms / K. Rabmouni, M. L. G. Correia, W. G. Haynes [et al.] // *Hypertension.* - 2005. - Vol. 45. - P. 9-14.
257. Ounis-Skali N. Changes in central arterial pressure waveforms during the normal menstrual cycle / N. Ounis-Skali // *J. Investig. Med.* - 2006. - Vol. 54. - P. 321-326.
258. Palmer R. M. J. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R. M. J. Palmer, A. G. Fenge, S. Moncaila // *Nature.* - 1987. - Vol. 327. - P. 524-526.
259. Panza J. A. Abnormal endothelium–dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J. A. Panza // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323. - P. 22-27.
260. Panza J. A. Endothelial dysfunction in essential hypertension / J. A.

- Panza // Clin. Cardiol. - 1997. - Vol. 20. - P. 26-33.
261. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.
262. Paulson O. B. Cerebral autoregulation. Cerebrovascular and brain metabolism reviews / O. B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson. - N-Y. : Raven Press Ltd, 1990. - Vol. 2. - P. 161–192.
263. Peng Q. Multiple integrins mediate enhancement of human airway smooth muscle cytokine secretion by fibronectin and type I collagen / Q. Peng // J. Immunol. - 2005. - Vol. 174. - P. 2258-2264.
264. Pepine C. J. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease / C. J. Pepine, D. S. Celermajer / University of Florida. 1998.
265. Pfeffer M. A. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observations and clinical implications / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. - 1990. - Vol. 81. - P. 116–172.
266. Physiologic mechanisms governing hemodynamic responses to positive inotropic therapy in patients with dilated cardiomyopathy / K. M. Borow, R. M. Lang, A. Neumann [et al.] // Circulation. - 2000. - Vol. 77. - P. 625-637.
267. Poli A. Ultrasonographic measurement of carotid artery wall thickness / A. Poli, E. Tremoli // Atherosclerosis. - 1988. - Vol. 70. - P. 253-261.
268. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? / D. Bertoli, L. Badano, L. Carratino [et al.] // Eur. Heart. J. - 1998. - Vol. 19 - (Suppl). - P. 418.
269. Prognosis of lean and fat hypertensives / A. Menotti, S. Giampaoli, N.

- Pasquali [et al.] // *Cardiology*. - 1988. - Vol. 75. - P. 4489-4457.
270. Quyyumi A. A. Inflamed joints and stiff arteries: is rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? / A. A. Quyyumi // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114 (11). - P. 1137-1139.
271. Rahn K. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension / K. Rahn, Y. M. Barenbrock, M. Hausberg // *Hypertension*. - 2000. - Vol. 17 (Suppl. 4). - P. 11-14.
272. Relative weight, weight change, and risk of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program / D. J. Galanis, T. Harris, D. S. Sharp [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1998. - Vol. 142. - P. 100-106.
273. Relationship between coronary risk factors and arteriographic features of coronary atherosclerosis / K. Hiyanata, H. Toshima, Y. Koga [et al.] // *Jap. Circulation J.* - 1990. - Vol. 54. - P. 442-447.
274. Reckelhoff J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.F. Reckelhoff // *Int. J. Clin. Pract.* - 2004. - Vol.58. - P. 13-19.
275. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease / A. Nigam, G. F. Mitchell, J. Lambert [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol. 92. - P. 595-599.
276. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension / R.B. Devereux, D.D. Savade, H. Sachs [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1983. - Vol. 51. - P. 171-176.
277. Relation of ventricular shape, function and wall stress in man / K. L. Gould, K. Lipscomb, K. Hamilton [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1974. - Vol. 34. - P. 627-634.

278. Report of American society of echocardiography committee on nomenclature and standarts in two – dimensional echocardiography / W. L. Henry, A. De. Maria, R. Gramiak [et al.] // *Circulation*. - 1980. - Vol. 62. - № 2. - P. 212-246.
279. Role of endothelium–derived nitric oxide in the abnormal endothelium–dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation* / J. A. Panza, P. R. Casino, C. M. Kilcoyne [et al.] // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1468-1474.
280. Royal College of General Practitioners, Office of Population Census and Survey, and Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice: fourth national study, 1991- 1992.- London : HMSO, 1995. - 275p.
281. Sabbah Y. N. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure / Y. N. Sabbah, T. Kono, P. D. Stein // *Am. J. Physiol*. - 1992. - Vol. 263. - P. 266–270.
282. Safar M. E. Arterial stiffness and kidney function / M. E. Safar, G. M. London, G. E. Plante // *Hypertension*. - 2004. - Vol. 43. - P. 163-170.
283. Schmidt B. M. W. Interaction of nitric oxide and rapid non-genomic effects of aldosterone on renal perfusion / B. M. W. Schmidt, U. Sammer, S. Oehme // *J. Hypertens*. - 2003. - Vol. 21. - Suppl 4. - P. 200.
284. Schmidtke K. Cerebral small vessel disease: how does it progress? / K. Schmidtke, M. Hull // *J. Neurol Sciences*. - 2005. - Vol. 229/230. - P. 13-20.
285. Seidell J. C. Overweight, underweight, and mortality / J. C. Seidell, M. Verschuren, E. M. Leer [et al.] // *Arch. Intern. Mod*. - 1996. - Vol. 1. - № 56. - P. 958-963.

286. Sharpe N. Left ventricular remodeling: path physiology and treatment / N. Sharpe // Heart Fail. Monit. - 2003. - V. 4. - P. 20-26.
287. Stefano G. B. Relaxation: molecular and physiological significance / G. B. Stefano, G. L. Fricchione, T. Esch // Med. Scien. Monit. - 2005. - Vol. 12. - P. 21-31.
288. Subcortical ischemic vascular dementia / G. C. Roman, T. Erkinjuntti, A. Wallin [et al.] // Lancet Neurology. - 2002. - Vol. 1. - P. 426-369.
289. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin. Exp. Hypertens. - 1996. Apr-May. - № 18(3-4). - P. 323-335.
290. The committee on M-mode standardization of the American society of Echocardiography. Recommendation regarding quantization in M-mode echocardiography: result of survey echocardiographic measurements / D. J. Sahn, A. De. Maria, J. Kisslo [et al.] // Circulation. - 1978. - Vol. 58. - P. 1072-1083.
291. The European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27 (21). - P. 2588-2605.
292. The Study Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology // Euro. J. Heart Failure. - 1999. - Vol. 1. - P. 139-144.
293. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study / G. Belcaro, A. N. Nicolaidis, G. Laurora [et al.] // Arterioscleros. Thrombos. Vasc. Biol. - 1996. - Vol. 16. - № 7. - P. 851-856.
294. Vakili B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B.

- Vakili // Am. Heart J. - 2001. - Vol. 141. - P. 334-341.
295. Vane J. R. Regulatory function of the vascular endothelium / J. R. Vane // New English Journal of Medicine. - 1990. - № 323. - P. 27-36.
296. Vanhoutte P. M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P. M. Vanhoutte, J. V. Mombouli // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1996. - Vol. 39. - P. 229-238.
297. Verdecchia P. Adverse prognosis significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / P. Verdecchia, G. Schillaci // J. Am. Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 871-878.
298. Verdecchia P. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses / P. Verdecchia // Am. J. Cardiol. - 1994. - Vol. 73. - P. 247-252.
299. Vogel R. A. Effect of single high-fat meal on endothelial function in healthy subject / R. A. Vogel, M. C. Coretti, G. D. Plonin // Amer. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 79. - P. 350-354.
300. Ware J. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) / J. Ware, B. Gandek // Projekt J. Clin. Epidemiology. - 1998. - Vol. 11. - P. 903-912.
301. Wilkinson I. B. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness from physiology to pharmacology / I. Wilkinson, S. S. Franklin, J. R. Cockcroft // Hypertension. - 2004. - Vol. 44. - P. 112-113.
302. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Hypertension // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 183-184.

303. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of nitric oxidemediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients / A. Zanchetti // *Blood pressure*. - 2004. - Vol. 13 (Suppl 1). - P. 18–33.
304. Zeiher A. M. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator functions / A. M. Zeiher // *Circulation*. - 1995. - № 92. - P. 1094-1100.
305. Zieman S. J. Mechanisms, patho-physiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler / S. J. Zieman, V. Melenovsky, D. A. Kass // Thromb. Vase. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 932-943.
306. Ziff M. Role of endothelium in chronic inflammation / M. Ziff // *Springer seminars in immunopathology*. - 1989. - № 1. - P. 199-214.
307. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M. R. Zile, D. L. Brutsaert // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1387-1393.
308. Stork Th. K. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / Th. K. Stork // *Am. J. Cardiol.* - 1989. - Vol. 64. - P. 655–660.