

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования

«Уральская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

Жидкова Татьяна Юрьевна

**К ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ
КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Екатеринбург - 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СОСУДИСТОГО РУСЛА. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА ПРИ АГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	11
1.1. Функциональные особенности эндотелия сосудов.....	11
1.2. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия.....	19
1.3. Ремоделирование левых отделов сердца и дисфункция эндотелия периферических артерий при артериальной гипертензии.....	24
1.4. Заболевания почек и артериальная гипертензия. Роль эндотелиальной дисфункции.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов.....	36
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Методы исследования плечевой артерии, проба реактивной гиперемии у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом.....	39
2.2.2. Исследование брюшной аорты.....	40
2.2.3. Эхокардиографическое исследование.....	42
2.2.4. Методы лабораторного и инструментального исследования почек.....	46
2.3. Статистическая обработка.....	48
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛЕЧЕВОЙ И ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ.....	50
3.1. Структурно - функциональное состояние плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.....	50
3.2. Параметры кровотока в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.....	56
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО- ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ, ОБЪЕМНО-СФЕРИЧЕСКИХ, СИСТОЛИЧЕСКИХ И ДИАСТОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ.....	62
4.1. Анализ структурно-геометрических показателей и ремоделирования левых отделов сердца в зависимости от функции эндотелия периферических артерий при АГ и хроническом пиелонефрите.....	62

4.2. Анализ показателей систолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функции эндотелия периферических артерий.....	68
4.3. Анализ показателей диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функции эндотелия периферических артерий.....	72
4.4. Корреляционные взаимосвязи эхокардиографических параметров и показателей кровотока в плечевых и магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.....	76
4.4.1 Корреляции между показателями пробы реактивной гиперемии и морфо-функциональными параметрами левых камер сердца.....	76
4.4.2. Корреляции между параметрами эхокардиографии и показателями вазоренальной гемодинамики.	77
4.5. Анализ моделей пошаговой регрессии применительно к показателям эхокардиографии.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ:.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АОП – активная ортостатическая проба

АР – активная релаксация

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИС – индекс сферичности

ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования

КДД – конечное диастолическое давление

КДНС - конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка

КДО - конечный диастолический объем

КДР - конечный диастолический размер

КСМС - конечно-систолический миокардиальный стресс

КСО - конечный систолический объем

КСР - конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОТС – относительная толщина стенки

ПА – почечная артерия

РААС – ренин - ангиотензин- альдостероновая система

САС – симпато-адреналовая система

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ТМЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ФВ – фракция выброса

ФС – фракция сократимости

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЗВД – эндотелий зависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия является величайшей в истории человечества пандемией, определяющей структуру сердечно сосудистой заболеваемости и смертности. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ является одним из самых распространенных заболеваний [44].

Между АГ и заболеваниями почек существуют взаимно отягощающие отношения: АГ может быть причиной поражения почек и развития нефроангиосклероза (первично сморщенной почки), а АГ, развившаяся на фоне уже имеющейся почечной патологии, способствует прогрессированию патологического процесса в почках, ухудшению их функционального состояния и ускоряет развитие почечной недостаточности. В свою очередь, чем тяжелее поражение почек, тем более высоким и стабильным становится артериальное давление [24,40].

Эндотелиальная дисфункция как фактор, способный оказывать влияние на структурно-геометрическую перестройку левых отделов сердца при различной сердечно - сосудистой патологии, является в настоящее время предметом активного изучения. Согласно исследованиям ряда авторов, дисфункция эндотелия периферических артерий может принимать активное участие в процессах формирования и развития структурно-геометрических изменений левых отделов сердца при ИБС и ГБ [22,97,142,144].

В настоящее время доказана важная роль эндотелия сосудов в становлении АГ у больных с заболеваниями почек. Однако в литературных источниках практически неизученными остаются вопросы, касающиеся эндотелиальной дисфункции как самостоятельного, независимого от других и важного фактора риска развития сердечно - сосудистых осложнений и

прежде всего, одного из факторов риска сердечной недостаточности у пациентов с АГ и заболеваниями почек.

Недостаточно освещены вопросы, касающиеся взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и состоянием вазоренальной гемодинамики у пациентов с АГ и заболеваниями почек.

Также остается открытым вопрос о взаимосвязи между структурной перестройкой почечных артерий и формированием различных вариантов ремоделирования левых камер сердца у пациентов с АГ, ассоциированной с заболеваниями почек. Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, в виду более тяжелого, с прогностической точки зрения развития различных осложнений и прежде всего ХСН, течения этого варианта АГ.

Принимая во внимание недостаточную изученность, дискуссионность перечисленных аспектов при АГ, ассоциированной с заболеваниями почек, при выполнении настоящей работы были поставлены цель и следующие задачи исследования.

Цель исследования

Выявить взаимосвязь между функциональным состоянием эндотелия, вазоренальной гемодинамикой и процессом структурной перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Задачи исследования

1. Выявить различия в гемодинамических параметрах кровотока в плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с учетом функционального состояния эндотелия по данным пробы реактивной гиперемии.

2. Установить различия в параметрах вазоренальной гемодинамики у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

3. На основании данных ЭхоКГ – исследования установить закономерности структурной перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

4. Выявить взаимосвязь между функциональным состоянием сосудистой стенки по данным пробы реактивной гиперемии, параметрами вазоренальной гемодинамики и процессом структурной перестройки левых камер сердца.

5. На основании полученных данных составить рекомендации, направленные на повышение качества обследования и динамического наблюдения пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Научная новизна

На основе комплексного обследования установлены основные различия в структурно-функциональном состоянии почечных и плечевых артерий с выявлением особенностей кровотока в вышеуказанных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом. Впервые определены различия в морфофункциональном состоянии левых отделов сердца при АГ и хроническом пиелонефрите с учетом функционального состояния эндотелия периферических артерий. Выделены варианты структурной перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с учетом функционального состояния эндотелия периферических артерий. Также отражена взаимосвязь между параметрами, отражающими гемодинамику в плечевых и почечных артериях, с параметрами структурной перестройкой левых камер сердца. В результате проведенных исследований выделены показатели с высоким информативным прогностическим потенциалом для лиц с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом.

Практическая значимость

Полученные результаты позволяют научно обосновать и рекомендовать новые подходы к комплексному обследованию пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий, а также дополнить имеющиеся рекомендации по диагностике и динамическому наблюдению в амбулаторных условиях данной категории пациентов, в том числе с нарушением вазоренальной гемодинамики, эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и структурной перестройкой левых камер сердца.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного обследования и динамического наблюдения пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом внедрены в работу врачей-кардиологов и терапевтов территориальной поликлиники, а также в работу диагностических отделений МУ «Екатеринбургский консультативно – диагностический центр». Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Уральской Государственной Медицинской Академии.

Апробация работы

Основные положения, составляющие содержание диссертации, докладывались и обсуждались на первой научно-практической конференции специалистов функциональной диагностики «Современные технологии функциональной диагностики» (Екатеринбург, 2009), доложены на заседании кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики и проблемной комиссии по кардиологии и кардиохирургии ГОУ ВПО «УГМА Росздрава».

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 150 источников. Текст изложен на 1200 машинописных листах и содержит 17 таблиц.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом имеют место изменения в структурно-функциональном состоянии плечевой артерии, выявляемые при проведении пробы реактивной гиперемии.

2. Развитие эндотелиальной дисфункции вносит определенный вклад в нарушение вазоренальной гемодинамики и может являться фактором, усугубляющим течение АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом.

3. Основным вариантом структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушением функции эндотелия периферических артерий являются гипертрофические типы ремоделирования.

4. У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия периферических артерий наблюдаются более тяжелые нарушения как диастолической, так и систолической функции левого желудочка, чем у больных с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия.

5. Ремоделирование сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции, нарушение вазоренальной гемодинамики и структурно-функциональная перестройка левых камер сердца являются взаимосвязанными и определяющими особенности клинического течения АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа и анализа моделей пошаговой регрессии, устанавливающие достоверные взаимосвязи между ними.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СОСУДИСТОГО РУСЛА. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА ПРИ АГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Функциональные особенности эндотелия сосудов

Наиболее функционально значимым элементом интимы является эндотелий. Эндотелиальные клетки формируют монослой в кровеносных сосудах организма, создающий барьер между самим сосудом и элементами крови, а также активно участвуют во внутреннем гомеостазе организма.

Количество эндотелиальных клеток во всей сосудистой системе составляет 1×10^{12} , общая масса эндотелия больше 1800г, а площадь его поверхности больше 4000 м².

Эндотелиальные клетки выполняют ряд важных регуляторных функций, к таковым относятся:

-транспортная – осуществление избирательного двустороннего транспорта веществ между кровью и тканями путем диффузии и везикулярного транспорта (с возможным метаболическим превращением транспортируемых молекул);

- гемостатическая - участие в свертывании крови. В норме имеют атромбогенную поверхность; вырабатывают прокоагулянты (тканевой фактор, фактор VIII, ингибитор плазминогена) и антикоагулянты (активатор плазминогена, простоциклин);

- вазомоторная – участие в регуляции сосудистого тонуса: выделение сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ; участие в обмене вазоактивных веществ - ангиотензина, норадреналина, брадикинина;

- рецепторная - экспрессия на плазмолемме ряда соединений, обеспечивающих адгезию и последующую трансэндотелиальную миграцию лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Экспрессия этих молекул избирательно усиливается при воспалении и иммунных реакциях. Одновременно сам эндотелий обладает рецепторами различных цитокинов и адгезивных белков;

- секреторная – выработка митогенов, ингибиторов и факторов роста, цитокинов, регулирующих кроветворение, пролиферацию и дифференцировку Т - и В-лимфоцитов, привлекающих лимфоциты в очаг воспаления ;

- сосудообразовательная – обеспечение новообразования капилляров (ангиогенез) как в эмбриональном периоде развития, так и при регенерации [28].

Таким образом, эндотелий можно рассматривать как нейроэндокринный орган, который играет важную роль в обеспечении адекватного кровотока потребностям тканей.

На функциональное состояние эндотелия и его «гормональную» активность регулирующие (стимулирующее) влияние оказывают три основных группы факторов:

- изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига),
- тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин),
- гормоны, нейромедиаторы, биологически активные вещества, циркулирующие в крови и продуцируемые эндотелием [40].

Активация или повреждения эндотелия имеют фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Оценка состояния эндотелия имеет большое значение для понимания патогенеза многих заболеваний. Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из основных механизмов развития многих сердечно - сосудистых заболеваний. В литературе имеются данные о том, что по мере уменьшения вазодилатации

плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия возрастает риск летального исхода, возникновения нестабильной стенокардии и других острых состояний.

Незащищенное положение эндотелия, покрывающего внутреннюю стенку сосудов, делает его уязвимым к различным воздействиям, в том числе, к факторам сердечно - сосудистого риска, которые влияют 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. [31].

Исследование Fuchgott и Zawadski, показали, 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. 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. [88, 111, 118, 124].

Согласно исследованиям, проведенным Хаютиным В.М. и соавторами, 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 [52].

Благодаря этим исследованиям сформировалось представление, что в эндотелии в норме образуется вазодилиатирующий фактор, который в последующем был назван эндотелийзависимый вазорелаксирующим фактором (ЭЗВРФ). Также было установлено, что вазодилатация под влиянием ЭЗВРФ может происходить в ответ на стресс, повышение артериального давления, введения серотонина, брадикинина, гистамина, норадреналина, вазопрессина, тромбина. Кроме того, было доказано, что в эндотелии образуются факторы, способные вызвать вазоконстрикцию. Одним из них является эндотелин, который вызывает длительное сокращение гладких мышечных клеток сосудов. В эндотелии продуцируются также тромбоксан A_2 , простоциклин H_2 и ангиотензин II. Местная концентрация последнего может быть очень высокой.

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.

Большое значение в поддержании адекватного кровотока придается оксиду азота (NO), который синтезируется эндотелием. Оно происходит с участием NO-синтазы, превращающей α -аргинин в оксид азота (NO) - нестабильный гормон с периодом полураспада в несколько секунд.

Основным стимулятором активности оксида азота является напряжение сдвига. Образование NO увеличивается также под действием ацетилхолина,

кининов, серотонина, катехоламинов и др. Если функции эндотелия нарушены, ацетилхолин вызывает либо ослабленную, либо извращенную реакцию. Поэтому реакция сосудов на ацетилхолин является показателем состояния эндотелия сосудов и используется в качестве теста его функционального состояния (О.В. Иванова и др., 1998) [41].

Таким образом, в нормальных физиологических условиях эндотелий сосудов препятствует агрегации, коагуляции крови и спазмированию сосудов, синтезируя группу активных веществ: оксид азота, простациклин, антитромбин III и др. Кроме того, эндотелий, образуя тромбомодулин, блокирует активные коагулянты, выделяющиеся печенью и находящиеся в плазме крови (тромбин). И, наконец, эндотелий адсорбирует антикоагулянты из плазмы крови, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов на своей поверхности (гепарин, протеины С и S).

Вопросы, касающиеся механизма и причин возникновения эндотелиальной дисфункции по данным, имеющимся в литературных источниках, освещены недостаточно и крайне противоречивы. Ряд исследователей считают, что дисбаланс между вазодилатирующими, ангиопротективными, антипролиферативными факторами, с одной стороны и вазоконстриктивными, протромботическими и пролиферативными факторами, с другой стороны, является пусковым механизмом для возникновения эндотелиальной дисфункции [87].

Открытие ключевой роли оксида азота в сердечно-сосудистом гомеостазе сыграло важную роль для понимания патогенеза как артериальной гипертензии, так и сердечно - сосудистых заболеваний в целом. NO, по сути, является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и контролирующим базальное артериальное давление [38]. В научной литературе представлены также данные об альтернативном

механизме развития эндотелиальной дисфункции, который реализуется через эндотелин. Еще в начале 90-х годов прошлого века появился ряд работ, экспериментально доказывающих повышение уровня эндотелина плазмы и тканей на моделях сердечной недостаточности [116,120,129].

В исследованиях Lusher T.F. и соавторов было достоверно зарегистрировано повышение уровня эндотелина как в тканях, так и в плазме крови при таких состояниях, как атеросклероз, острый инфаркт миокарда, эссенциальная артериальная гипертония, легочная гипертензия [113].

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра - вазоконстрикции. Синтез эндотелинов усиливают тромбин (активизирующий эндотелинпревращающий фермент) и тромбоциты. Эндотелины, в свою очередь, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов. Эффекты эндотелинов неоднозначны и определяются рядом причин. Наиболее активен изомер - эндотелин-1, причастный к ряду патологических процессов, как-то: острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, легочная и системная гипертония, атеросклероз [11].

На клеточном уровне дисфункция эндотелия связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [75]. 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 кровотоке. 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 [79].

Целостность эндотелиальной выстилки сосуда зависит не только от степени повреждения, но и от ее способности к восстановлению. Поэтому важным звеном в предупреждении дисфункции эндотелия является его эффективная регенерация [148]. Ранее считалось, что в случае локального повреждения эндотелиального слоя его репарация происходит за счет пролиферации соседнего неповрежденного эндотелия. В последнее время все больше данных о том, что циркулирующие предшественники являются альтернативным механизмом и одним из основных элементов восстановительного процесса [46,63].

Актуальным вопросом современной кардиологии остается вклад хронической гиперактивации ренин – ангиотензин - альдостероновой системы (РААС) в развитии эндотелиальной дисфункции. По данным V. Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неременным атрибутом эндотелиальной дисфункции. Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции AT1-рецепторов ГМК сосудов [83,93]. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции

брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-ЭФР и повышению тонуса ГМК сосудов [79].

Между РААС и симпатoadреналовой (САС) существуют многоуровневые положительные связи (Ковалева Ж.Д., 2001): ангиотензин II активирует САС, облегчает высвобождение норадреналина, а САС, в свою очередь, стимулирует образование ренина почками. Совместно с САС ангиотензин II вызывает:

- повышение сосудистого тонуса (сокращение гладких мышц сосудов);
- увеличение объема циркулирующей крови, что происходит благодаря активизации выделения альдостерона (увеличивающего реабсорбцию натрия) и усилению секреции АДГ (задерживающего воду в организме);

- положительные тропные влияния на миокард, приводящие к увеличению минутного объема сердца [18];

- повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена (М.Я. Коган-Пономарев, А. Д. Добровольский, 1996).

В итоге под действием ангиотензина II повышается артериальное давление.

При значительных нарушениях функции и структуры эндотелия происходит резкая активизация РААС, что делает её повреждающим агентом [12]. Это направление действия ренин-ангиотензиновой системы усугубляется тесным взаимодействием ангиотензина II с САС - создается порочный круг: чем выше активность одной системы, тем выше, соответственно, и другой.

В больших дозах ангиотензин II способствует возникновению окислительного (оксидантного) стресса, так как, во-первых, угнетает инактивацию норадреналина легкими; во-вторых, увеличивает активность НАД - и НАДФ- зависимой оксидазы и превращает оксид азота в супероксид азота - один из основных окислителей ЛПНП; в-третьих, уменьшает синтез NO, разрушая брадикинин, сильный стимулятор образования NO; в-

четвертых, стимулирует окисление ЛПНП макрофагами [30]. Таким образом, ангиотензин II, связывая между собой многие факторы, воздействующие на тонус сосудов (ренин-ангиотензиновую, кининовую, симпатическую нервную систему, альдостерон и др.), становится центральным звеном регуляции артериального давления.

1.2. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия

В последние годы стали появляться исследования, где особое место в патогенезе артериальной гипертензии придается эндотелиальной дисфункции [33,52,109,114,121,122,125]. Vanhoutte P.M. связывал развитие артериальной гипертензии с нарушением метаболизма оксида азота. По его мнению, хроническое ингибирование NO-синтазы быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [143]. Автором высказывались предположения о том, что оксид азота вовлечен в регуляцию артериального давления.

В исследованиях Drexler H. 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 [78]. Подтверждением данной точки зрения может являться работа Jean-Baptiste Michel, который на модели АГ у солечувствительных крыс, получающих высокосолевого корм, не выявил повышения вазоконстрикторных простаноидов, что доказывает уменьшение продукции оксида азота [72,99].

В ходе своей работы Gardiner S.M. и соавторы показали, что ингибирование гена эндотелиальной NO-синтазы, приводит к повышению систолического артериального давления в среднем на 15-20 мм.рт.ст. [92].

Panza J.A. и соавторы установили поражение эндотелий–зависимой вазодилатации при эссенциальной гипертонии, которая, по их мнению, обусловлена нарушением синтеза и освобождением оксида азота [126]. 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 [127].

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. W.Batenburg и соавторы при исследовании дилатации коронарных микроартерий человека, вызванной стимуляцией рецепторов ангиотензина второго типа, сделали вывод об участии в ней оксида азота [66].

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 [131].

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 [89].

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 [137], повышение уровня С - реактивного белка и фибриногена, а также наличие микроальбуминурии [53,105].

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

Вопрос о первичности или вторичности дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии остается одним из актуальных вопросов современной кардиологии. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии [112,141]. По данным некоторых авторов наблюдаемая при артериальной гипертонии дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов и их ремоделирование из-за хронического воздействия высокого АД [134,143,144].

Среди других причин, приводящих к эндотелиальной дисфункции за счет изменения сосудистой стенки, можно назвать атеросклероз [3,106]. Ряд авторов описывает, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений [67,69].

Напротив, в исследованиях ряда других авторов имеются сведения о том, что эндотелиальная дисфункция встречается у лиц, имеющих только факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, атеросклероз, сердечная недостаточность). Это позволяет думать о том, что в ряде случаев эндотелиальная дисфункция, а значит, и ремоделирование сосудистой стенки предшествуют развитию заболеваний [67,78,139,140].

Рядом авторов высказывается мнение о том, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при артериальной гипертонии является

первичным феноменом, так как, во-первых, обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертонией без повышенного артериального давления [117], во-вторых, отсутствует четкая корреляция с величиной АД, в-третьих, функция эндотелия не нормализуется при снижении АД [62,137,138]. Подтверждением второй точки зрения могут служить данные о том, что эндотелиальная дисфункция встречается у больных в таком состоянии, как «гипертония белого халата», у которых наблюдалось снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [65], повышение уровня гомоцистеина в плазме [102] в сравнении со здоровыми лицами. При этом уровень оксида азота был ниже, а содержание фактора роста эндотелиоцитов, эндотелина - 1 и E-секретина – выше, чем у здоровых лиц. По сравнению с лицами, имеющими стойкое повышение АД, данные изменения были выражены в меньшей степени [101]. Другим подтверждением первичности дисфункции эндотелия сосудов при АГ может являться наличие нарушения функции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией [71].

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 [49]. 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.

Увеличение напряжения сдвига является главным фактором, определяющим острую и хроническую регуляцию активности NO-синтазы и продукции NO [39]. 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 (Л.Ю. Колбина, 2001).

Как показали классические работы Н. Goldblatt, 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 с последующим склерозом и геалинозом всех слоев сосуда.

1.3. Ремоделирование левых отделов сердца и дисфункция эндотелия периферических артерий при артериальной гипертонии

В последние годы все больше внимания уделяется изучению взаимоотношений нормальной и нарушенной функцией левого желудочка сердца и его геометрией при заболевании сердечно - сосудистой системы при перегрузке давлением. Понятие ремоделирование означает процесс нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку давлением или объемом, а также утрату части жизнеспособности миокарда. В процесс вовлекается изменение геометрических и структурных характеристик сердца [25,68,100].

С развитием методики ультразвукового исследования сердца при более глубоком изучении проблемы в научной литературе появился термин «ремоделирование миокарда», в качестве более широкого понятия, чем собственно ГМЛЖ. Также были получены данные о том, что конфигурация левого желудочка независимо от массы миокарда оказывает влияние на прогноз пациентов с АГ [106].

Так, наблюдение за 253 пациентами с изначально неосложненной эссенциальной гипертонией в течение 10 лет, проведенное М.Корен и соавторами [104], 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 ГБ 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.

В своей работе Грачев А.В. и соавторы [13] изучали изменения внутрисердечной гемодинамики левых и правых отделов сердца у больных при двух нозологических формах - гипертонической болезни и хроническом гломерулонефрите. Сравнение величин индексированного к массе тела КДО левого желудочка в этом исследовании при разных вариантах ремоделирования левого желудочка показало, что варианты ремоделирования левого желудочка, протекающие без гипертрофии левого желудочка, а также концентрическая ГМЛЖ у больных ГБ, характеризуются центростремительной тенденцией, проявляющейся уменьшением размера полости левого желудочка.

Ключевыми стимулами, приводящими к ремоделированию левых отделов сердца, по мнению некоторых авторов, являются нейрогормональные системы, гемодинамические факторы (растяжение), так и некоторые другие (ишемия). Под действием данных стимулов 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 [4,98].

Вместе с тем, по данным ряда исследователей, в развитии типа ремоделирования левого желудочка играет основную роль вид гемодинамической перегрузки [27,77,104,115]. Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия) приводит к увеличению

числа саркомеров и толщины кардиомиоцитов, толщины стенок и формированию концентрического типа геометрии ЛЖ. Объемная перегрузка (клапанная регургитация) вызывает увеличение длины кардиомиоцитов, уменьшение толщины стенок, увеличение его объема и формирование эксцентрического типа геометрии ЛЖ [37]. В настоящее время разработан ряд классификаций типов ремоделирования левого желудочка, наиболее употребляемой из которых является классификация Ganau A., в которой выделяется концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, а также концентрическое ремоделирование левого желудочка [90]. При последнем варианте толщина стенок ЛЖ и масса его миокарда не увеличены, а основным признаком ремоделирования является уменьшение конечного диастолического размера и объема левого желудочка. Выделение типов ремоделирования имеет важное практическое значение, так как во многом определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента [64,76,132]. Концентрическая и эксцентрическая гипертрофии левого желудочка считаются наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования [50,73,90,104]. 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 [108].

В.П.Иванов и соавторы в критерии типов ремоделирования включили параметр конечно - диастолического размера левого желудочка, индексированного к площади тела (иКДР), характеризующий наличие дилатации полости левого желудочка, и относительную толщину 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 [16,20,32].

Следует отметить, что учет изменений ОТМ и иКДР, как показано во многих исследованиях, имеет большое практическое значение. Так степень увеличения ОТМ обуславливает тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка, которая не зависит от массы миокарда [36]. Показатель КДР также имеет высокую значимость, так как степень его увеличения обуславливает выраженность систолической дисфункции и прогноз независимо от вида повреждения миокарда [59].

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 см/м² у женщин и 3,1 см/м² у мужчин) и без дилатации левого желудочка (иКДР меньше 3,2 см/м² у женщин и 3,1 см/м² у мужчин) [13,56].

Длительное время считали, что гипертрофия миокарда является компенсаторным ответом в ситуациях, характеризующихся повышенной нагрузкой на миокард. Она направлена на нормализацию миокардиального стресса и поддержание нормальной функции сердца. Однако результаты Фремингемского исследования показали, что уровень сердечно-сосудистого риска был наиболее высоким именно в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ, что заставляет задуматься над гипотезой нормализации миокардиального стресса для поддержания функции ЛЖ при развитии концентрической гипертрофии, так как она может поддерживаться на нормальном уровне даже при наличии повышенного миокардиального стресса. Выдвинуто альтернативное предположение: гипертрофия

кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением, вызывающей нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые, по крайней мере, частично компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию на уровне камер сердца. Снижение миокардиального стресса, индуцированное концентрической гипертрофией, является, скорее, следствием, чем конечным результатом этого адаптивного механизма. Более того, чрезмерное, прогностически неблагоприятное увеличение массы миокарда ЛЖ сверх необходимого для компенсации повышенной нагрузки на него («несоответствующая» масса миокарда ЛЖ) выявляется именно при концентрической гипертрофии. На структурном уровне гипертрофия ЛЖ вследствие перегрузки давлением характеризуется более выраженными нарушениями на уровне саркомеров и экстрацеллюлярного матрикса, чем это наблюдается при перегрузке объемом. Существует значительное преобладание концентрической геометрии ЛЖ в течение естественной прогрессии АГ к коронарной болезни сердца и преобладание эксцентрической геометрии ЛЖ при присоединении ишемической болезни сердца (ИБС) как следствие постинфарктного ремоделирования и неизбежной систолической дисфункции ЛЖ [37].

Согласно исследованиям ряда авторов, дисфункция эндотелия периферических артерий может принимать активное участие в процессах формирования и развития структурно-геометрических изменений левых отделов сердца за счет формирования реактивного фиброза миокарда левого желудочка [115,149,150].

Согласно Schwartzkopff В. и соавторам, реактивный фиброз можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание адекватной передачи развиваемого усилия на находящуюся внутри камер сердца кровь [133]. Также автор указывает на развитие периваскулярного

фиброза и утолщение среднего слоя мелких артерий, то есть ремоделирование сосудистой стенки. С прогрессированием ГМЛЖ реактивный фиброз из фактора компенсации становится важным фактором патогенеза, играя важную роль в нарушении заполнения левого желудочка, т.е. в нарушении диастолической функции левых отделов сердца [9,21,42,123].

1.4. Заболевания почек и артериальная гипертензия. Роль эндотелиальной дисфункции

В структуре пациентов с АГ 80-95% составляют больные с эссенциальной гипертензией. Среди симптоматических гипертензий основное место занимает нефрогенная АГ у больных с диффузными заболеваниями почек, так называемая ренопаренхиматозная гипертензия (РПГ). Последняя наиболее часто наблюдается при заболеваниях почечных клубочков - первичных и вторичных гломерулопатиях: первичных гломерулонефритах, нефритах при системных заболеваниях (узелковом периартериите, СКВ, системной склеродермии), диабетической нефропатии. Встречаемость АГ при этих заболеваниях при сохранной функции почек колеблется в пределах 30-85%.

Механизмы формирования АГ при заболеваниях почек сложны. Основными патогенетическими факторами АГ при паренхиматозных заболеваниях почек являются:

-активация системы ренин – ангиотензин – альдостерон, вызывающая спазм артериол, повышение общего периферического сопротивления, усиление реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и увеличение объема циркулирующей крови;

- нарушение водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды), что обусловлено дисфункцией противоточно-множительной системы почечных канальцев и снижением фильтрационной способности почек при развитии гломерулосклероза;

- активация симпатoadреналовой системы, в том числе нейроадренергической системы почек, которая регулирует почечное кровообращение, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию. Повышенная активность симпатoadреналовой системы сопровождается вазоконстрикцией. Этому способствует повышенное накопление натрия в стенке артериол, так как при этом повышается их чувствительность к сосудосуживающим эффектам катехоламинов;

- дисфункция эндотелия и активация его сосудосуживающей функции. При паренхиматозных заболеваниях почек нарушается продукция оксида азота и активируется синтез эндотелина. На сегодняшний день известно, что NO вырабатывается в почках эндотелиоцитами почечных артериол и капилляров клубочков, а также областью macula densa. Оксид азота регулирует почечный кровоток, натрийурез, синтез и высвобождение ренина. В условиях дефицита NO при заболеваниях паренхимы почек активируется выделение юкстагломерулярным аппаратом ренина, реабсорбируется в повышенном количестве натрия в почечных канальцах, возрастает протеинурия, возрастает и стабилизируется АГ;

- угнетение депрессорной системы почек (почечных простагландинов, калликреин-кининовой системы). В почках образуются кинины, которые снижают сопротивление почечных артерий и уменьшают реабсорбцию натрия в дистальных отделах канальцев почек. Также в почках вырабатываются все классы простагландинов, наибольшее значение имеют простагландины E2 и простаглицлин, которые обладают способностью снижать тонус артерий и стимулируют выделение почками натрия и воды.

- активация перекисного окисления липидов в почках с продукцией большого количества свободных кислородных радикалов, которые потенцируют АГ. Объясняется это тем, что свободнорадикальные соединения угнетают синтез эндотелием оксида азота, а также способствуют синтезу вазоконстрикторных метаболитов в ходе окисления арахидоновой кислоты внутри клубочковых мембран [34].

В последние годы выявлена важная роль генетических факторов в формировании АГ. Установлено, что полиморфизм гена АПФ предрасполагает как к развитию АГ с её устойчивостью, так и к быстрому прогрессированию почечной недостаточности. Достижением последних лет явилось открытие гормона симпато - адреналовой системы, вазоактивного нейропептида У, вырабатываемого в гипоталамусе под действием сигналов, источником которых является склеротически измененная почка. В исследованиях И.М. Кутыриной (1999) у больных с нефритом выявлена резкая депрессия почечной экскреции простагландинов. Каждый из представленных механизмов может быть основной причиной АГ. Так, снижение депрессорной гормональной активности часто является ведущей причиной АГ при тубулоинтерстициальных болезнях почек, активация ренин-ангиотензиновой системы характерна для гломерулярных болезней почек, основная причина АГ у больных с ХПН - задержка натрия и воды. Однако наиболее часто патогенез АГ у больных с заболеваниями почек связан с воздействием нескольких факторов.

Почки являются одновременно и причиной АГ, и органом мишенью. Так, сама АГ может быть причиной поражения почек и развития нефроангиосклероза (первично сморщенной почки), а АГ, развившаяся на фоне уже имеющейся почечной патологии, усугубляет поражение почек и ускоряет развитие почечной недостаточности. Это происходит за счёт нарушений внутрипочечной гемодинамики - внутриклубочковой гипертензии

и развития гиперфльтрации, основных факторов неиммунного прогрессирования ХПН [24].

В качестве основного патогенетического фактора ремоделирования сердца у пациентов с хроническим пиелонефритом выступает нефрогенная артериальная гипертония, которая по данным Рябова С.И. выявляется у 50-70% больных. У больных с латентной формой пиелонефрита гипертония обнаруживается только у 10-30%, при рецидивирующем течении – у 50%, а при активном течении воспаления – у 80% обследованных больных [47]. При обсуждении патогенеза увеличения общего периферического сопротивления сосудов (постнагрузка ЛЖ) у больных хроническим пиелонефритом надо указать на роль ишемических факторов, стимулирующих ренин-ангиотензиновую систему. Одним из таких факторов при активности воспалительного процесса являются интерстициальные инфильтраты, включающие лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы, которые часто локализуются вокруг сосудов, тем самым ухудшают почечный кровоток, в том числе и в юкстагломерулярной области, снижая кровоток по приносящей артерии. В финальной стадии заболевания наступают патологические изменения интерстиция в виде развития элементов склероза с вовлечением в процесс клубочков и сосудов, что сочетается с атрофией и запустеванием канальцев. Источниками сигналов, стимулирующих фибробласты являются клетки эпителия канальцев, активированные различными различными повреждающими факторами (микробные токсины), а также клетки воспалительных инфильтратов (лимфоциты, моноциты)[34].

Существенный вклад в формирование объемной перенагрузки левых камер сердца (преднагрузка ЛЖ) у пациентов с хроническим пиелонефритом вносит положительный солевой баланс, обусловленный влиянием ангиотензина II на повышение реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах. В результате у пациентов повышается общее количество

обмениваемого натрия, и возрастают объемы плазмы и внеклеточной жидкости.

Кроме того, активация САС, обусловленная почечным воспалением, также вносит вклад в формирование увеличенной постнагрузки на сердце. На ранней стадии болезни почек концентрация норадреналина повышена и коррелирует с величиной общего периферического сопротивления сосудов [17]. Норадреналин стимулирует β_1 - рецепторы (рецепторы САС), расположенные на поверхности клеток ЮГА, в результате чего активизируется ренин-ангiotензин-альдостероновая система, компоненты которой увеличивают постнагрузку ЛЖ.

Установлено, что в возникновении пиелонефрита, помимо вирулентной инфекции и снижения защитных сил организма, существенную роль играет расстройство почечного кровообращения. Гистологические исследования выявляют нарушения микроциркуляции в почках в виде стазов в капиллярах, образования тромбов в венозных сосудах и нарушения проницаемости стенок сосудов, способствующие оседанию и размножению инфекции в интерстициальной ткани почек. Наиболее благоприятные для микробной инвазии условия в связи с относительно замедленным кровотоком, высокой осмолярностью и большим содержанием аммония имеются в интерстициальной ткани мозгового вещества почек. Низкий кровоток способствует задержке и внедрению бактерий [29].

Существуют фрагментарные исследования, касающиеся ремоделирования сердца у пациентов с хроническим пиелонефритом. Согласно исследованию Грачева А.В. [14] у каждого третьего пациента с хроническим пиелонефритом, осложненным нефрогенной АГ, формируется концентрическая гипертрофия левого желудочка. У каждого десятого пациента формируется концентрическое ремоделирование ЛЖ и изолированная гипертрофия МЖП и лишь у 7% пациентов – изолированная

гипертрофия ЗСЛЖ. Эксцентрическая гипертрофия определялась в 13% случаев и связана с влиянием на миокард объемной перегрузки.

При оценке геометрии левого желудочка у пациентов на додиализной стадии ХПН по данным Кутыриной И. М. и соавторов [26] нормальная геометрия сердца и концентрической ремоделирование выявлялись в равной степени (в 31, 3 % случаях), эксцентрический и концентрический варианты гипертрофии встречались несколько реже (18,1% и 19,3% случаях соответственно). По мере снижения скорости клубочковой фильтрации увеличивалось число больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией. В то же время число больных с нормальной геометрией миокарда и концентрическим ремоделированием уменьшалось.

Из числа традиционных факторов риска у пациентов с заболеваниями почек усиливала свое воздействие АГ. Постоянно высокое АД, не снижающееся в ночное время, создает стойкую прессорную нагрузку на сердце, способствующую развитию гипертрофии. По данным А. Levin на начальных стадиях ХПН коэффициент развития и прогрессирования ГМЛЖ составляет 1,1 на каждые 5 мм повышения систолического АД [107,110].

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на многочисленные исследования, свидетельствующие о высокой частоте кардиоваскулярных осложнений, в том числе имеющих фатальное значение, при АГ нельзя не заметить чрезвычайную редкость изысканий в области изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития. В литературе мы не нашли работ, посвященных эндотелиальной дисфункции как независимого от других фактора риска развития сердечно - сосудистых осложнений и прежде всего сердечной недостаточности у пациентов с АГ с заболеваниями почек. Противоречивость и неоднородность литературных данных касающихся взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и состоянием вазоренальной гемодинамики у пациентов с АГ, ассоциированной с

заболеваниями почек, нередко имеющей прогностическое значение. Остаются практически не освещенными в литературе, вопросы, касающиеся взаимосвязи между структурной перестройкой сосудистого русла, и прежде всего почечных сосудов и формирования различных вариантов ремоделирования левых камер сердца у пациентов с АГ, ассоциированной с заболеваниями почек. Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, в виду более тяжелого, с прогностической точки зрения развития различных осложнений и течения этого варианта АГ, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациентов с АГ, ассоциированной с заболеваниями почек, усовершенствовать методику диагностики, лечения и динамического наблюдения пациентов с указанной патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов

Настоящая работа выполнялась на базе МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» в период с 2007-2009 г.г.

В соответствии с целью и в зависимости от конкретных задач в исследование были включены 80 пациентов с артериальной гипертонией I ст. и хроническим пиелонефритом: 50 женщин и 30 мужчин, средний возраст которых составил $42,25 \pm 5,53$ года; САД не выше 150 мм. рт.ст. и ДАД не выше 95 мм. рт.ст.

Верификация диагноза АГ I проводилась в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ и Международного общества по артериальной гипертензии (2008г).

Верификация диагноза хронического пиелонефрита проводилась по данным анамнеза и результатам клинико-лабораторного обследования.

Критериями исключения из исследования являлись: хронический пиелонефрит в стадии активного воспаления, нарушения ритма, ИБС, вазоренальная АГ, дислипидемии, нарушения углеводного обмена, нарушение функции щитовидной железы, почечная и печеночная недостаточности.

Для исключения ишемической болезни сердца и дисритмий выполнялась программа обследования, состоящая из общеклинического исследования; регистрации ЭКГ в 12 отведениях, 24-часового Холтер-мониторирования ЭКГ.

Всем пациентам для исключения вазоренальной АГ проводилось дуплексное сканирование брюшной аорты и ее ветвей.

С целью исключения сахарного диабета, дислипидемии ,нарушений функции щитовидной железы всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось соответствующее лабораторное обследование: определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липидного спектра, по показаниям ТТГ, Т3 , Т4 .

В группу сравнения вошли 57 здоровых добровольцев, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику: 50 женщин и 7 мужчин, средний возраст которых составил 42,4 (34÷47,7) года.

На втором этапе всем пациентам, включенным в исследование, для определения структурно-функционального состояния периферических артерий проводилось дуплексное сканирование плечевой артерии и магистральных почечных артерий.

С целью оценки сосудистого русла у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом, в зависимости от состояния эндотелиальной дисфункции, как маркера ремоделирования сосудистой стенки выполнялось дуплексное сканирование артерий верхних конечностей с проведением теста реактивной гиперемии по методу, предложенному D.Celermayer (1992).

В зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий, пациенты с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом, были разделены на две клинические группы. Общая характеристика включенных в исследование больных с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий приведена в табл. 2.1.1.

Как следует представленных данных, сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности заболевания.

Общая характеристика включенных в исследование больных АГ и хроническим пиелонефритом, в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий

Показатели	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48
Возраст	45 (36÷47,5)	44,5 (36÷49,5)
Пол	14 женщин и 18 мужчин	36 женщин и 12 мужчин
Вес(кг)	82 (72,3÷93,5)	82 (65÷97)
Рост (м)	170,5 (163,5÷176)	166 (161÷174)
ИМТ (кг\м ²)	42,2 (40,1÷44,1)	42,2 (38,7÷45,9)
Стаж АГ (лет)	7 (3÷10)	5 (2÷10)
САД, мм.рт.ст	141(138,8 ÷ 148)	139,5(132,3 ÷ 145,2)
ДАД, мм.рт.ст	91(85,8 ÷ 105)	88(80,8 ÷ 95)

В соответствии с задачами исследования всем пациентам контрольной группы и больным с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом, в зависимости от функции эндотелия периферических артерий с целью изучения структурно-геометрических, систолических и диастолических показателей левых отделов сердца, вариантов структурной перестройки левого желудочка проведено углубленное ЭхоКГ – обследование.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы исследования плечевой артерии, проба реактивной гиперемии у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом.

Для изучения особенностей ремоделирования сосудистого русла и оценки функции эндотелия периферических артерий при АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом, проведено углубленное дуплексное сканирование плечевой артерии с измерением диаметра ее и скорости кровотока в покое и после пробы реактивной гиперемии по методу, предложенному D.Celermayer [28,74].

Стимулом была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В манжете создавали давление 200-250 мм рт. ст. на 5 минут, после чего давление устраняли. Диаметр и скорость кровотока измеряли через 30 секунд после снятия манжеты. Увеличение диаметра на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшая степень прироста расценивалась как патологическая реакция. На основании данной методики пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом, вошедшие в исследование, были разделены на две клинические группы, в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий.

Для стандартизации результатов пробы вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Этот коэффициент позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара (в виде изменения скоростных показателей кровотока). Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4 * \eta * V / d$$

где η - вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V - максимальная скорость кровотока, D - диаметр артерии.

По этой же формуле рассчитывали исходное напряжение сдвига τ_0 и напряжение сдвига при проведении пробы $-\tau_1$.

Коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига определяли по формуле:

$$K = (\Delta D/D_0) / \Delta \tau / \tau_0,$$

где $\Delta \tau$ - изменение напряжения сдвига, ΔD - изменение диаметра плечевой артерии [28].

2.2.2. Исследование брюшной аорты

Ультразвуковое исследование брюшной аорты и ее ветвей проводилось на аппарате Esaote AU-5 (Италия) конвексным датчиком с частотой 3,5-5 МГц. Сканирование брюшной аорты осуществлялось в двух плоскостях - продольной и поперечной. Исследование почечных артерий проводилось с использованием импульсного доплера, режимов цветового и энергетического картирования.

В процессе исследования определяли диаметры правой и левой почечных артерий, уточняли положение внутрпочечных сосудов. Качественная и количественная оценка кровотока определялась по кривой, отражающей спектр доплеровского сдвига частот при импульсноволновой доплерографии. При качественном анализе кровотока в сосудах визуально определялась форма кривой, ширина спектра, величина систолической и диастолической составляющей [28].

Большее значение придавалось количественной оценке доплерометрической кривой потока. Для этой цели использовались две группы показателей: абсолютные и относительные.

К абсолютным относятся:

-максимальная скорость кровотока в систолу (м\с);

-конечная и минимальная диастолическая скорость (в почечных сосудах они чаще всего совпадают) (м\с);

Относительные («почти углоне независимые») показатели:

- пульсационный индекс (ПИ) (Goesling index –индекс Геслинга)- отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости к средней скорости;

- индекс резистентности (ИР) (Pourcelot index-индекс Пурсело)- отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической к максимальной систолической скорости.

Абсолютные гемодинамические показатели отражают степень кровенаполнения органа и зависят от анатомического уровня сосудистого русла почки.

Более достоверными являются углоне независимые показатели - индекс резистентности и пульсационный индекс. Они отражают степень резистентности (сопротивление) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования. Высокий индекс коррелирует повышенной резистентностью сосудов почки, что свидетельствует о вазоспазме – сужении артерии по периферии. Снижение резистентности или периферического сопротивления отражает дилатацию, расширение артерий от уровня междолевых почечных до корковых артерий паренхимы почки [1].

2.2.3. Эхокардиографическое исследование

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

Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате Esaote Caris Plus (Италия) датчиком с частотой 3.5 МГц. Исследования выполнялись по стандартной методике [42,95,96], рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (2005г.), Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) [85,128]. 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 [85].

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);

- конечно-диастолический объем (КДО), (мл);
 - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), (см);
 - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), (см);
 - относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС = (ТМЖП диаст+ТЗСЛЖ диаст) / КДР ЛЖ);
- за повышение ОТС принимались значения 0,45 и более:
- индекс сферичности левого предсердия (ЛП)
(ИСЛП = поперечный размер ЛП/продольный размер ЛП);
 - индекс сферичности левого желудочка в диастолу
(ИСЛЖ = поперечный размер ЛЖ в диастолу/продольный размер левого желудочка в диастолу).

Приближение этого параметра к единице указывало на изменение физиологической эллипсоидной модели левого желудочка в сторону сферической [94]:

- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с помощью формулы R.Devereux и соавторов [80,81,82]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП диаст} + \text{ТЗСЛЖ диаст} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$$

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 нормограмме 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 [59,60].

С учетом значений этих показателей у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка:- нормальная геометрия ЛЖ при

значении ОТС 0,45 и менее и ИММЛЖ менее 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин; концентрическая гипертрофия при повышении показателей ОТС более 0,45 и ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин; концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда ОТС более 0,45 и ИММЛЖ менее 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ - когда ОТС 0,45 и менее и ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин. [90, 91,146,147].

Систолическую функцию миокарда левого желудочка 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 ;
- фракция сократимости левого желудочка (ФС), (%);
- 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 [82]:

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

- интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР):
ИСИР = ФС / ИС ЛЖ диаст.

По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию левого желудочка [55]:

- 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 (A_0 пик градиент) (мм.рт.ст).

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); снижение этого показателя ниже 120 мсек. соответствовало ДЗЛК 20 мм.рт.ст. [23]

- конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th.Stork и соавторов [135]:

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

- конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) (дин/см²) определяли по уравнению Лапласа [84]:

$KДНС = KДД \times KДР / 4 \times TЗСЛЖ \text{ диаст.}$

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) [54]. К показателям жесткости относили показатели, характеризующие позднее - диастолическое наполнение левого желудочка: пиковая скорость позднее - диастолического наполнения (скорость A), (м/с); интеграл пиковой скорости позднее - диастолического наполнения (интеграл A), (м); отношение интеграла позднее - диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл), (ед.); время замедления пика E (время замедления E), (мс); КДД; КДНС [54].

2.2.4. Методы лабораторного и инструментального исследования почек

Лабораторные исследования включали определение:

- общего анализа крови (ОАК);
- общего анализа мочи (ОАМ);
- пробы Нечипоренко;
- пробы Земницкого;
- посева мочи на патогенную микрофлору;
- креатинина крови.

Лабораторными критериями активности хронического пиелонефрита являлись [47,58]

-лейкоцитурия (в ОАМ более 5-6 лейкоцитов в поле зрения и в пробе Нечипоренко – более 4 000 лейкоцитов);

- положительный посев мочи на патогенную микрофлору, выявленную в диагностическом титре более 100 000 бактерий в 1 мл (метод Гоулда);

- снижение концентрационной функции почек по пробе Земницкого (максимальный удельный вес за сутки - менее 1018);

- изменение ОАК, включающие лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, повышенное СОЭ.

В исследование не включались пациенты с признаками хронической почечной недостаточности (ХПН), лабораторными критериями которой являлось стойкое повышение креатинина крови более 120 мкм/л у мужчин и более 110 мкм/л у женщин [47,57,58].

Программа ультразвукового исследования почек выполнялась на аппарате Esaote Caris AU-5 (производство Италия) с регистрацией результатов на принтере с тепловой фотобумагой. Исследование выполнялось датчиком с частотой 3.5 МГц по стандартной методике.

По УЗИ почек определялись косвенные признаки хронического пиелонефрита [47]:

-неоднородность или уплотнение чашечно-лоханочного комплекса (ЧЛК);

- расширение и зияние чашечек;

- локация в проекции ЧЛК мелких эхопозитивных засветок, не дающих акустической тени (они являются очагами рубцевания);

- уменьшение толщины паренхимы, при этом размер ЧЛК превалирует над толщиной паренхимы;

- неровность контуров почек.

Особенностью при хроническом пиелонефрите является асимметричность поражения почек и превалирование выраженности описанных признаков в одной из почек. Все эти УЗИ - признаки оценивались в совокупности с клинико-лабораторными данными, подтверждающими наличие хронического пиелонефрита.

У пациентов, включенных в исследование, в 35% случаях (28 пациентов) выявлялась фаза латентного воспаления (в соответствии с классификацией Рябова): наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, отсутствие яркой клинической симптоматики, наличие патологического мочевого осадка в виде лейкоцитурии, выявление патогенной микрофлоры в диагностическом титре, снижение концентрационной функции почек по пробе Земницкого.

У 65% пациентов (52 человека) определялась фаза ремиссии: наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, отсутствие яркой клинической симптоматики, нормальный мочевой осадок, отрицательный посев мочи на патогенную микрофлору или выявление патогенной микрофлоры не в диагностическом титре, снижение концентрационной функции почек по пробе Земницкого, УЗИ-признаки хронического пиелонефрита.

2.3. Статистическая обработка

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2003, USA) с представлением данных в виде медианы, а также 25 и 75 персентиля. Для оценки достоверности различий между группами использовали U-тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Корреляционный анализ выполнен при помощи вычисления ранговой корреляции Спирмена. Оценка значимости различий

долей (процентов) производилась с использованием точного критерия Фишера.

Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимых переменных, с учетом влияния других переменных, применялся метод пошаговой множественной линейной регрессии. Для определения доли влияния анализируемого факторного признака на результативный признак определялся коэффициент детерминации (R^2). Достоверный уровень определялся при $p < 0.05$.

**ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ПЛЕЧЕВОЙ И ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЙ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АГ
И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

**3.1. Структурно - функциональное состояние плечевой артерии
у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом**

В соответствии с целями и задачами нашего исследования на первом этапе всем пациентам, включенным в исследование, для оценки гемодинамических параметров сосудистого русла и состояния эндотелиальной функции периферических артерий было проведено дуплексное исследование плечевой артерии (табл. 3.1.1.) с проведением пробы реактивной гиперемии по методу, предложенному D.Celermayer (1992).

Таблица 3.1.1.

**Параметры плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим
пиелонефритом до проведения пробы реактивной гиперемии**

Показатели	Контрольная группа n=57	Группа с АГ и хроническим пиелонефритом n=80	p1-2
Диаметр, см	0,38 (0,35 ÷ 0,39)	0,40 (0,36 ÷ 0,41)	<0,05
Скорость, см\с	62 (52 ÷ 73)	52 (47 ÷ 61)	<0,001
Индекс резистентности, ед	0,73 (0,69 ÷ 0,77)	0,79 (0,75 ÷ 0,84)	<0,001

При проведении сравнительного анализа было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии в состоянии покоя у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом, чем в группе контроля (0,40 (0,36÷0,41) и 0,38(0,35÷0,39) соответственно, $p<0,05$). Тогда как линейная скорость кровотока в плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом была достоверно ниже, чем в группе сравнения (52 (47÷61) и 62 (52÷73) соответственно, $p<0,001$) и сопровождалась статистически значимым ростом показателя индекса резистентности (0,79 (0,75÷0,84) и 0,73(0,69÷0,77) соответственно, $p<0,001$).

Аналогичная тенденция прослеживается в отношении показателей гемодинамики плечевой артерии после проведения пробы реактивной гиперемии (табл. 3.1.2.): у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом линейная скорость кровотока была достоверно ниже, чем в группе сравнения (49 (44÷57) и 64 (55÷80) и соответственно, $p<0,001$). Однако индекс резистентности, напротив, был достоверно выше у больных с АГ и хроническим пиелонефритом в сравнении с контрольной группой (0,80 (0,76 ÷ 0,84) и 0,67(0,65÷0,73) соответственно, $p<0,001$).

Таблица 3.1.2.

Параметры плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом после проведения пробы реактивной гиперемии

Показатели	Контрольная группа n=57	Группа с АГ и хроническим пиелонефритом n=80	p1-2
Диаметр, см	0,41 (0,39 ÷ 0,44)	0,43 (0,39 ÷ 0,45)	>0,05
Скорость, см/с	64 (55 ÷ 80)	49 (44 ÷ 57)	<0,001
Индекс резистентности, ед.	0,67 (0,65 ÷ 0,73)	0,80 (0,76 ÷ 0,84)	<0,001

После проведения пробы реактивной гиперемии достоверных различий в отношении диаметров плечевой артерии между пациентами с АГ и хроническим пиелонефритом и группой сравнения нами выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом после проведения пробы реактивной гиперемии, несмотря на достоверно большие, чем в контроле значения индекса резистентности значения диаметра плечевой артерии оставались практически неизменными и сопровождалась снижением линейной скорости кровотока, что может свидетельствовать о парадоксальной реакции сосудистого русла, обусловленной структурной перестройкой сосудистой стенки, возможно за счет повышения ее жесткости с развитием эндотелиальной дисфункции.

Ремоделирование сосудов – одна из причин прогрессирования АГ и развития осложнений. На уровне сосудов активация ангиотензина II приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток и накоплению внеклеточного коллагена. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, при этом повреждается внутренняя эластичная мембрана сосуда и усиливается образование 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).

С одной стороны повышение давления при АГ вызывает изменение соотношения коллагена и эластина при росте их общей концентрации в стенке. В результате она становится жестче и, для ее нормального функционирования требуется более высокое давление, чем прежде. Замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование заболевания. С другой стороны, небольшая скорость кровотока, выявленная у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию

межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов, что в сочетании с гипоксией и ишемией структур почечной ткани на фоне хронического пиелонефрита и, как следствие, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других нейрогормонов и нейромедиаторов может являться патогенетической основой для развития фиброза и более раннего артериосклероза сосудистого русла.

Вместе с тем достоверно больший диаметр плечевой артерии до проведения пробы ЭЗВД у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в сравнении с контрольной группой и отсутствие статистически значимых различий в отношении данного показателя после проведения пробы можно расценивать как проявление эндотелиальной дисфункции периферических артерий.

Для подтверждения высказанного выше суждения о структурной перестройке сосудистого русла, маркером которой может являться и эндотелиальная дисфункция, свидетельствующая о более тяжелом его ремоделировании, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом на втором этапе исследования, на основании теста реактивной гиперемии все пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом были разделены на две клинические группы, в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий. Группу пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий составили 32 человека. Группу с сохраненной функцией эндотелия – 48 человек.

Как следует из представленных данных в табл. 3.1.3, диаметр плечевой артерии исходно, до проведения пробы реактивной гиперемии, в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией был достоверно выше как в сравнении с контролем (0,41(0,37÷0,43) и 0,38(0,35÷0,39) соответственно, $p < 0,001$), так и с пациентами АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией

эндотелия периферических артерий (0,41(0,37÷0,43) и 0,37(0,35÷0,39) соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 3.1.3

Параметры плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий до проведения пробы реактивной гиперемии.

Показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-2	p1-3	p2-3
Диаметр, см	0,38(0,35÷0,39)	0,41(0,37÷0,43)	0,37(0,35÷0,39)	<0,001	>0,05	<0,05
Скорость, см/с	58 (52÷73)	52 (49÷59)	55 (46÷64)	<0,05	<0,05	>0,05
Индекс резистентности, ед.	0,73(0,69÷0,77)	0,80(0,78÷0,84)	0,79(0,74÷0,84)	<0,001	<0,001	>0,05

В отношении линейной скорости кровотока в плечевой артерии до проведения пробы реактивной гиперемии было выявлено ее достоверное снижение у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Однако индексы резистентности напротив были достоверно выше у пациентов клинических групп, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и также не зависели от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

После проведения пробы реактивной гиперемии при сравнительном анализе диаметров плечевой артерии достоверных отличий в сравниваемых группах нами выявлено не было (табл. 3.1.4.).

Таблица 3.1.4.

Параметры плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий после проведения пробы реактивной гиперемии

Показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-2	p1-3	p2-3
Диаметр, см	0,41(0,39÷0,44)	0,44(0,39÷0,46)	0,43(0,39÷0,44)	>0,05	>0,05	>0,05
Скорость, см/с	64 (55÷80)	51 (46÷55)	47 (40÷58)	<0,001	<0,001	>0,05
Индекс резистентности, ед.	0,67(0,65÷0,73)	0,81(0,78÷0,85)	0,80(0,76÷0,83)	<0,001	<0,001	>0,05
Коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, ед.	0,8 (0,58 ÷1,36)	0,55 (0,39÷0,76)	0,76 (0,46 ÷1,3)	<0,05	>0,05	<0,05

Скоростные показатели кровотока в плечевой артерии после проведения пробы также были достоверно ниже у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом вне зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении индексов резистентности, которые также оказались достоверно выше у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Для стандартизации результатов пробы нами был вычислен коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К). Этот коэффициент позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара [28].

В группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушением ЭЗВД чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии снижена как в сравнении с больными с сохраненной функцией эндотелия (0,55 (0,39÷0,76) и 0,76 (0,46÷1,3) соответственно, $p < 0,05$), так и с

пациентами группы сравнения (0,55(0,39÷0,76) и 0,8 (0,58÷1,36) соответственно, $p < 0,05$), т.е. ее способность к дилатации достоверно снижена.

Таким образом, достоверно больший диаметр плечевой артерии до проведения пробы реактивной гиперемии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, может свидетельствовать о более выраженном ремоделировании сосудистого русла в сравнении с пациентами сохраненной функцией эндотелия.

3.2. Параметры кровотока в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом

На следующем этапе для оценки вазоренальной гемодинамики всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено дуплексное сканирование магистральных почечных артерий, результаты которого представлены в табл. 3.2.1.

При сравнении параметров вазоренальной гемодинамики у пациентов контрольной группы и у больных АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом у последних было выявлено достоверное увеличение пульсационных индексов как в правой (1,13 (1,02÷1,53) и 1,02(0,99÷1,06) соответственно, $p < 0,001$), так и в левой почечной артерии (1,19 (1,08÷ 1,55) и 1,04(0,99÷1,06) соответственно, $p < 0,001$). Данный факт свидетельствовал о повышении сопротивления на данном участке сосудистого звена у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Параметры кровотока в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом

Показатели	Контрольная группа n=57	Группа с АГ и хроническим пиелонефритом n=80	p1-2
Диаметр правой почечной артерии, см	0,5(0,5÷ 0,5)	0,5 (0,5÷ 0,5)	>0,05
Скорость в правой почечной артерии, м/с	92(84 ÷101)	93 (87 ÷ 112,25)	>0,05
ПИ правая почечная артерия, ед.	1,02(0,99÷1,06)	1,13 (1,02÷ 1,53)	<0,001
ИР правая почечная артерия., ед.	0,63(0,62÷0,64)	0,62 (0,6 ÷ 0,64)	>0,05
Диаметр левой почечной артерии, см	0,5(0,5÷ 0,5)	0,5 (0,5 ÷ 0,5)	>0,05
Скорость в левой почечной артерии, м/с	91(83,3 ÷107,5)	94 (83,75 ÷102,25)	>0,05
ПИ левая почечная артерия, ед.	1,04(0,99÷1,06)	1,19 (1,08÷ 1,55)	<0,001
ИР левая почечная артерия, ед.	0,63(0,62÷0,67)	0,63 (0,61÷ 0,66)	>0,05

В отношении других параметров кровотока, а именно диаметров почечных артерий, скоростных показателей, индексов резистентности достоверных различий между сравниваемыми группами нами выявлено не было.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о напряжении компенсаторных механизмов в сохранении функционального состояния почек за счет повышения сосудистого сопротивления,

направленного на поддержание адекватного внутриваренхиматозного кровотока у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Учитывая генерализованный характер эндотелиальной дисфункции, который можно рассматривать как единый системный процесс, для оценки состояния сосудистой стенки почечных артерий и вазоренальной гемодинамики, был проведен сравнительный анализ пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с наличием и отсутствием эндотелиальной дисфункции с пациентами контрольной группы

Из представленных данных (табл. 3.2.2.) следует, что линейная скорость кровотока в магистральных почечных артериях была достоверно выше в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий как в сравнении с пациентами с АГ и эндотелиальной дисфункцией (справа $98 (92 \div 118)$ и $87(84,8 \div 96)$ соответственно, $p < 0,05$; слева $96,5(89,5 \div 107)$ и $91(79,8 \div 98,5)$ соответственно, $p < 0,05$), так и с контрольной группой (справа $98(92 \div 118)$ и $92(84 \div 101)$ соответственно, $p < 0,05$; слева $96,5(89,5 \div 107)$ и $91(83,3 \div 107,5)$ соответственно, $p < 0,05$).

Пульсационный индекс, косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, наоборот, был достоверно выше в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия как в сравнении с пациентами с сохраненной функцией эндотелия (справа $1,20 (1,02 \div 1,62)$ и $1,09 (1,04 \div 1,29)$ соответственно $p < 0,05$; слева $1,24 (1,11 \div 1,59)$ и $1,14 (1,01 \div 1,36)$ соответственно, $p < 0,05$), так и с контрольной группой (справа $1,20 (1,02 \div 1,62)$ и $1,02 (0,99 \div 1,06)$ соответственно, $p < 0,05$; слева $1,24 (1,11 \div 1,59)$ и $1,08 (0,99 \div 1,2)$ соответственно, $p < 0,05$).

Параметры кровотока в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Диаметр правой почечной артерии, см	0,5(0,5÷ 0,5)	0,5(0,5÷ 0,51)	0,5(0,5÷0,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Скорость в правой почечной артерии, м/с	92(84 ÷101)	87(84,8÷96)	98(92÷ 118)	>0,05	<0,05	<0,05
ПИ правая почечная артерия, ед.	1,02(0,99÷1,06)	1,20(1,02÷1,62)	1,09(1,04÷1,29)	<0,05	>0,05	<0,05
ИР правая почечная артерия, ед.	0,63(0,62÷0,64)	0,63(0,61÷0,64)	0,62(0,60÷0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
Диаметр левой почечной артерии, см	0,5(0,5÷ 0,5)	0,52(0,5÷0,51)	0,5(0,5÷ 0,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Скорость в левой почечной артерии, м/с	91(83,3÷107,5)	91(79,8÷98,5)	96,5(89,5÷107)	>0,05	<0,05	<0,05
ПИ левая почечная артерия, ед.	1,08(0,99÷1,2)	1,24(1,11÷1,59)	1,14(1,01÷1,36)	<0,05	>0,05	<0,05
ИР левая почечная артерия, ед.	0,63(0,62÷0,67)	0,62(0,61÷0,65)	0,65(0,61÷0,66)	>0,05	>0,05	>0,05

При сравнении диаметров магистральных почечных артерий, а также индексов резистентности, достоверных отличий в сравниваемых клинических группах нами выявлено не было. Отсутствие достоверной разницы в диаметрах магистральных почечных артериях может быть связано

со сниженной визуализацией данных артерий при дуплексном сканировании, обусловленной разрешающей способностью УЗ-аппарата. Однако достоверное снижение кровотока в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий позволяет по аналогии с проведенной нами оценкой функцией эндотелия плечевой артерией, учитывая системный характер эндотелиальной дисфункции, предположить рост величин указанных показателей.

При оценке качественных изменений доплерографического спектра почечного кровотока у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий отмечается более выраженное снижение скорости в течение фазы диастолы и увеличение пульсационного индекса, отражая низкую перфузию почки. Одним из патогенетических факторов при активности воспалительного процесса почечной паренхимы, имеющий место при хроническом пиелонефрите, являются интерстициальные инфильтраты, включающие лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы, которые часто локализуются вокруг сосудов, тем самым ухудшают почечный кровоток, в том числе и в юкстагломерулярной области, снижая кровоток по приносящей артерии [34].

Гипоксия и ишемия структур почечной ткани ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и как следствие - других нейrogормонов и нейромедиаторов (АДГ, ФНО, цитокинов и эндотеллинов), что приводит к задержке соли и воды, вазоконстрикции, а также активизирует процессы интерстициального фиброза и гломерулярного склероза.

В свою очередь длительная вазоконстрикция и гиперволемиа увеличивает пред- и постнагрузку на сердце и усугубляет тяжесть течения АГ.

С другой стороны расстройство почечного кровообращения при пиелонефрите ведет к нарушению микроциркуляции в почках в виде стазов в

капиллярах, образованию тромбов в венозных сосудах и нарушению проницаемости стенок, а также к замедлению кровотока. Кроме того, высокая осмолярность и увеличение содержания аммония способствует оседанию и размножению инфекции в интерстициальной ткани мозгового вещества почек с развитием наиболее благоприятных для микробной инвазии условий и, следовательно, к прогрессированию склеротических изменений в почках и АГ [29].

Таким образом, при достоверно большем снижении кровотока в магистральных почечных артериях на фоне достоверно значимого увеличения пульсационного индекса у пациентов с АГ, страдающих хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий в большей степени, чем у пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия, следует ожидать достоверно большего снижения перфузии почек даже при невысоком уровне АД. Истощение компенсаторных механизмов регуляции почечного кровотока и, как следствие, более выраженная гипоксия и ишемия структур почечной ткани, приведет к активации РААС, к задержке соли и воды и вазоконстрикции и усугублению тяжести АГ в большей степени у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом с развитием эндотелиальной дисфункции, имеющих более выраженное ремоделирование сосудистого русла.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ, ОБЪЕМНО-СФЕРИЧЕСКИХ, СИСТОЛИЧЕСКИХ И ДИАСТОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

В настоящей главе представлены результаты исследования, включающие двухмерную ЭхоКГ и импульсно-волновую доплерэхокардиографию митрального и аортального потоков крови. Рассматриваемые методики были применены по стандартному протоколу у всех пациентов двух клинических групп (32 пациента с эндотелиальной дисфункцией, 48 пациентов с нормальной функцией эндотелия) и 57 пациентов контрольной группы. В рамках поставленных задач мы акцентировали внимание на возможные варианты гемодинамических отличий у пациентов, имеющих АГ и хронический пиелонефрит и различное функциональное состояние эндотелия периферических артерий.

4.1. Анализ структурно-геометрических показателей и ремоделирования левых отделов сердца в зависимости от функции эндотелия периферических артерий при АГ и хроническом пиелонефрите

Нормальная геометрия левого желудочка является необходимым условием для адекватной работы сердца. Процесс ремоделирования сердца в первую очередь включает прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик

желудочков. В современной литературе продолжает дискутироваться вопрос об адаптивном (компенсаторном) или патологическом характере процесса ремоделирования левых отделов сердца.

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и наличием эндотелиальной дисфункции, (табл. 4.1.1) выявлены изменения ряда параметров эхокардиографии, отличающихся от таковых в группе пациентов без нарушения эндотелиальной функции и группе сравнения.

Таблица 4.1.1.

**Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у
пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от
функции эндотелия периферических артерий**

Показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Индекс сферичности ЛП (ед.)	0,64(0,62÷0,65)	0,75(0,72÷0,78)	0,75(0,71÷0,78)	<0,001	<0,001	>0,05
Индекс сферичности ЛЖ (ед.)	0,60(0,59÷0,60)	0,61(0,57÷0,64)	0,64(0,54÷0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ (г\м ²)	77,4(69,1÷86,3)	109,5(91,5÷129)	99,5(81,75÷116,3)	<0,001	<0,001	p=0,08
ТМЖП (см)	0,94(0,86÷0,97)	1,0(0,92÷1,1)	0,96(0,85÷1,1)	<0,05	>0,05	>0,05
ТЗСЛЖ (см)	0,95(0,86÷0,96)	1,06(0,98÷1,1)	1,0(0,91÷1,1)	<0,05	<0,001	>0,05
ОТС ЛЖ (усл. ед.)	0,41(0,41÷0,47)	0,51(0,42÷0,70)	0,43(0,38÷0,43)	<0,05	<0,05	<0,001
КДР (см)	4,4(4,2÷4,4)	4,9(4,4÷5,3)	4,65(4,4÷5,1)	<0,001	<0,001	p=0,09
КСР (см)	2,6(2,5÷2,9)	2,84(2,6÷3,3)	2,83(2,63÷3,1)	<0,05	<0,05	>0,05

Значения показателя ИС ЛП, позволяющего оценить геометрию левого предсердия сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и не зависимо от функционального состояния эндотелия, достоверно выше, чем в группе сравнения (0,75(0,72÷0,78) и 0,64(0,62÷0,65) соответственно, $p < 0,001$) и указывает на процесс сферизации левого предсердия. Однако при сравнении пациентов двух клинических групп достоверных различий в значениях данного показателя нами выявлено не было.

Также не были выявлены достоверные различия в отношении показателя ТМЖП при сравнительном анализе данного показателя в клинических группах. Однако заслуживает внимания тот факт, что в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и наличием эндотелиальной дисфункцией при сравнении с контрольной группой показатель ТМЖП оказался достоверно выше (1,0 (0,92÷1,1) и 0,94 (0,86÷0,97) соответственно; $p < 0,05$), а в группе пациентов с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий в сравнении с контрольной данная закономерность не наблюдалась.

ТЗСЛЖ достоверно возрастала от 0,95 (0,86÷0,96) у пациентов контрольной группы до 1,06 (0,98÷1,1) у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией ($p < 0,05$). В отличие от ТМЖП вышеуказанный показатель также оказался достоверно выше и у пациентов с нормальной функцией эндотелия периферических артерий (0,95 (0,86÷0,96) и 1,0 (0,91÷1,1) соответственно; ($p < 0,001$)). Однако достоверных различий в значениях данного показателя между пациентами клинических групп нами не было выявлено.

Вышеизложенные факты позволяют предположить, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия формирование гипертрофии будет происходить более симметрично (за счет увеличения МЖП и ЗСЛЖ в равной степени), тогда как у пациентов с АГ и

сохраненной функцией эндотелия данный процесс, скорее всего, будет носить ассиметричный характер, в основном за счет гипертрофии ЗСЛЖ.

Вполне закономерно в исследуемых группах менялся и более точный геометрический показатель левого желудочка сердца - ИММЛЖ. Данный показатель у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия оказался достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий имели явную тенденцию к повышению в сравнении с пациентами АГ и нормальной функцией эндотелия (109,5 (91,5÷129) и 99,5 (81,75÷116,3) соответственно, $p = 0,08$).

Статистически значимые различия были выявлены и в значениях показателя ОТС, который оказался достоверно больше у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой пациентов с нормальной функцией эндотелия (0,51 (0,42÷0,70) и 0,43 (0,38÷0,43) соответственно, $p < 0,001$). Также данный показатель был достоверно выше у пациентов вне зависимости от функционального состояния периферических артерий, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Кроме того, наблюдались достоверно значимые различия в значениях КДР левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом вне зависимости от функционального состояния эндотелия в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Но при проведении сравнительного анализа в отношении данного показателя достоверных различий между двумя клиническими группами нами выявлено не было. Однако обнаруживалась тенденция к увеличению значения показателя КДР у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с пациентами с АГ и нормальной функцией эндотелия (4,9 (4,4÷5,3) и 4,65 (4,4÷5,1) соответственно; $p = 0,09$).

Вышеизложенные факты позволяют предположить, что процесс ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией будет протекать с более выраженной гипертрофией и затрагивать как МЖП, так и ЗСЛЖ. Кроме того, формирование гипертрофии будет происходить с увеличением поперечного размера полости левого желудочка, о чем свидетельствует тенденция к повышению значения показателя КДР у пациентов данной клинической группы. В то же время у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий при сопоставимой по продолжительности АГ и практически равных значениях АД следует ожидать формирование гипертрофии ЛЖ за счет задней стенки и, скорее всего, без дилатации полости.

Выявлены тесные корреляционные связи между такими показателями как ИММЛЖ и КДР ($r=0,82$, $p<0,05$), ИММЛЖ и ИС ЛЖ ($r=0,47$, $p<0,05$), ТМЖП и КДР ($r=0,52$, $p<0,05$) у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий. Аналогичные корреляционные связи выявлены и у пациентов с АГ и нормальной функцией эндотелия: ИММЛЖ и КДР ($r=0,884$, $p<0,05$), ИММЛЖ и ИС ЛЖ ($r=0,56$, $p<0,05$), ТМЖП и КДР ($r=0,44$, $p<0,05$). Представленные корреляционные связи свидетельствуют о том, что как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и наличием эндотелиальной дисфункции также как и у пациентов с нормальной функцией эндотелия по мере увеличения массы миокарда будет изменяться размер ЛЖ – его сферизация,

Для подтверждения данного суждения на следующем этапе нами был проведен анализ частоты развития различных типов ремоделирования в исследуемых группах в соответствии с классификацией Ganau [75] (табл. 4.1.2).

Типы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип структурно-геометрической перестройки левого желудочка	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-2
Нормальная геометрия	10(31,25%)	26(54,2%)	<0,05
Концентрическое ремоделирование	10(31,25%)	6 (12,5%)	<0,05
Концентрическая гипертрофия	6(18,75%)	2 (4,1%)	<0,05
Эксцентрическая гипертрофия	6(18,75%)	14 (29,2%)	>0,05

Сравнительный анализ частоты формирования различных типов ремоделирования левых камер сердца у пациентов клинических групп показал, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия периферических артерий достоверно чаще, чем у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией выявлялась нормальная геометрическая модель сердца (54,2% и 31,25% соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще формировался такой тип структурной перестройки как концентрическое ремоделирование ЛЖ (31,25%), тогда как среди пациентов с нормальной функцией эндотелия этот вариант регистрировался лишь в 12,5% случаев ($p < 0,05$). Заслуживает внимание и тот факт, что у пациентов с АГ и

дисфункцией эндотелия формировалась достоверно чаще концентрическая гипертрофия в сравнении с пациентами с сохраненной функцией эндотелия (18,75% и 4,1% соответственно; $p < 0,05$). В отношении формирования эксцентрической гипертрофии при сравнении клинических групп достоверных отличий нами не выявлено.

4.2. Анализ показателей систолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функции эндотелия периферических артерий

При анализе характеристик систолической функции ЛЖ были выявлены изменения ряда показателей, указывающих на ее нарушение (табл. 4.2.1).

Значение показателя интеграла аортального потока статистически достоверно снижалось от 0,21 (0,17÷0,24) в группе сравнения до 0,18(0,17÷0,21) у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении данного показателя между двумя клиническими группами (0,21 (0,18÷0,23) у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и без нарушения функцией эндотелия и 0,18 (0,17÷0,21) у пациентов с АГ и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий; $p < 0,05$).

**Основные параметры систолической функции миокарда ЛЖ у
пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от
функции эндотелия периферических артерий**

Показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-p2	p1-p3	p2-p3
ФС (%)	36 (33÷38)	40,5(38÷44)	40(38,8÷41,3)	<0,001	<0,001	>0,05
ФВ (%)	68,9 (66÷70)	70(67,5÷74,3)	71(69÷71,5)	>0,05	<0,001	>0,05
АО время ускорения (мсек)	109 (107÷113)	100(82,3÷123)	115(108÷121)	>0,05	<0,05	<0,05
АО интеграл (м)	0,21 (0,17÷0,24)	0,18(0,17÷0,21)	0,21(0,18÷0,23)	<0,05	>0,05	<0,05
АО градиент (мм.рт.ст)	3,86 (3,6÷5,2)	3,0(2,9÷3,3)	3,45(2,85÷4,05)	<0,001	<0,05	>0,05
КДОи (мл/м2)	44,6(43,3÷53,1)	56,2(51,2÷67)	57,6(48,9÷65,5)	<0,001	<0,001	>0,05
КСОи (мл/м2)	16,7(11,2÷19,2)	17,3(13,9÷20,2)	17(14,4÷19,7)	>0,05	>0,05	>0,05
КСМС (дин/см2)	66,97(59,3÷85,8)	143,7(138,3÷152)	135,2(130÷141,4)	<0,05	<0,001	<0,001
ИСИР(ед.)	114,1 (110,5÷121)	111,8 (104÷125,7)	109,6 (103,4÷127)	>0,05	>0,05	>0,05

Однако в отношении показателя ускорения аортального потока наблюдается несколько иная картина. Значения данного показателя достоверно выше у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий не только в сравнении с контрольной группой (115 (108÷121) и 109 (107÷113) соответственно; $p < 0,05$), но и в сравнении с пациентами с АГ и нарушенной функцией эндотелия (115 (108÷121) и 100 (82,3÷123) соответственно; $p < 0,05$).

Также обращает на себя внимание достоверное снижение значения показателя аортального градиента у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом (независимо от функционального состояния эндотелия) в

сравнении с контролем (от 3,86 (3,6÷5,2) в группе сравнения до 3,45 (2,85÷4,05) в группе пациентов с сохраненной функцией эндотелия $p<0,05$ и до 3,0 (2,9÷3,3) в группе пациентов с эндотелиальной дисфункцией $p<0,001$).

Достоверные различия в сравнении с контролем выявлены у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с различным функциональным состоянием периферических артерий в значениях ФС.

Среднестатистическая величина ФС была достоверно выше в сравнении с контролем как у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией (36 (33÷38) и 40,5 (38÷44) соответственно; $p<0,001$), так и у больных АГ с нормальной функцией эндотелия периферических артерий (36 (33÷38) и 40 (38,8÷41,3) соответственно; $p<0,001$).

Однако значение показателя ФВ достоверно различались только между контролем и группой пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия периферических артерий (68,9 (66÷70) и 71 (69÷71,5) соответственно; $p<0,001$). При сравнении двух клинических групп, а также при сопоставлении группы пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией с контрольной группой достоверных различий в отношении данного показателя нами выявлено не было.

Заслуживает внимания тот факт, что показатель КДОи достоверно выше в сравнении с контрольной группой как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией (44,6 (43,3÷53,1) и 56,2 (51,2÷67) соответственно; $p<0,001$), так и у пациентов с АГ и нормальной функцией эндотелия (44,6 (43,3÷53,1) и 57,6 (48,9÷65,5) соответственно; $p<0,001$). Однако достоверных различий в отношении данного показателя между двумя клиническими группами выявлено не было.

Результаты анализа значений показателя КСМС позволили дать оценку степени напряженности адаптационных механизмов текущего патологического процесса, затрагивающего внутрисердечную гемодинамику.

С различной степенью достоверности значения показателя КСМС отличались у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом вне зависимости от функционального состояния эндотелия и группы контроля. Обращает на себя внимание достоверный рост значения данного показателя у пациентов с АГ и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий в сравнении с пациентами с АГ и сохраненной функцией эндотелия (143,7 (138,3÷152) и 135,2 (130÷141,4) соответственно; $p < 0,001$)

Таким образом, увеличение значений КДОи сопровождалось достоверным увеличением ФВ и ФС, а также ростом времени ускорения аортального потока в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий. Данный факт может свидетельствовать о формировании гиперкинетического типа гемодинамики, в ответ на изменение геометрии левого желудочка и, по-видимому, обусловлен способностью мышечных волокон к гиперконтрактивности при их небольшом систолическом укорочении, что в сочетании с нормальными значениями КСМС указывает на нормострессовый характер ремоделирования и реализацию закона Франка-Старлинга.

В то же время у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия при аналогичных значениях КДОи, ФС и ФВ обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от пациентов с нормальной функцией эндотелия гиперкинетический тип гемодинамики сопровождался снижением таких показателей как время аортального ускорения и аортального градиента и достоверным ростом показателя КСМС. Все это свидетельствует о роли эндотелиальной дисфункции в напряжении адаптивных механизмов левых камер сердца для сохранения адекватной гемодинамики и о переходе от адаптивного к дезадаптивному ремоделированию левого желудочка.

Таким образом, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией периферических артерий будут происходить более

выраженные изменения геометрии ЛЖ. Его гипертрофия (с вовлечением МЖП и ЗСЛЖ) будет сопровождаться, в отличие от пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия, ростом объемных показателей и возможно более быстрым развитием систолической дисфункции.

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, была выявлена положительная корреляционная связь между показателями ИММЛЖ и КСМС ($r=0,39$, $p<0,05$) только в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия периферических артерий, тогда как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия периферических артерий между данными показателями корреляционные взаимосвязи выявить не удалось. Данный факт подтверждает высказанное раннее суждение о нормострессовом характере ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий и напряжении адаптивных механизмов у пациентов с АГ и наличием эндотелиальной дисфункции.

4.3. Анализ показателей диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функции эндотелия периферических артерий.

При исследовании состояния активной релаксации миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом обращали на себя внимание имеющиеся в исследуемых группах изменения ряда параметров, свидетельствующих о нарушении данных процессов (табл. 4.3.1.)

Основные параметры диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	Контрольная группа n=57	Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Группа без нарушения ЭЗВД n=48	p1-p2	p1-p3	p2-p3
Пиковая скорость E (м/сек)	0,8(0,75÷0,96)	0,60(0,57÷0,68)	0,68(0,62÷0,72)	<0,001	<0,001	<0,05
Пиковая скорость A (м/сек)	0,62(0,53÷0,71)	0,68(0,52÷0,72)	0,61(0,54÷0,67)	>0,05	>0,05	>0,05
Интеграл E (м)	0,14(0,12÷0,16)	0,09(0,08÷0,11)	0,11(0,10÷0,12)	<0,001	<0,001	>0,05
Интеграл A (м)	0,08(0,07÷0,1)	0,07(0,06÷0,08)	0,07(0,06÷0,08)	<0,05	<0,001	>0,05
ВИР (м/сек)	69(62÷72)	161(138÷177)	154(144÷169)	<0,001	<0,001	>0,05
КДД (мм.рт.ст)	11,2(9,1÷12,6)	12,4(10,5÷14,3)	10,4(9,3÷14,1)	>0,05	>0,05	>0,05
КДНС (дин/см ²)	10,65(8,52÷13,1)	14,6(11,1÷19,4)	12,3(9,64÷17,1)	<0,001	<0,05	p=0,07
Интеграл A/ интегралE	0,56(0,5÷0,77)	0,75(0,62÷0,88)	0,62(0,54÷0,87)	<0,05	>0,05	>0,05

Полученные данные указывают на то, что у пациентов обеих клинических групп имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка. При этом в большей степени данный процесс выражен у пациентов АГ и хроническим пиелонефритом с наличием эндотелиальной дисфункцией, о чем свидетельствует достоверно низкий в сравнении с больными АГ и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий показатель пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (0,60 (0,57÷0,68) и 0,68 (0,62÷0,72) соответственно; p<0,05).

На нарушение процесса активной релаксации миокарда также указывает статистически достоверный рост показателя ВИР (от 69 (62÷72) в группе сравнения до 161 (138÷177) в группе пациентов с нарушенной функцией эндотелия ($p < 0.001$) и до 154 (144÷169) в группе пациентов с сохраненной функцией эндотелия ($p < 0.001$)). То есть, повышение значения этого показателя не зависит от функционального состояния эндотелия периферических артерий у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Показателем, отражающим эластичность (жесткость) миокарда левого желудочка, является соотношение интеграл А/интеграл Е. Значение данного показателя оказалось достоверно выше в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с контролем (0,75 (0,62÷0,88) и 0,56 (0,5÷0,77) соответственно; $p < 0,05$). Тогда как подобной закономерности в группе пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия нами не было выявлено.

Достоверные различия в сравнении с контролем были обнаружены в отношении показателя КДНС, который отражает напряжение стенки левого желудочка в конце диастолы и свидетельствует о выраженности снижения эластичности миокарда ЛЖ. Значения вышеуказанного показателя оказались достоверно выше у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия в сравнении с контрольной группой. Однако обращает на себя внимание явная тенденция к росту данного показателя у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с пациентами с АГ и нормальной функцией эндотелия (14,6 (11,1÷19,4) и 12,3 (9,64÷17,1) соответственно; $p = 0,07$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий имеет место нарушение всех фаз диастолы, включая процессы активной релаксации и показатели жесткости камеры ЛЖ. При этом имеющиеся нарушения в

большей степени выражены у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией.

В результате проведенных исследований мы пришли к выводу о том, что нарушение эндотелиальной дисфункции периферических артерий играет немаловажную роль в структурной перестройке левых камер сердца, способствует изменению геометрии преимущественно ЛЖ с нарушением его активности и развитию диастолической дисфункции. Подтверждением этому могут служить данные корреляционного анализа.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией выявлена обратная связь между показателями: пиковой скоростью E и ТМЖП ($r = -0,36$, $p < 0,05$); пиковой скоростью E и ТЗСЛЖ ($r = -0,48$, $p < 0,05$), а также между КДНС и пиковой скоростью E ($r = -0,75$, $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что нарастание гипертрофии ЛЖ будет сопровождаться увеличением нарушения всех фаз диастолической функции ЛЖ, как жесткости, так и активной релаксации, при этом в большей степени у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия. Кроме того, у данной категории больных по мере нарастания гипертрофии ЛЖ и увеличения его жесткости будет прогрессировать нарушение фазы активной релаксации миокарда, что ведет к срыву адаптивных возможностей ЛЖ.

4.4. Корреляционные взаимосвязи эхокардиографических параметров и показателей кровотока в плечевых и магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом

4.4.1 Корреляции между показателями пробы реактивной гиперемии и морфо-функциональными параметрами левых камер сердца

Был проведен корреляционный анализ между показателями пробы реактивной гиперемии и морфо-функциональными параметрами левых камер сердца в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий.

Выявлена положительная связь между скоростными показателями кровотока в плечевой артерии с ИММЛЖ (как до пробы $r = 0,58$, так и после пробы реактивной гиперемии $r = 0,54$; $p < 0,05$).

Положительная корреляционная связь выявлена также между скоростными показателями кровотока в плечевой артерии и КДР (как до пробы реактивной гиперемии $r = 0,57$, так и после $r = 0,42$, $p < 0,05$); а также между скоростью кровотока в плечевой артерии и КСР ($r = 0,41$ до пробы и $r = 0,38$ после пробы реактивной гиперемии, $p < 0,05$).

Таким образом, в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия периферических артерий прослеживается четкая взаимосвязь между скоростью кровотока в плечевой артерии и геометрией левого желудочка. Следовательно, чем выше скоростные показатели кровотока в плечевой артерии, тем выше постнагрузка левого желудочка, тем быстрее у пациентов данной группы будет развиваться его гипертрофия. Подобной корреляционной связи в

группе пациентов с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий мы не выявили.

4.4.2. Корреляции между параметрами эхокардиографии и показателями вазоренальной гемодинамики.

При проведении корреляционного анализа показателей кровотока в магистральных почечных артериях и ЭхоКГ нами были выявлены определенные закономерности в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией периферических артерий. Скоростные показатели кровотока в почечных артериях с обеих сторон имели обратную зависимость с такими геометрическими показателями как ИММЛЖ (справа $r = -0,422$; слева $r = -0,50$, $p < 0,05$), а также с ИС ЛЖ (справа $r = -0,577$; слева $r = -0,431$, $p < 0,05$).

Особый интерес могут представлять данные корреляционного анализа между линейными скоростями кровотока в магистральных почечных артериях и объемными показателями ЛЖ: с КДОи (справа $r = -0,506$; слева $r = -0,61$, $p < 0,05$), с КСОи (справа $r = -0,678$; слева $r = -0,758$, $p < 0,05$); а также между скоростными показателями кровотока в почечных артериях и ИСИР (справа $r = 0,606$; слева $r = 0,493$, $p < 0,05$), и ФВ (справа $r = 0,489$; слева $r = 0,569$, $p < 0,05$). Представленные данные позволяют предположить, что по мере снижения скорости в магистральных почечных артериях и развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом будет происходить снижение систолической функции левого желудочка.

Полученные корреляционные связи могут указывать на тесную связь между нарушением эндотелиальной функции и изменениями в магистральных почечных артериях как проявление единого системного процесса - ремодерирования сосудистого русла.

Кроме того, представленные корреляции у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом свидетельствуют о патогенетической связи между структурной перестройкой сосудистого русла, маркером которой является эндотелиальная дисфункция, изменением почечного кровотока и ремоделированием левых камер сердца. Выявленные связи могут свидетельствовать о том, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом эндотелиальная дисфункция может выступать в качестве самостоятельного маркера, определяющего прогноз течения АГ. Ее развитие способно усугубить течение АГ, способствовать прогрессированию гемодинамических изменений в магистральных почечных артериях и, как следствие, нарушению перфузии почек и переходу ремоделирования левых камер сердца от адаптивного к дезадаптивному.

Подтверждением этому могут являться отсутствие тесных коррелятивных связей между показателями кровотока в магистральных почечных артериях, и рядом параметров структурной перестройки левых камер сердца, и прежде всего определяющих геометрию и снижение функциональной активности миокарда у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий.

4.5. Анализ моделей пошаговой регрессии применительно к показателям эхокардиографии

Для уточнения выраженности независимого влияния различных параметров на структурные показатели сердца, нами были проанализированы результаты, полученные на составленных моделях множественной регрессии. Зависимыми переменными являлись ЭхоКГ показатели, независимыми - показатели АД, ИМТ, возраст, скоростные показатели кровотока в почечных

артериях, а также функциональное состояние эндотелия (по данным теста ЭЗВД).

Для выявления независимых предикторов, влияющих на изменение геометрии левого желудочка, а именно на процесс сферизации левого желудочка, была проанализирована модель пошаговой множественной регрессии для обеих клинических групп (табл. 4.5.1.).

Таблица 4.5.1

Модели пошаговой множественной регрессии для индекса сферичности левого желудочка

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	ИМТ	0,134	0,541	<0,05	58,2%
	САД	-0,035	-0,396	<0,05	
	Функциональное состояние эндотелия	-0,258	-0,630	<0,05	
Группа без нарушения ЭЗВД n=48	возраст	0,0058	0,616	<0,05	28,7%

В результате нами было выявлено, что в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий на показатель ИС ЛЖ максимальное влияние из всех параметров, входящих в вышеуказанную модель, оказывали ИМТ ($\beta=0,541$, $p<0,05$), САД ($\beta=-0,396$; $p<0,05$) и функциональное состояние эндотелия($\beta=-0,630$; $p<0,05$). При этом последние два параметра имели независимую обратную связь с показателем ИС ЛЖ. Эта модель регрессии описывала 58,2% вариабельности данного показателя в данной клинической группе.

Однако в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия наибольшее значение на процесс изменения геометрии левого желудочка в сторону сферичности имел показатель возраста ($\beta=0,616$; $p<0,05$). Данная модель описывала 28,7% вариабельности показателя индекса сферичности ЛЖ в диастолу в вышеуказанной клинической группе.

Таким образом, в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушением ЭЗВД данный факт подтверждает наше предположение о том, что у больных данной категории по мере нарастания дисфункции эндотелия геометрия ЛЖ будет стремиться в сферической форме. Однако обратная зависимость уровня САД и индекса сферичности ЛЖ позволяет предположить, что прогрессирование АГ и высокие значения САД будут способствовать развитию концентрических вариантов структурной перестройки ЛЖ у данной категории больных.

При составлении модели множественной регрессии (включавшей те же независимые переменные) применительно к ИС ЛП (табл. 4.5.2) установлено, что в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий независимую обратную связь имели следующие показатели: возраст ($\beta=-0,658$, $p<0,05$), ДАД ($\beta=-0,616$, $p<0,05$), скоростные показатели кровотока в почечных артериях справа ($\beta=-0,579$, $p<0,05$) и слева ($\beta=-0,535$, $p<0,05$). При этом данные показатели прогнозировали половину дисперсии индекса сферичности ЛП в данной клинической группе.

Модели пошаговой множественной регрессии для индекса сферичности левого предсердия

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	возраст	-0,0051	-0,658	<0,05	51%
	ДАД	-0,0029	-0,616	<0,05	
	Скорость к/тока в прав. ПА.	-0,014	-0,579	<0,05	
	Скорость к/тока в лев ПА	-0,0017	-0,535	<0,05	

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия периферических артерий повышение ДАД и снижение скоростных показателей в магистральных почечных артериях будут способствовать формированию концентрических вариантов ремоделирования и развитию диастолической дисфункции ЛЖ. Для группы пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий достоверную модель построить не удалось.

С помощью составленной модели пошаговой множественной регрессии (табл. 4.5.3) установлено, что показатель ОТС коррелировал с ИМТ ($\beta=0,404$, $p<0,05$) и ДАД ($\beta=0,555$, $p<0,05$). Эти переменные описывали 37% всего диапазона изменчивости ОТС в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушением ЭЗВД периферических артерий.

Модели пошаговой множественной регрессии для ОТС

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	ИМТ	0,023	0,404	<0,05	37%
	ДАД	0,0072	0,555	<0,05	
Группа без нарушения ЭЗВД n=48	САД	0,002	0,424	<0,05	28%
	Функциональное состояние эндотелия	-0,004	-0,419	<0,05	

Аналогичная модель, примененная к ОТС в группе пациентов с нормальной функцией эндотелия периферических артерий, выявила, что вышеуказанный показатель независимо связан с САД ($\beta=0,424$, $p<0,05$) и имеет обратную связь с функциональным состоянием эндотелия ($\beta=-0,419$, $p<0,05$). Данная модель описывала 28% вариабельности показателя ОТС в данной клинической группе.

Таким образом, в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом, увеличение ИМТ и, как было указано ранее, развитие дисфункции эндотелия, повышение ДАД будет способствовать развитию гипертрофии ЛЖ и формированию концентрических вариантов структурной перестройки. Однако у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия периферических артерий наибольшее влияние на формирование концентрических вариантов гипертрофии будут оказывать значения САД. Также у пациентов данной клинической группы можно предположить, что даже при незначительном снижении функции эндотелия будет формироваться гипертрофия ЛЖ.

При анализе модели пошаговой регрессии, составленной для показателя КСМС (табл. 4.5.4) в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий было выявлено, что преимущественно оказывали влияние на его изменчивость возрастные характеристики ($\beta=0,524$, $p<0,05$), уровень САД ($\beta=0,938$, $p<0,05$) , а также параметры вазоренальной гемодинамики(справа $\beta=0,455$, слева $\beta=0,801$ $p<0,05$). Суммарно они прогнозировали половину дисперсии показателя КСМС в данной клинической группе.

Таблица 4.5.4.

Модели пошаговой множественной регрессии для КСМС

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	Возраст	0,524	0,332	<0,05	50%
	САД	0,938	0,618	<0,05	
	Скорость в прав. ПА	0,455	0,892	<0,05	
	Скорость в лев. ПА	0,801	1,24	<0,05	
Группа без нарушения ЭЗВД n=48	Возраст	0,262	0,319	<0,05	8,4%

В группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий на значения показателя КСМС влияли только возрастные характеристики ($\beta=0,524$, $p<0,05$). Данная модель описывала 8,4% вариабельности показателя КСМС в вышеуказанной клинической группе.

Таким образом, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом выявлена тесная связь между эндотелиальной дисфункцией нарастанием КСМС, отражающего адаптационные возможности левых камер сердца в сохранении сердечной гемодинамики.

При составлении модели множественной регрессии составленной для скорости пика E трансмитрального потока (табл. 4.5.5) выявлено, что в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий независимую отрицательную связь с данным показателем имели САД ($\beta = -0,522$; $p < 0,05$) и возраст ($\beta = -0,636$; $p < 0,05$) и прямую связь - ДАД ($\beta = 0,432$; $p < 0,05$) и функциональное состояние эндотелия ($\beta = 0,338$; $p < 0,05$). Суммарно эти показатели описывали 67% вариабельности скорости пика E трансмитрального потока.

Таблица 4.5.5.

Модели пошаговой множественной регрессии для скорости пика E трансмитрального потока

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	САД	-0,0061	-0,522	<0,05	67%
	ДАД	0,0032	0,432	<0,05	
	возраст	-0,0078	-0,636	<0,05	
	Функциональное состояние эндотелия	0,019	0,338	<0,05	
Группа без нарушения ЭЗВД n=48	САД	-0,0043	-0,398	<0,05	40,4%
	возраст	-0,03	-0,313	<0,05	
	Скорость к/тока в прав ПА	0,0022	0,464	<0,05	
	Скорость к/тока в лев ПА	0,0035	0,452	<0,05	

Аналогичное влияние на пиковую скорость ранне - диастолического наполнения ЛЖ в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия сохранялось у САД ($\beta = -0,398$; $p < 0,05$) и параметров возраста ($\beta = -0,313$; $p < 0,05$). Однако у данной категории больных выявлялась прямая независимая корреляционная связь со скоростными показателями кровотока в магистральных почечных артериях, как справа ($\beta = 0,464$; $p < 0,05$), так и слева ($\beta = 0,452$; $p < 0,05$). Эти переменные описывали

40,4% всего диапазона изменчивости показателя скорости пика Е трансмитрального потока в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом без нарушения ЭЗВД периферических артерий.

Выявленные коррелятивные связи в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом свидетельствуют о значимой роли дисфункции эндотелия в развитии диастолической дисфункции ЛЖ с нарушением его активной релаксации.

При составлении модели множественной регрессии применительно к пиковой скорости А трансмитрального потока как показателя, отражающего жесткость миокарда левого желудочка (табл. 4.5.6), выявлено, что нарушение функции эндотелия прогрессирующее с возрастом ($\beta = 0,645$; $p < 0,05$) у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо влияют на значение данного показателя. При этом возраст прогнозировал половину дисперсии показателя позднее-диастолического наполнения ЛЖ в данной клинической группе.

Таблица 4.5.6.

Модели пошаговой множественной регрессии для скорости пика А трансмитрального потока

Пациенты с АГ и хроническим пиелонефритом	Независимые переменные	B	β	p	R ²
Группа с нарушением ЭЗВД n=32	возраст	0,011	0,645	<0,05	51%
	ИМТ	0,0097	0,388	<0,05	
Группа без нарушения ЭЗВД n=48	возраст	0,008	0,777	<0,05	77,7%
	ДАД	0,0021	0,252	<0,05	

Кроме возрастных характеристик ($\beta = 0,777$; $p < 0,05$), в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия на пиковую скорость А независимо оказывали влияние ИМТ ($\beta = 0,388$; $p < 0,05$) и уровень ДАД ($\beta = 0,252$; $p < 0,05$). Совокупность этих показателей описывала 77,7% вариабельности скорости пика А трансмитрального потока в данной клинической группе.

Таким образом, у пациентов АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией увеличение возраста будет способствовать повышению жесткости миокарда ЛЖ. Тогда как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия маркерами повышения жесткости миокарда левого желудочка будут выступать ИМТ и уровень ДАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертония является величайшей в истории человечества пандемией, определяющей структуру сердечно сосудистой заболеваемости и смертности. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ является одним из самых распространенных заболеваний.

Между АГ и заболеваниями почек существуют взаимно отягощающие отношения: АГ может быть причиной поражения почек и развития нефроангиосклероза, а АГ, развившаяся на фоне уже имеющейся почечной патологии, способствует прогрессированию патологического процесса в почках, ухудшению их функционального состояния и ускоряет развитие почечной недостаточности. В свою очередь, чем тяжелее поражение почек, тем более высоким и стабильным становится артериальное давление [24].

Эндотелиальная дисфункция как фактор, способный оказывать влияние на структурно-геометрическую перестройку левых отделов сердца при различной сердечно - сосудистой патологии, является в настоящее время предметом активного изучения. Согласно исследованиям ряда авторов, дисфункция эндотелия периферических артерий может принимать активное участие в процессах формирования и развития структурно-геометрических изменений левых отделов сердца при ИБС и ГБ [79].

В настоящее время доказана важная роль эндотелия сосудов в становлении АГ у больных с заболеваниями почек. Однако в литературных источниках практически неизученными остаются вопросы, касающиеся эндотелиальной дисфункции как самостоятельного, независимого от других и важного фактора риска развития сердечно - сосудистых осложнений и прежде всего, одного из факторов риска сердечной недостаточности у пациентов с АГ и заболеваниями почек.

Также малоизученными остаются вопросы, касающиеся взаимосвязи между показателями структурной перестройки сосудистого русла, с развитием эндотелиальной дисфункции, вазоренальной гемодинамикой и структурно-функциональным состоянием левых камер сердца.

Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования и лечения пациентов АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий, а также усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения данной категории больных с целью своевременного предупреждения развития кардиоваскулярных осложнений.

Целью настоящей работы явилось выявление патогенетических связей между функциональным состоянием эндотелия, вазоренальной гемодинамикой и процессом структурной перестройки левых камер сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 28 до 55 лет (средний возраст составил 42,3 года): 50 женщин и 30 мужчин. Критерием включения являлось наличие хронического пиелонефрита в сочетании с артериальной гипертонией I ст.

Группу сравнения составили 57 пациентов, не имеющих клинических признаков патологии, способной оказать влияние на процесс ремоделирования камер сердца и сосудистого русла, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами клинических групп.

В соответствии с целями и задачами нашего исследования на первом этапе всем пациентам, включенным в исследование, для оценки гемодинамических параметров сосудистого русла и состояния эндотелиальной функции периферических артерий было проведено

дуплексное исследование плечевой артерии с проведением пробы реактивной гиперемии по методу, предложенному D.Celermayer.

При сравнительном анализе параметров кровотока в плечевой артерии у пациентов клинической группы в целом и в контроле установлено, что, несмотря на достоверно большие, чем в контроле значения индексов резистентности, диаметр плечевой артерии до и после проведения пробы у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом оставался практически неизменным и сопровождался снижением линейной скорости кровотока, что свидетельствует о парадоксальной реакции сосудистого русла, обусловленной структурной перестройкой сосудистой стенки, возможно, за счет повышения ее жесткости с развитием эндотелиальной дисфункции.

С одной стороны повышение давления при АГ вызывает изменение соотношения коллагена и эластина при росте их общей концентрации в стенке. В результате она становится жестче и, для ее нормального функционирования требуется более высокое давление, чем прежде. Замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование заболевания. С другой стороны, небольшая скорость кровотока, выявленная у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов, что в сочетании с гипоксией и ишемией структур почечной ткани на фоне хронического пиелонефрита и, как следствие, активацией РААС и других нейрогормонов и нейромедиаторов может являться патогенетической основой для развития фиброза и более раннего артериосклероза сосудистого русла.

С целью оценки сосудистого русла у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом в зависимости от состояния эндотелиальной

дисфункции, как маркера ремоделирования сосудистой стенки, на втором этапе исследования, проведен сравнительный анализ параметров плечевой артерии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий до и после проведения пробы реактивной гиперемии.

Группу пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий составили 32 человека. Группу с сохраненной функцией эндотелия – 48 человек.

В результате было выявлено, что исходно в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией значения диаметров плечевой артерии оказались достоверно выше, как в сравнении с пациентами с АГ и сохраненной функцией эндотелия ($p < 0,05$), так и с контрольной группой ($p < 0,001$). После проведения пробы реактивной гиперемии значения диаметров плечевой артерии достоверно не различались в сравниваемых группах. В отношении линейной скорости кровотока в плечевой артерии как до, так и после проведения теста ЭЗВД было выявлено ее достоверное снижение у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Однако индексы резистентности напротив были достоверно выше у пациентов клинических групп, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и не зависели от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

Таким образом, достоверно больший диаметр плечевой артерии до проведения пробы реактивной гиперемии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, может свидетельствовать о более выраженном ремоделировании сосудистого русла в сравнении с пациентами сохраненной функцией эндотелия.

На следующем этапе для оценки вазоренальной гемодинамики всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено дуплексное исследование магистральных почечных артерий.

При сравнении параметров вазоренальной гемодинамики у пациентов контрольной группы и у больных АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом у последних было выявлено достоверное увеличение пульсационных индексов как в правой ($p < 0,001$), так и в левой почечной артерии ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствовал о повышении сопротивления на данном участке сосудистого звена у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

В отношении других параметров кровотока, а именно диаметров почечных артерий, скоростных показателей, индексов резистентности, достоверных различий между сравниваемыми группами нами выявлено не было.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о напряжении компенсаторных механизмов в сохранении функционального состояния почек за счет повышения сосудистого сопротивления, направленного на поддержание адекватного внутривагитального кровотока у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом.

Учитывая генерализованный характер эндотелиальной дисфункции, который можно рассматривать как единый системный процесс, для оценки состояния сосудистой стенки почечных артерий и вазоренальной гемодинамики, был проведен сравнительный анализ пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с наличием и отсутствием эндотелиальной дисфункции с пациентами контрольной группы

Линейная скорость кровотока в магистральных почечных артериях была достоверно выше в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий

как в сравнении с пациентами с АГ и эндотелиальной дисфункцией ($p < 0,05$), так и с контрольной группой ($p < 0,05$).

Пульсационный индекс, косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, наоборот был достоверно выше в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом нарушенной функцией эндотелия как в сравнении с пациентами с сохраненной функцией эндотелия ($p < 0,05$), так и с контрольной группой ($p < 0,05$).

При оценке качественных изменений доплерографического спектра почечного кровотока у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий отмечается более выраженное снижение скорости в течение фазы диастолы и увеличение пульсационного индекса, отражая низкую перфузию почки. Одним из патогенетических факторов при активности воспалительного процесса почечной паренхимы, имеющий место при хроническом пиелонефрите, являются интерстициальные инфильтраты, включающие лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы, которые часто локализуются вокруг сосудов, тем самым ухудшают почечный кровоток, в том числе и в юкстагломерулярной области, снижая кровоток по приносящей артерии [34].

Гипоксия и ишемия структур почечной ткани ведет к активации РААС и как следствие - других нейрогормонов и нейромедиаторов (АДГ, ФНО, цитокинов и эндотеллинов), что приводит к задержке соли и воды, вазоконстрикции, а также активирует процессы интерстициального фиброза и гломерулярного склероза.

По данным литературных источников повышение индексов периферического сопротивления, выявляются не только при АГ, но при хронических заболеваниях почек, нефропатии при сахарном диабете, ХПН, что позволяет думать об общих механизмах, приводящих к поражению почек

при этих заболеваниях и общих подходах к нефропротекции у этих больных. [30,37]

Кроме того, небольшая скорость кровотока, выявленная у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов и, возможно, более раннему развитию атеросклероза.

Таким образом, при достоверно большем снижении кровотока в магистральных почечных артериях на фоне значимого увеличения пульсационного индекса у пациентов с АГ, страдающих хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, в большей степени, чем у пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия следует ожидать достоверно большего снижения перфузии почек даже при невысоком уровне АД. Истощение компенсаторных механизмов регуляции почечного кровотока и как следствие более выраженная гипоксия и ишемия структур почечной ткани, приведет к активации РААС, к задержке соли и воды и вазоконстрикции и усугублению тяжести АГ в большей степени у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом с развитием эндотелиальной дисфункции, имеющих более выраженное ремоделирование сосудистого русла.

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

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние левых камер сердца, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с наличием эндотелиальной дисфункции, были выявлены изменения ряда параметров, отличающихся от таковых в

группе пациентов без нарушения эндотелиальной функции и в группе сравнения.

Заслуживает внимания тот факт, что значения показателя ИС ЛП, позволяющего оценить геометрию левого предсердия сердца у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом не зависимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий, были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и указывали на процесс сферизации левого предсердия.

Также обращает на себя внимание то, что в группе пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ оказались достоверно выше ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой, тогда как в группе пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий регистрировался рост значений лишь ТЗСЛЖ. Однако при сравнении двух клинических групп достоверных различий в отношении данных показателей нами выявлено не было.

Вышеизложенные факты позволяют предположить, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом нарушение функцией эндотелия периферических артерий будет приводить к формированию гипертрофии за счет увеличения МЖП и ЗСЛЖ в равной степени, тогда как у пациентов с сохраненной функцией эндотелия данный процесс, скорее всего, будет носить ассиметричный характер, в основном за счет ЗСЛЖ.

Закономерно в исследуемых группах менялся и более точный геометрический показатель левого желудочка сердца - ИММЛЖ. Данный показатель у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ имели явную тенденцию к росту по мере развития дисфункции эндотелия периферических артерий ($p = 0,08$).

Статистически значимые различия выявлены и в величинах такого показателя как ОТС, который был достоверно выше у больных АГ с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией как в сравнении с контролем, так и пациентами с АГ и нормальной функцией эндотелия периферических артерий ($p < 0,001$).

Вышеизложенные факты заслуживают внимание, так как предполагают более выраженную структурную перестройку левого желудочка с формированием его гипертрофии у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий (в сравнении с пациентами с сохраненным функциональным состоянием эндотелия) при сопоставимой по продолжительности АГ и практически равнозначных средних значениях АД.

Представленные корреляционные связи между ИММЛЖ и КДР ($p < 0,05$), ИММЛЖ и ИС ЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП и КДР ($p < 0,05$) в обеих клинических группах свидетельствуют о том, что как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и наличием эндотелиальной дисфункции также как и у пациентов с нормальной функцией эндотелия по мере увеличения массы миокарда будет изменяться размер ЛЖ и его сферизация.

При анализе частоты формирования различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов клинических групп (в соответствии с классификацией Ganaу) нами выявлена следующая закономерность.

У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий выявлялась нормальная геометрическая модель сердца в каждом втором случае (54,2 %), тогда как у пациентов с эндотелиальной дисфункцией только в каждом третьем (31,25%). Также в данной клинической группе у трети пациентов регистрировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ (31,25%), тогда как среди пациентов с нормальной функцией эндотелия этот вариант регистрировался достаточно редко, лишь в 12,5% случаев.

Вариант формирования концентрической гипертрофии в обеих клинических группах выявлялся относительно редко, однако у пациентов с дисфункцией эндотелия данный тип структурной перестройки встречался достоверно чаще (18,75% и 4,1% соответственно; $p < 0,05$). В отношении формирования эксцентрической гипертрофии при сравнении клинических групп достоверных отличий нами выявлено не было.

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка были выявлены изменения ряда показателей, указывающих на ее нарушение.

Увеличение значений КДОи сопровождалось достоверным увеличением фракции выброса и фракции сократимости, а также ростом времени ускорения аортального потока в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия. Данный факт может свидетельствовать о формировании гиперкинетического типа гемодинамики, в ответ на изменение геометрии левого желудочка и, по-видимому, обусловлен способностью мышечных волокон к гиперконтрактивности при их небольшом систолическом укорочении, что в сочетании с нормальными значениями КСМС указывает на нормострессовый характер ремоделирования и реализацию закона Франка-Старлинга.

В то же время у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия при аналогичных значениях КДОи, ФС и ФВ обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от пациентов с нормальной функцией эндотелия гиперкинетический тип гемодинамики сопровождался снижением таких показателей как время аортального ускорения и аортального градиента и достоверным ростом показателя КСМС. Все это свидетельствует о роли эндотелиальной дисфункции в напряжении адаптивных механизмов левых камер сердца в сохранении адекватной гемодинамики и о переходе от адаптивного к дезадаптивному ремоделированию левого желудочка.

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, была выявлена положительная корреляционная связь между показателями ИММЛЖ и КСМС ($p < 0,05$) только в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия периферических артерий. У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия периферических артерий между данными показателями корреляционные взаимосвязи выявить не удалось.

Данный факт подтверждает высказанное ранее суждение о нормострессовом характере ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий и напряжении адаптивных механизмов у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и наличием эндотелиальной дисфункции.

При анализе показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, были выявлены изменения, указывающие на то, что у пациентов клинических групп имеет место нарушение процессов активной релаксации миокарда левого желудочка. При этом в большей степени у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией, о чем свидетельствовал достоверно низкий в сравнении с пациентами с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий показатель пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка ($p < 0,05$).

Показателем, отражающим эластичность миокарда левого желудочка, является соотношение интеграл А/интеграл Е. Значение данного показателя оказалось достоверно выше в группе пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий только при сравнении с контролем ($p < 0,05$). Тогда как подобной закономерности при сравнении пациентов с АГ и сохраненной функцией эндотелия нами выявлено не было.

Достоверные различия в сравнении с контролем были обнаружены и в отношении показателя КДНС, который отражает напряжение стенки левого желудочка в конце диастолы и свидетельствует о выраженности снижения эластичности миокарда ЛЖ и повышении его жесткости. Значения данного показателя оказались достоверно выше у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия. Однако обращает на себя внимание явная тенденция к росту данного показателя по мере развития дисфункции эндотелия периферических артерий ($p=0,07$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом независимо от функционального состояния эндотелия периферических артерий имеет место нарушение всех фаз диастолы, включая процессы активной релаксации и показатели жесткости камеры ЛЖ. При этом имеющиеся нарушения в большей степени выражены у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией выявлена обратная связь между показателями: пиковой скоростью E и ТМЖП ($p<0,05$); пиковой скоростью E и ТЗСЛЖ ($p<0,05$), а также между КДНС и пиковой скоростью E ($p<0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что нарастание гипертрофии ЛЖ будет сопровождаться увеличением нарушения всех фаз диастолической функции ЛЖ, как жесткости, так и активной релаксации, при этом в большей степени у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и дисфункцией эндотелия. Кроме того, у данной категории больных по мере нарастания гипертрофии ЛЖ и увеличения его жесткости будет прогрессировать нарушение фазы активной релаксации миокарда, что ведет к срыву адаптивных возможностей ЛЖ.

Был проведен корреляционный анализ между показателями пробы реактивной гиперемии и морфо-функциональными параметрами левых камер сердца в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий. Выявлена положительная связь между скоростными показателями кровотока в плечевой артерии с ИММЛЖ ($p < 0,05$), а также с КДР ($p < 0,05$) и с КСР ($p < 0,05$). Подобной корреляционной связи в группе пациентов с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий мы не выявили.

Таким образом, в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом прослеживается четкая взаимосвязь между дисфункцией эндотелия периферических артерий, скоростью кровотока в плечевой артерии и геометрией левого желудочка. Следовательно, чем раньше развивается эндотелиальная дисфункция и выше скоростные показатели кровотока в плечевой артерии, тем выше постнагрузка левого желудочка и тем быстрее у пациентов данной группы будет развиваться его гипертрофия.

При проведении корреляционного анализа показателей вазоренальной гемодинамики и ЭхоКГ нами были выявлены определенные закономерности в группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией периферических артерий. Скоростные показатели кровотока в почечных артериях с обеих сторон имели обратную зависимость с такими геометрическими показателями как ИММЛЖ ($p < 0,05$), а также с индексом ИС ЛЖ ($p < 0,05$).

Особый интерес могут представлять данные корреляционного анализа между линейными скоростями кровотока в магистральных почечных артериях и объемными показателями ЛЖ: с КДОи ($p < 0,05$), с КСОи ($p < 0,05$); а также между скоростными показателями кровотока в почечных артериях и ИСИР ($p < 0,05$), и ФВ ($p < 0,05$). Представленные данные позволяют предположить, что развитие эндотелиальной дисфункции и снижение скорости в магистральных почечных артериях у пациентов с АГ и

хроническим пиелонефритом будет приводить к прогрессирующему изменению геометрии левого желудочка с развитием систолической дисфункции.

Для уточнения связи между структурно геометрическими показателями левых камер сердца, вазоренальной гемодинамики и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом был проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных по очереди включали геометрические параметры левых камер сердца. В качестве независимых – возраст, ИМТ, уровень САД и ДАД, ИММЛЖ, линейные скорости кровотока в почечных артериях и функциональное состояние эндотелия (по данным теста ЭЗВД).

В группе пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией наибольшее влияние на процесс сферизации ЛЖ помимо наличия эндотелиальной дисфункции оказывали ИМТ и САД. Прямая зависимость между наличием эндотелиальной дисфункции, ИМТ и ИС ЛЖ подтверждает наше предположение о том, что у больных данной категории по мере нарастания дисфункции эндотелия и роста ИМТ геометрия ЛЖ будет стремиться в сферической форме. Однако обратная зависимость уровня САД и ИС ЛЖ у пациентов с АГ, ассоциированной с хроническим пиелонефритом, и имеющих эндотелиальную дисфункцию позволяет предположить, что высокие значения САД будут способствовать развитию концентрических вариантов структурной перестройки ЛЖ у данной категории больных.

Половину дисперсии ИС ЛП как показателя, отражающего в определенной степени диастолическую функцию ЛЖ, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий описывали возрастные характеристики, уровень ДАД и линейные скорости кровотока в магистральных почечных артериях.

Тогда как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия достоверную модель для ИС ЛП построить не удалось.

В отличие от пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий у пациентов с дисфункцией эндотелия на значение показателя КСМС наибольшее влияние оказывали уровень САД и скоростные показатели почечного кровотока. Таким образом, у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом выявлена тесная связь между наличием эндотелиальной дисфункции, нарушением вазоренальной гемодинамики и нарастанием КСМС, отражающего адаптационные возможности левых камер сердца в сохранении сердечной гемодинамики.

У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и нарушенной функцией эндотелия периферических артерий прослеживалась четкая взаимосвязь между уровнем ДАД, возрастом и скоростью ранне-диастолического наполнения ЛЖ, что свидетельствует о роли не только возраста и степени АД в развитии и прогрессировании АГ, но и значимой роли дисфункции эндотелия в развитии диастолической дисфункции ЛЖ с нарушением прежде всего активной релаксации.

У пациентов АГ и хроническим пиелонефритом наличие эндотелиальной дисфункции и возраст будет способствовать повышению жесткости миокарда ЛЖ. Тогда как у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия определяющим в нарастании жесткости будут выступать возраст, ИМТ и уровень ДАД.

Таким образом, представленные корреляции у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом свидетельствуют о патогенетической связи между структурной перестройкой сосудистого русла, маркером которой является эндотелиальная дисфункция, изменением почечного кровотока и ремоделированием левых камер сердца. Выявленные связи могут свидетельствовать и том, что у пациентов с АГ и хроническим

пиелонефритом с развитием эндотелиальной дисфункции и нарастанием гемодинамических изменений в магистральных почечных артериях будет происходить более быстрый переход ремоделирования левых камер сердца от адаптивного к дезадаптивному, чем у пациентов с АГ без эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, полученные корреляционные связи могут указывать на тесную связь между нарушением эндотелиальной функции и изменениями в магистральных почечных артериях как проявление единого системного прогрессирующего процесса ремоделирования сосудистой стенки, способствующего быстрому прогрессированию АГ, ХПН и ХСН у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом. Подтверждением этому могут являться отсутствие тесных коррелятивных связей между показателями кровотока в магистральных почечных артериях, показателями геометрии и параметрами, характеризующими систолическую функцию ЛЖ у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия периферических артерий.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом выявляются структурно-функциональные изменения сосудистой стенки плечевой артерии в виде расширения диаметра вышеуказанной артерии в покое и сниженной чувствительности ее к дилатации, свидетельствующие о нарушении функции эндотелия периферических артерий.
2. У пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом с нарушенной функцией эндотелия периферических артерий имеют место более выраженные нарушения вазоренальной гемодинамики, чем у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и нормальной функцией эндотелия.
3. Ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца у пациентов с АГ и дисфункцией эндотелия периферических артерий являются концентрическое ремоделирование (31,25%) и формирование ГМЛЖ (18,75%), преимущественно с развитием ее концентрического варианта, в отличие от больных АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и сохраненной функцией эндотелия, у которых преобладает нормальная геометрия ЛЖ (54,2% против 31,25% у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией).
4. Наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом способствует развитию систолической дисфункции, о чем свидетельствуют рост КСМС и достоверное более низкие значения времени ускорения аортального потока.
5. Снижение релаксационных свойств миокарда у пациентов с АГ и эндотелиальной дисфункцией вследствие повышения его жесткости

влечет за собой в большей степени увеличение миокардиального напряжения стенки в диастолу и, как следствие, способно уменьшать перфузию миокарда кровью.

6. Ремоделирование сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции, нарушение вазоренальной гемодинамики и структурно-функциональная перестройка левых камер сердца являются взаимосвязанными и определяющими клиническое течение АГ в сочетании с хроническим пиелонефритом, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа и анализа моделей пошаговой регрессии, устанавливающие достоверные взаимосвязи между ними.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с АГ и хроническим пиелонефритом для выбора обоснованной лечебной тактики, а также оценки прогноза, показано проведение комплексного обследования. Необходимо включать в обследование данной категории пациентов углубленную эхокардиографию с определением типа ремоделирования левых камер сердца, его систолической и диастолической функций, УЗДС артерий верхних конечностей с проведением теста ЭЗВД для своевременного выявления эндотелиальной дисфункции.
2. Целесообразно внедрение ультразвукового доплерографического сканирования магистральных почечных артерий пациентам с заболеваниями почек и АГ в качестве мониторинга и включения в диагностическую программу диспансерного наблюдения.
3. Лечебные мероприятия у пациентов с АГ и хроническим пиелонефритом и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий должны быть направлены на адекватную противовоспалительную терапию хронического пиелонефрита, нормализацию функции эндотелия, вазоренальной гемодинамики, уменьшение гипертрофии ЛЖ и улучшение функционального состояния левых камер сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверченко М.В. Методика ультразвукового исследования почек. Учебно- методическое пособие/ М.В. Аверченко, В.А. Серебренников, И.Ф. Гришина. Изд. УГМА. Екатеринбург 2007. - 40 с.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний/Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. 2003.- №4.- С.22
3. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситников и др.// Кардиология. – 2001.-№5. – С.26-29.
4. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев// Сердечная недостаточность.- 2002.- Т. 3.- № 1.- С.7-112.
5. Братусь В.В. Атеросклероз, ИБС. ОКС: патогенез, клиника, лечение/ В.В. Братусь, В.А Шумаков, Т.В Талаева //Киев: Четверта хвиля 2004. – 576с.
6. Буланов М.Н. Показатели внутрпочечной гемодинамики как маркеры доклинической стадии гипертонической нефропатии. /М.Н. Буланов, М.Л. Нанчикеева, Е.Я. Конечная// Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2002.- №2 .- С.18
7. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных АГ I степени / С.Р. Гиляревский, И.Г. Андреева, Н.В. Балашова, В.П. Пронина [и др.] // Российский кардиологический журнал № 3(71). - 2008. – С. 29-34.
8. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М Вейн Т.Г Вознесенская., В.Л Голубев .- М.: Медицина, 1991.- 624с.
9. Глотов М.Н. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью/ М.Н. Глотов, Н.А. Мазур// Кардиология. 1994.- № 1-2 .- С.89-93.
10. Голиков П.П. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой/ П.П. Голиков, В.И. Картавенко, Н.Ю. Николаева. // Патологическая физиология. - 2000. - 40. - №8. - С.65-70.

11. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. - 2001. - №2. - С.50-58.
12. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства недоказанным клиническим эффектам: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты/ Н.А. Грацианский // Кардиология - 1998. - №6. - С.4-19.
13. Грачев А.В. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова// Кардиология.-2000.-№3.- С.31-36.
14. Грачев А.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции левого желудочка у больных с почечно-паренхиматозными артериальными гипертониями./ А.В. Грачев// Нефрология.- 2001.-№5.- С.62-73.
15. 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.
16. Денисюк В.И. Клиническая фоно- и эхокардиография: Практическое руководство/ В.И. Денисюк, В.П. Иванов.// Винница. Логос. 2001.- 228 с.
17. Дональд Е. Секреты нефрологии./ Е. Дональд, А. Храйчик, Джон Е. Седор. М.: Медицина. 2001.- С. 234-237.
18. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии/ Г.А. Дроздова // Патологическая физиология. - 2000. - №3. - С.26-31.
19. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза/ И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. 2002 - №4. - С. 58-67.

- 20.Иванов В.П. Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка сердца при гипертонической болезни/ В.П. Иванов, В.И. Денисюк, И.В. Коновалова// Укр. кардіол. журнал.- 2002.- №2.- С. 23-29.
- 21.Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И. Капелько // Кардиология.- 2000.- №9.- С. 78-90.
- 22.Карсанов Н. В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее / Н.В. Карсанов, Г.В. Сукоян, И.К. Кавадзе // Русский кардиологический журнал.- 2003.-№4.- С. 28-32.
- 23.Кастанаян А.А. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке? / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Меласов // Сердечная недостаточность. – Т.10. - №6 (56) - 2009. – С. 306.
- 24.Корякова Н.Н. Артериальная гипертония при заболеваниях почек: механизмы формирования и особенности лечения./ Н.Н. Корякова, Е.Д. Рождественская // Вестник ОКБ№1. – 2000г. - Выпуск 2. - №1.
- 25.Кузнецов Г.Э. Клинико-морфологические параллели ремоделирования ЛЖ при хронической сердечной недостаточности. / Кузнецов Г.Э // Кардиология. – 2003 - №12 – С.19-22.
- 26.Кутырина И.М. Роль ремоделирования крупных сосудов в развитии гипертрофии левого желудочка на додиализной стадии хронической почечной недостаточности./ И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. - 2008.- №6.- С. 37-41.
- 27.Лазебник Л. Фармако-динамические эффекты локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертонии у пожилых / Л.Лазебник, И. Комиссаренко, М. Гусейн-заде // Терапевтический архив – 1998.– № 6.– С. 13-15.

28. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология./ В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк// 2-е изд., доп. и перер. М.: Реальное время, 2003. - 336 с.
29. Лопаткин Н.А. Хронический пиелонефрит: Материалы Пленума правления Всероссийского общества урологов. М.- 1996; С. 107 - 125.
30. Lupinская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока./ З.А. Lupinская // Вестник КРСУ.- 2003. -№7. - С. 88 – 91.
31. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ИБС/ Н.А. Мазур // Терапевтический архив – 2003. - №3. - С.84-86
32. Минкин С.Р. Эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у лиц с пограничной артериальной гипертензией, гипертонией и их родственников/ С.Р. Минкин, Ю.С. Титков.// Терапевтический архив- 1991.-№4.- С. 27-29.
33. Минушкина Л.О. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией/ Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, А.А. Затейщикова // Кардиология. – 2002. - №3.- С. 35-38.
34. Мухин Н.А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов. - М.: Медицина.- 1987.- 180 с.
35. Назаренко Г.И. Доплерографические исследования в уронефрологии. Современные мед. Технологии / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова, Т.В. Краснова. М.: Медицина. - 2002.- 152с.
36. Наумов В.Г. Клинико-инструментальные характеристики, диагностика и прогноз больных с дилатационной кардиомиопатией (результаты 5-летнего проспективного исследования) / В.Г. Наумов// Автореферат дис. докт. мед. наук.: 14.00.06: защищена 20.11.95.- 1995.- С.36.
37. 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.
38. Новикова Н.Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия / Н. Н. Новикова // Врач.- 2005. - №8. – С. 51-53.
39. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: том 6 / А.Н. Окорочков. - М.: медицинская литература. – 2002. – 464с.

40. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: том 7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков - М.: медицинская литература. - 2003. - 416с.
41. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова [и др.] // Кардиология. - 1998. - №3. - С. 37-41.
42. Осипов М.А. Оценка диастолической функции левого желудочка при гипертоническом сердце методом доплер-эхокардиографии до и после внутривенного введения верапамила / М.А. Осипов, С.Е. Башинский, Б.Я. Барт // Кардиология. - 1991. - №4. - С.12-15.
43. Палеев Ф.Н. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ИБС / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец / Кардиология. - №9. - 2009. - С. 59-64.
44. Первый доклад экспертов научного общества по изучению АГ, ВНОК и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Профилактика, диагностика и лечение первичной АГ в РФ
45. Резник Е.В. Почечная гемодинамика у больных с ХСН / Е.В. Резник // Сердечная недостаточность. - 2007. - Т. 8. - №3.
46. Руда М.М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М.М. Руда, Е.В. Парфенова, Ю.А. Карпов // Кардиология. - 2008. - №1. - С. 66-73.
47. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко. - Л.: 1979. - 300с.
48. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардио-ренального синдрома. / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, М.Н. Рябина // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9. - № 5. - С. 226-231.
49. Туев А.В. Артериальная гипертензия и венозная система / А.В. Туев, О.В. Хлынова, В.В. Щекотов. - М.: Мед. Книга, 2004. - 133с.

- 50.Филатов Н.П. Динамика электрокардиографических показателей у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией при длительном лечении / Н.П. Филатов, О.В. Лерман, В.И. Метелица // Кардиология. –1995. - №8. – С. 18-24.
- 51.Хадарцев А.А. Биофизико-химические процессы в управлении биологическими системами /А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. - 1999. - Т. IV. - №2. - С. 34-37.
- 52.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.
- 53.Хежева Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией / Ф.М.Хежева, Н.А. Мазур // Кардиология.- 2006. - №3.- С. 64-67.
- 54.Шестаков В.А. Диагностика диастолической дисфункции сердца / В.А. Шестаков, Д.Е. Пажитнев, Н.В. Шестакова // Диастолическая дисфункция сердца. Сборник статей.- М.- 2001.- С. 12-31.
- 55.Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов// М.- Медицина.- 1993. – 432 с.
- 56.Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1.- №5.– С. 232-234.
- 57.Шулутко Б.И. Патология почек/ Б.И. Шулутко – Л.: 1983.-250с.
- 58.Шулутко Б.И., Болезни печени и почек./ Шулуудко Б.И.-СПб.-1993.- 480с.
- 59.Юренев А.П. Характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с различными формами артериальной гипертензии по данным эхокардиографии/ А.П. Юренев, О.А. Коадоба, З.В. Берестнева // Кардиология . –1985.- № 3.- С.60-62.
- 60.Abergel E. Which definition for echocardiography left ventricular hypertrophy? / E. Abergel, M. Tase, J. Bohlaader// Am. J. Cardiol.- 1995.- Vol. 75.- P.489-503.
- 61.Albert M. Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits./M.Albert, M.R. Losser, D. Nayon // Crit Care Med. 2004.-Vol. 32., №9.- P. 1891-1898.

62. Arnal JF. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension/ JF. Arnal, JB. Michel, DG. Harrison// *Curr Opin Nephrol Hypertens.*- 1995.- Mar.- 4(2). P.182–188.
63. Asahara T., Murohara T., Sullivan A et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 275: 964-966
64. Asmar R. et al. PICXEL Ambulatory Blood Pressure Ancillary Study Results/ R. Asmar// *Servier Newsletter.*- 2005.- P.15-2.
65. Aydini M. Hite coat hypertension vs. primary hypertension: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring on the indices of endothelial function/ M. Aydini, S. Kahraman, E. Akpinar // *J Hypertens.*- 2003.- №21.-Suppl.- P.4-161.
66. Batenburg W.W. Angiotensin II type receptor-mediated vasodilatation in human coronary microarteries/W.W. Batenburg, P.R. Saxena, A.H.J. Danser// *Role of NO. J Hypertens.*- 2003.-№21.-Suppl.- P.4-287.
67. Benzuly KH. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis/ K.H. Benzuly, R.C. Padgett, S.Koul// *Circulation.*- 1994.- №89.- P.1810-1818.
68. Bertoli D., Badano L., Carratino L. et al. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? *Eur. Heart. J.* –1998.- 19 (Suppl).- 418.
69. Blann AD. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist?/ A.D.Blann, D.A. Tarberner// *Brit. J. Haematol.*- 1995.- №90.- P.244-248.
70. 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.- V. 39.- № 1.- P.10–15.
71. 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.
72. Carl J.Pepine. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease/ Carl J.Pepine, David S. Celermajer// *University of Florida.*- 1998

73. Cavalli G. Cardiopatia acromegalica: studio morfo-funzionale con echocardiographia color-Dopler/ G. Cavalli, C. De-Gregorio, S. Nicosia // Ann Ital Med Int.- 1992. Vol 7.- P.141-147.
74. Celermayer D.S, Sorensen K.E, Gooch V.M. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V340. № 8828. P 1111-1115
75. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W. et al. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. O Mol Cell Cardiol 2001; 33:1673-1690
76. Cohn J. M. Structural basis for heart failure: remodeling and its pharmacological inhibition/ J.M. Cohn// Circulation. – 1995.- Vol. 91.- P.2504 –2507.
77. Cruickshank J.M. Reversibility of left ventricular hypertrophy. Blood Press Suppl/ J.M. Cruickshank// 1992.- P.1:32-22.-discussion 33-34.
78. Davis SF. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant/ Davis SF, Yeung AC, Meredith IT// Circulation.- 1996.- P.93, 457-462.
79. Deanfield J.E, Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance.// Circulation 2007;115:1285-1295
80. Devereux R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding/ R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas// Am. J. Cardiol. - 1986.- Vol. 57.- P.450-458.
81. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method/ R.B. Devereux, N. Reichek// Circulation.- 1977.- Vol. 55.- P.613-618.
82. Devereux R.B. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension / R.B. Devereux, D.D. Savade, H. Sachs, J.H. Laragh// Am. J. Cardiol.- 1983.- Vol. 51.- P.171-176.

83. Dzau VJ. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / VJ.Dzau, GN.Gibbon // *Hypertension*.-1991.- 18 (suppl III): III 115–III–121.
84. Esler M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents / M. Esler// *J. Hypertens*.- 1988.- Vol. 16.- Suppl. 3.- P.19-24.
85. Fiegerbauer H. Echocardiography, 4-th ed./H. Fiegerbauer// Philadelphia.- Lea & Feibiger.-1981.- P.226.
86. Fukao M., Mason H.S., Britton F.C. et al. Cyclic GMP - dependent protein kinase activates cloned BKCa channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine // *Biol. Chem.* - 1999. - V.274. - P.10927-10935.
87. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing and contracting factors/ R.F. Furchgott, P.M. Vanhoutte // *FASEB J.*-1989.- №3.- 2007.- P.2018.
88. Furchgott RF. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine/ R.F.Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*.-198.- P.288, 373-376.
89. Furuhashi N. Exaggerate vasoconstriction to norepinephrine in prehypertensive state in spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and prostaglandins/ N. Furuhashi, S. Myiazaki, K.Yasuda // *J Hypertens*.- 2003.-21.-Suppl.- P.4-48.
90. Ganau A. Patients of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension /A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman// *J. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19.- P.1550-1558.
91. Ganau A. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension/ A. Ganau, R.B. Devereux, R.I. Roman// *Circulation*.-1990.-Vol.81.- P.25-36.
92. Gardiner SM. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide/ S.M. Gardiner, A.M.Compton, T. Bennet, RMJ.Palmer, S.Moncada// *Hypertension*.- 1990.- P.15, 486–492.

93. Gibbons GH. The emerging concept of vascular remodeling/ GH. Gibbons, V.J. Dzau// *N Engl J Med.* 1994.- P.330, 1431–1438.
94. Gould K.L. Relation of ventricular shape, function and wall stress in man / K.L.Gould, K.Lipscomb, K.Hamilton, J.W. Kennedy// *Am. J. Cardiol.*- 1974.- Vol. 34.- P.627-634.
95. Hatle L. Doppler ultrasound in cardiology. Physical principles and clinical applications / L. Hatle, B. Angelsen// Philadelphia.- 1985.- P.330.
96. Henry W.L. Report of American society of echocardiography committee on nomenclature and standarts in two – dimensional echocardiography / W.L.Henry, A.D. Maria, R.Gramiak, D.J. Sahn// *Circulation.*- 1980.- Vol. 62.- N2.- P.212-246.
97. Hingorani A. 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 Cardiolodgy?/ A.Hingorani, C.Fan Liang, J.Fatibene et al// 19-th 1997.-Abstract.- P.3279.
98. Huang B. Alterations of sodium channel kinetics and gene expression in the postinfarction remodeled myocardium/ B. Huang, T. ElSherrif, M. GidhJain// *J. Cardiovascular. Electrophysiol.*- 2001.- Vol. 12.- P.218-225.
99. Jean–Baptiste Michel NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis 1999 Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris
100. Kannel W. B. Fifty years of Framningham Study contributions to understanding hypertension. /Kannel W B.// *J Hum Hypertens.*- 2000.- 14.- 83.
101. Karter Y. Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension/ Y.Karter, S.Aydyn, Curgunly// *J Hypertens.*- 2003, 2003.- 21:Suppl.-P.4-163.
102. Karter Y. Hyperhomocysteinemia: an addition risk factor in white coat hypertension/ Y. Karter, H.Uzun, A.Curgunlu et al// *J Hypertens.*- 2003.-21:Suppl.- P.4-164.

103. Klingbeil A.U. A meta-analysis of effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension/ A.U. Klingbeil, M.Schneider, P. Martus// *Am J. Med.*- 2003.- P.115:1:41-46.
104. Koren M. Relation of left ventricular mass and geometric to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension/ M. Koren, R.B. Devereux// *Ann. Intern Med.*- 1991.- Vol. 114.- P.345- 352.
105. Koutsogianis O. Association between C-reactive protein, fibrinogen and microalbuminuria in essential hypertension/ O. Koutsogianis, V. Karagiozai, I.Litsas// *J Hypertens.*- 2003.-21:Suppl 4:159.
106. Kumar K.V. Are free radicals involved in the pathiolodgy of human essential hypertension?]/ K.V.Kumar, U.N.Das// *Free radic Res Commun.*- 1993.- P.19, 59-66.
107. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobine. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34 (1): 125-134
108. Liebson P.R. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)/ P.R.Liebson, G. Grandits, R. Prineas// *Circulation.*-1993.- Vol. 97.- P.476-486.
109. Linder L. Indirect evidence for release of endothelium–derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension./ L.Linder, W. Kiowski, FR.Buhler, T.F. Luscher// *Circulation.*- 1990.- P.81, 1762–1767.
110. London G.M., Marchais S.J. Guerlin A.P.et all. Arterial structure and funktion in end – stage renal dialise. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002/ 17:1713-1724.
111. Luscher T.F. Biology of the endothelium/ T.F. Luscher, M. Barton // *Clin Cardiol.*- 1997.- Nov.-20(11 Suppl 2):II–3–10.
112. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator/ T.F. Luscher, G.Noll// *Atherosclerosis.*- 1995.- Dec.- P.118.- Suppl:S81–90.
113. Lusher T.F. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic concentrations for novel class of cardiovascular drugs/ T.F. Lusher, M.Barton// *Circulation.*- 2000:102:2324.

114. Lyons D. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension/ D.Lyons, J.Webster, N. Benjamin// *J Hypertens.*- 1994.-12, P.1047-1053.
115. Maisch B. Ventricular remodeling/ B. Maisch// *Cardiolodgy.*- 1996.- 87:Suppl 1:2-10.
116. Margulies K.B. Increased endothelin in experimental heart failure/ K.B.Margulies, F.J.Hildebrand// *Circulation.*- 1990.- P.82, 2226-2230.
117. Markis T. Marked alterations in fibrinolytic function preexist in healthy offsprings of hypertensive patients/ T. Markis, A. Hatzizacharis, P. Krespi// *J Hypertens.*- 2003.-21:Suppl 4:160.
118. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator/ S.Moncada, R.M.Palmer, E.A.Higgs// *Hypertension.*- 1988.- Oct.- 12(4).- P.365-72 .
119. Moss NG, Collinders RE,Gottschalk C W,Neural control of renal function. In Windhager E.E « Renal physiology » NY, Oxford University Press 1992, chapter 22
120. Murphy M.H. // *Gen. Pharmacol.* – 1998. – Vol.31. – P.179-186.
121. Myamoto Y. Endothelial nitric oxide Synthase Gene is Positivly Associated with Essential Hypertension Hyprtension/ Y.Myamoto, Y.Saito, N.Kajityama// 1998; 32:3-8.
122. 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.-51, P.26-30.
123. Nunez B.D. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysarhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy/ B.D.Nunez, C.J.Lavie, F.H. Messerly // *Am J Cardiol.* -1994.- Vol. 74.-P.585-589.
124. Palmer RMJ. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor/ RMJ. Palmer, AG. Fenge, S.Moncaila// *Nature.* -1987. - P.327, 524-526.
125. Panza JA. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension/ J.A.Panza, A.A.Quyyumi, JE.Brush, SE.Epstein// *N Engl J Med.*- 1990; 323:22-27.

126. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension/ J.A. Panza// Clin Cardiol.- 1997.- Nov;20(11 Suppl 2):II-26-33.
127. Panza JA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension Circulation/ JA.Panza, PR.Casino, CM.Kilcoyne, AA.Quyyumi// Circulation.- 1993.-87: 1468-1474.
128. Sahn D.J. 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.Kisso, K.L. Gould // Circulation. -1978.- Vol. 58.- P.1072-1083
129. Salai S. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure:marked increase in endothelin-1 production in the failing heart/ S.Salai, T. Miyauchi, T. Sakurai// Circulation.- 1996.- 93, P.1214-1222.
130. Schiffrin E.L. Angiotensin II Receptor antagonists Eds. M.Epstein., H.R.Bruner/ E.L.Schiffrin, D.Hayoz // Philadelphia: Hanley Belfus INC.- 2001.- P.279-289.
131. 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.Oehmer// J Hypertens.- 2003.-21:Suppl 4:200.
132. Schmieder R.E. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blinded studies until December 1996)/ R.E. Schmieder, M.P.Schlaich, A.U.Klingbeil, P.Martus// Nephrol Dial Transplant.- 1998.-13, P.564-569.
133. Schwartzkopff B. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis/ B.Schwartzkopff, H. Frenzel, N.Dieckerhoff// Eur Heart J.- 1992;13:17-23.
134. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension/ H. Shimokawa// J Atheroscler Thromb.- 1998.-4(3).- P.118-27.

135. Stork Th. K. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound/ Th.K. Stork, R.M. Millca, G. Pisre// *Am. J. Cardiol.*- 1989.-Vol. 64.- P.655-660.
136. Strozeski P. Left ventricular structure and endothelial function in non-treated mild-to-moderate essential hypertensive patients/ P. Strozeski, M. Kretowicz, M.Ukleja-Adamowicz// *J Hypertens.*- 2003.-21 Suppl 4:142.
137. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors/ S.Taddei, A.Salvetti//*Clin Exp Hypertens.* – 1996.-Apr–May. 18(3–4):323–35
138. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension *Curr Opin Nephrol Hypertens/ S.Taddei, A.Virdis, L.Ghiadoni, A.Salvetti//* 1998.-Mar.-7(2):203–9.
139. Toutouza M. Effects of chronic smoking on thrombosis fibronolysis system/ M. Toutouza, K.Vasilladou, N. Giostas// *J. Hypertens.*- 2003.-21:Suppl4:49.
140. Tsai W.C. Effects of smoking on serum antioxidant and endothelium dysfunction after high fat meal/ W.C.Tsai, C.C. Lin, Y.H. Li// *J Hypertens.*-2003.- 21:Suppl 4:161.
141. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation/ P.A. Van Zwieten// *Blood Press Suppl.*- 1997.-2:67–7.
142. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium/ J.R.Vane, E.E. Anggard, R.M.Batting// *New England Journal of Medicine.*- 1990.- 323: 27-36.
143. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension *J Hypertens Suppl/ P.M. Vanhoutte//* 1996.- Dec.-14(5):S83–93.
144. Vanhoutte PM. Endothelium–dependent responses in hypertension/ P.M.Vanhoutte, C.M.Boulanger// *Hypertens Res.*- 1995.- Jun;18(2).- P.87–98.

145. Vanhoutte PM. Vascular endothelium: vasoactive mediators/ P.M.Vanhoutte, J.V. Mombouli// Prog. Cardiovasc. Dis.- 1996.- 39: P.229-238.
146. 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.
147. Verdecchia P. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension:a meta-analysis/ P.Verdecchia, F.Angeli, C.Borgioni// Am. J. Hypertens.- 2003;16:11:Pt 1:895-899.
148. Wassman S., Werner N., Czech T., et al Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. Circ Res 2006; 99: E74
149. Weber K.T. Myocardial collagen remodeling in pressure overload, hypertrophy: A case for interstitial heart disease/ K.T. Weber, J.E. Ialil, J.S. Janicji// Am J Hypertens.- 1989.-2, P.931-937.
150. Yamamoto K. Roles of reninangiotensin and endothelin system in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts/ K.Yamamoto, T.Masuyama, Y.Sakata// Cardiovasc Rec. 2000.-47:2:- P.274-283.