

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Хурс Елена Михайловна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭТАПАХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

Специальность – 14.01.05 – кардиология
Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор
О.Г.Смоленская

Екатеринбург – 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Сердечно-сосудистый континуум: звенья патогенетической цепи и механизмы прогрессирования структурно-функциональных нарушений.	16
1.2. Ремоделирование сердца на этапах сердечно-сосудистого континуума.	19
1.3. Методы диагностики ремоделирования сердца и их клиническая значимость	27
1.4. Вариабельность сердечного ритма как маркер активности вегетативной нервной системы: взаимосвязи со структурно-геометрическими характеристиками сердца	40
1.5. Влияние блокаторов РААС на структурно-функциональную перестройку сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях	45
1.6. Влияние статинов на структурно-функциональную перестройку сердца на различных этапах сердечно-сосудистого континуума	58
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
2.1. Дизайн исследования	65
2.2. Характеристика больных	74
2.3. Методы исследования	81
2.3.1. Общеклиническое и лабораторное обследование	81
2.3.2. Инструментальное обследование	81
2.3.2. Исследование структурно-функциональных параметров сердца	83
2.4. Методы статистической обработки результатов	86
Глава 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-	89

ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ СЕРДЦА И ЕГО ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ АГ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

3.1. Особенности структурно-функциональной перестройки сердца и	90
вариабельности сердечного ритма при изолированной артериальной	
гипертензии	
3.2. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и дислипидемии	95
на структурно-функциональную перестройку сердца	
3.3. Закономерности ремоделирования сердца и его вегетативной	102
регуляции при АГ с множественными факторами риска	
3.4. Закономерности структурно-функциональных изменений в сердце	108
и вариабельность сердечного ритма при АГ в сочетании с ИБС	
3.5. Ремоделирование сердца и особенности вегетативных нарушений	114
при дебюте ХСН у пациентов с АГ и ИБС	
3.6. Варианты ремоделирования сердца и их классификация.	121
Практическое применение модели вариантов ремоделирования левого	
желудочка.	
Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО	134
ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ	
ПЕРЕСТРОЙКУ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ	
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-	
СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА	
4.1. Анализ возможностей применения блокаторов РААС при АГ на	134
отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума	
4.1.1. Кардиопротективные свойства АРА II и иАПФ: влияние на	136
ремоделирование сердца у больных изолированной АГ 1-2 степени	
4.1.2. Влияние АРА II и иАПФ на ремоделирование сердца у	143
больных АГ с множественными факторами риска	
4.1.3. Кардиопротективные эффекты АРАII и иАПФ при АГ с ИБС	151
(стенокардией напряжения 1 функционального класса)	

4.1.4. Возможности влияния АРАП и иАПФ на ремоделирование сердца у больных АГ и ИБС с дебутом ХСН	160
4.2. Дополнительные эффекты статинов: влияние на ремоделирование ЛЖ сердца	169
4.2.1. Исследование влияния статинов на ремоделирование ЛЖ больных с изолированной АГ	169
4.2.2. Влияние статинов на характер ремоделирования ЛЖ у больных АГ с множественными факторами риска	180
4.2.3. Вклад статинов в регресс ремоделирования ЛЖ у больных АГ в сочетании с ИБС	191
4.2.4. Исследование вклада статинов в процессы ремоделирования ЛЖ у больных АГ и ИБС с дебутом ХСН	201
ВЫВОДЫ	210
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	213
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	250
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	252

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ЛЖ – левый желудочек
АД – артериальное давление	ЛП – левое предсердие
АРА II, БРА – антагонисты рецепторов ангиотезина II	МЖП – межжелудочковая перегородка
ВНС – вегетативная нервная система	ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ВРС – вариабельность ритма сердца	МС – миокардиальный стресс
ГБ – гипертоническая болезнь	ОГ – охват талии
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление	ППТ – площадь поверхности тела
ДЛП – дислипидемия	РС – ремоделирование сердца
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия	РААС – ренин-ангиотензиновая система
иАПФ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	РКИ – рандомизированные клинические исследования
ИБС – ишемическая болезнь сердца	САД – систолическое артериальное давление
ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования	СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ИМ – инфаркт миокарда	СНС – симпатическая нервная система
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ССК – сердечно-сосудистый континуум
ИМТ – индекс массы тела	ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ИП – ишемическое прекондиционирование	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ИС – индекс сферичности	ТИМ – толщина слоя интима-медиа
ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования	ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
КГ – концентрическая гипертрофия	УО – ударный объем
КДД – конечно-диастолическое давление	УОИ – ударный объем, индексированный к площади поверхности тела
КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка	ФВ – фракция выброса
КДО – конечный диастолический объем	ХСН -хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ	ЧСС – частота сердечных сокращений
КДОИ - конечно-диастолический объем, индексированный к площади поверхности тела	ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР – конечный диастолический размер	ЭхоКГ - эхокардиография
	DecT – время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ

левого желудочка сердца	HbA1c – гликозилированный гемоглобин
КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка	IVRT - время изоволюмического расслабления левого желудочка
КИМ – комплекс интима-медиа	SDNN (Standard deviation of the NN interval) – стандартное отклонение от средней
КР – концентрическое ремоделирование	продолжительности NN интервалов
КСО – конечный систолический объем ЛЖ	TP (Total Frequency) - полный спектр частот или общая мощность спектра
КСОИ - конечно-систолический объем, индексированный к площади поверхности тела	LF (Low Frequency) - низкочастотная составляющая спектра
КСР – конечный систолический размер ЛЖ	HF (High Frequency) - высокочастотная составляющая спектра

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Высокая смертность, сопряженная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обуславливает необходимость их своевременной профилактики – как первичной, так и вторичной, направленной уже на предотвращение прогрессирования болезни и возникновения осложнений. В этой связи важна наиболее ранняя и чувствительная диагностика структурно-функциональных изменений в сердце, возникающих в дебюте заболевания и при начальных проявлениях его прогрессирования.

В современной кардиологии широко используется понятие “серечно-сосудистый континуум”. Под этим термином понимают универсальную последовательность этапов прогрессирования сердечно-сосудистых поражений: от факторов риска (ФР) к субклиническим органным поражениям, далее – к клинически явным заболеваниям, ассоциированным клиническим состояниям, осложнениям, и, наконец, к смерти [9,139, 271,272].

Прогрессирование заболевания на этапах сердечно-сосудистого континуума сопровождается развитием структурно-функциональной перестройки сердца (ремоделированием) [272]. Ремоделирование включает в себя изменение биохимических, электрофизиологических параметров, механических, жесткостных характеристик ЛЖ в связи с патологическими состояниями [95,158,290,294]. Ключевыми проявлениями данного процесса является гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) [53,67,87,108,141,194] в различных ее вариантах (концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование) [142,227] и диастолическая дисфункция ЛЖ, которые приводят к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [111,227,282]. Jay N. Cohn (2004) введено понятие суррогатных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и ремоделирования сердца, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) обозначена как наиболее значимый из

структурных суррогатных маркеров ремоделирования [272,273]. Однако ГЛЖ не является ранним и универсальным проявлением ремоделирования, в связи с чем дебют перестройки ЛЖ остается объектом исследований. Наиболее актуально раннее выявление маркеров ремоделирования сердца при артериальной гипертензии под воздействием множественных факторов риска на различных этапах сердечно-сосудистого континуума (ССК).

В литературе имеется большое количество исследований, посвященных ремоделированию ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [10,12,34,53,60,119]. Характер ремоделирования ЛЖ изучается различными методами [7,76,218]. Эхокардиография (ЭхоКГ) - наиболее доступный из них, который позволяет выявить ГЛЖ, определить ее варианты [82,141]. Используется с успехом и трансторакальная ЭхоКГ с расчетом индексов ремоделирования [111]. Однако общепринятого методического подхода, определяющего универсальный набор исследуемых параметров и их нормативных значений, не существует, что определяет актуальность исследований в данном направлении. Большинство исследований посвящено влиянию препаратов на толщину стенки ЛЖ, его диастолическую функцию, фракцию выброса [52,112,150,182]. Однако ремоделирование – это сложный многогранный процесс, дебют которого проявляется на субклиническом уровне и может не быть очевидным при рутинном обследовании. Гипертрофия миокарда, снижение его систолической функции, диастолическая дисфункция ЛЖ – это результирующие этапы патологического процесса. В этой связи актуален поиск ранних и наиболее чувствительных маркеров ремоделирования ЛЖ.

Вегетативная нервная система (ВНС) является связующим звеном между различными воздействиями на сердце и его структурно-функциональной перестройкой [16]. Ремоделирование сердца тесно связано с его нейровегетативной регуляцией [11]. Ранее исследователи выявляли связь ГЛЖ и ее различных форм с изменением функционирования ВНС [17,73]. Нарушения variability ритма сердца (ВРС) являются косвенным

отражением вегетативной дисрегуляции при различных заболеваниях сердца [16,55]. Представляет интерес исследование взаимосвязей структурной и геометрической перестройки сердца с ВРС на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Исследования, посвященные ремоделированию сердца, зачастую имеют академический характер, не имея прикладного результата [114]. Однако, изучение процессов структурно-функциональной перестройки сердца имеет не только теоретический интерес, но весьма актуально с позиций их потенциальной обратимости [10,12,60].

С клинической точки зрения наиболее важно воздействовать на процесс ремоделирования в дебюте сердечно-сосудистого заболевания, препятствуя неблагоприятной перестройке камер сердца, нарушениям внутрисердечной гемодинамики и прогрессированию заболевания.

Современная кардиология подразумевает использование в лечении сердечно-сосудистых заболеваний средств не только с симптоматическим, но, в первую очередь, с органопротективным эффектом. Важный вопрос для клиницистов – контроль за эффективностью лекарственных препаратов. Их влияние на развитие и прогрессирование патологических изменений в сердце не может быть оценено по субъективным параметрам.

В этой связи имеет значение исследование влияния антигипертензивных и гиполипидемических средств на структурно-функциональную перестройку сердца [22,72,97,92,110,135,176,292].

Исходя из этого, представляется актуальным более детальное изучение закономерностей ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума и определение наиболее чувствительных маркеров ремоделирования, отражающих патологический процесс на каждом из этапов. Выявленные проявления дезадаптивного ремоделирования ЛЖ могли бы стать точкой приложения для последующего медикаментозного воздействия.

Представляет интерес оценка кардиопротективных возможностей современных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в отношении их влияния на чувствительные маркеры ремоделирования сердца. Это позволит в дальнейшем оптимизировать выбор препаратов и комбинаций лекарственных средств на этапах сердечно-сосудистого континуума.

Цель исследования

Разработать концепцию патогенеза структурно-функциональных изменений левого желудочка сердца при артериальной гипертензии на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума, оптимизировать раннюю диагностику ремоделирования ЛЖ сердца и обосновать выбор тактики лечения данной категории больных с точки зрения кардиопротективных возможностей медикаментозных препаратов.

Задачи исследования

1. Выяснить значения маркеров ремоделирования левого желудочка сердца в контрольной группе и установить их взаимосвязи с параметрами ВРС.
2. Изучить закономерности структурно-функциональной перестройки ЛЖ у больных АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума (изолированная АГ; АГ с дислипидемией; АГ с множественными факторами риска; АГ с ИБС; АГ с ИБС и субклинической ХСН). Выяснить вклад различных факторов риска и ассоциированных клинических состояний в структурно-функциональную перестройку ЛЖ при артериальной гипертензии.
3. Разработать подходы к ранней диагностике ремоделирования ЛЖ сердца на основе исследования прогностической ценности маркеров структурно-функциональной перестройки сердца. Выявить наиболее ранние маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ при АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

4. Разработать тактику антигипертензивной терапии блокаторами РААС больных АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума на основе исследования различий кардиопротективных эффектов иАПФ и АРА II на каждом из этапов.
5. Разработать подходы к гиполипидемической терапии пациентов с АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума на основании исследования влияния гиполипидемических средств (статинов) на ремоделирование ЛЖ сердца.
6. Обосновать тактику комбинированной терапии антигипертензивными препаратами класса блокаторов РААС (иАПФ, АРА II) и гиполипидемическими средствами (статинами) по результатам исследования влияния указанных комбинаций на характер ремоделирования ЛЖ сердца у пациентов с АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Научная новизна

Выявлены звенья патологической перестройки левого желудочка сердца при АГ на этапах сердечно-сосудистого континуума, доказано влияние факторов риска на определенные проявления и маркеры ремоделирования ЛЖ и активности вегетативной нервной системы. На основе наиболее информативных параметров структурно-функциональной перестройки сердца разработана модель, позволяющая диагностировать ремоделирование ЛЖ и классифицировать его с позиций адаптации или дезадаптации. Определены приоритеты назначения блокаторов РААС (иАПФ и АРАII) при АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума на основании особенностей их влияния на ремоделирование ЛЖ сердца. Обоснована тактика гиполипидемической терапии на основании выявленного дополнительного кардиопротективного эффекта статинов (их влияния на процессы структурно-функциональной перестройки ЛЖ); уточнены позиции

комбинаций блокаторов РААС (иАПФ и АРАП) со статинами у больных АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Положения, выносимые на защиту

1. В патогенетической цепи развития гипертонического каскада сердечно-сосудистого континуума ремоделирование сердца под влиянием факторов риска и ассоциированных клинических состояний имеет определенные закономерности: повышение миокардиального стресса (при АГ) – снижение ФВ/МС, увеличение жесткости миокарда и его гипертрофия (при АГ с ДЛП) – включение «объем-ассоциированных» механизмов компенсации (при АГ с множественными факторами риска) – сферификация и повышение ИДИР (при АГ и ИБС) – декомпенсация: снижение ФВ и диастолическая дисфункция ЛЖ на фоне изменения структурно-геометрических и функциональных характеристик ЛЖ (при АГ с ИБС и ХСН). Выявлены различия вклада факторов риска в ремоделирование ЛЖ при АГ: ДЛП преимущественно влияет на КДД и геометрические характеристики ЛЖ, увеличение значимости влияний СНС на сердце; гипергликемия ассоциирована с нарастанием миокардиального стресса и снижением ИСИР; ожирение способствует гипертрофии ЛЖ. Дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием активности СНС является одним из факторов, форсирующих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ. Сочетанное влияние факторов риска способствует формированию дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.
2. Ранняя диагностика структурно-функциональных изменений ЛЖ у больных АГ, не имеющих дисфункции сердца и его гипертрофии возможна при использовании предложенной модели ремоделирования ЛЖ. Выделены 3 варианта ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивное ремоделирование, 3 тип – дезадаптивное ремоделирование. Наиболее высокую чувствительность,

специфичность и прогностическую ценность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума имеют КДД и ИСИР.

3. Тактические подходы к лечению пациентов с АГ блокаторами РААС обусловлены в том числе возможностями их влияния на ремоделирование ЛЖ на этапах СС континуума. При изолированной АГ кардиопротективные эффекты АРА II доминируют в сравнении с иАПФ в снижении миокардиального стресса, массы миокарда, увеличения ИДИР и прироста доли лиц с адаптивным ремоделированием ЛЖ. При АГ с множественными факторами риска эффекты иАПФ и АРА II на ремоделирование ЛЖ сравнимы, но иАПФ имеют более значимое влияние на индексы массы миокарда ЛЖ, улучшение систолической функции ЛЖ (увеличение ИСИР). При АГ в сочетании с ИБС иАПФ более эффективно профилактируют развитие ГЛЖ и его сферизацию, способствуют большему снижению КДД и КДНС и адаптивному ремоделированию. При сравнимом влиянии на характер ремоделирования ЛЖ у больных АГ и ИБС с ХСН более выраженное влияние иАПФ оказывают на систолическую функцию ЛЖ (увеличение ИСИР, ФВ).
4. Гиполипидемическая терапия пациентов с АГ может быть обоснована в том числе тем, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) оказывают влияние на ремоделирование ЛЖ. Выраженность кардиопротекции различна при АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума; действие их направлено на факторы, вызывающие дезадаптивное ремоделирование ЛЖ. Блокаторы РААС в сочетании со статинами уменьшают количество лиц с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Комбинация статинов с АРА II позволяет достичь большего кардиопротективного эффекта, чем с иАПФ, при лечении изолированной АГ и АГ с ДЛП. Сочетание иАПФ со статинами имеет преимущество во влиянии на ремоделирование ЛЖ у больных АГ с множественными факторами риска, при АГ с ИБС, при АГ с ИБС и ХСН.

Практическая ценность работы

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования больных АГ с использованием методов ультразвукового, доплеровского исследования левого желудочка в сочетании с суточным мониторингом ЭКГ и АД, оценкой ВСР, позволяющих объективно оценить изменения в структурно-функциональных показателях левого желудочка, выраженность вегетативного дисбаланса и определить группы повышенного риска развития осложнений АГ (ГЛЖ, ХСН).

Разработанная модель ремоделирования ЛЖ позволит диагностировать выявленные структурно-функциональные нарушения в дебюте сердечно-сосудистых заболеваний и в цепи их прогрессирования, оценить их динамику состояния ЛЖ на фоне лечения.

Тактические подходы к назначению блокаторов РААС и статинов у больных АГ на этапах сердечно-сосудистого континуума обоснованы выявленными особенностями их кардиопротективного действия. Оптимизирован выбор комбинированной терапии статинами с иАПФ или АРА для лечения больных АГ на этапах сердечно-сосудистого континуума.

Апробация работы

Материалы работы были представлены на I съезде врачей ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2006г), XIV конгрессе «Человек и лекарство 2007» (Москва, 2007г); в виде постерных докладов на Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы» (Москва, 2009г), а также на XI Всероссийском образовательном форуме «Кардиология 2009» (Москва, 2009г). Результаты исследований докладывались на Конференции УГМА по вопросам ремоделирования сердца (Екатеринбург, 2009г), конференциях «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Номус (Екатеринбург, 2008, 2009, 2010гг). Основные положения диссертации, докладывались и обсуждались на I научно-практической

конференции «Современные технологии функциональной диагностики» (Екатеринбург, 2009г.); на конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2010г); на Областном обществе терапевтов г. Екатеринбурга (2009, 2010 г.г.), на заседаниях кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии (2008, 2010г.г.).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 12 научных статей, 30 тезисов, в том числе 12 статей и 16 тезисов - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов научных работ.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы из 300 источников (88 отечественных и 212 иностранных), 3 актов внедрения результатов исследования в клиническую практику и в учебный процесс. Текст диссертации изложен на 280 страницах машинописи и иллюстрирован 63 таблицами и 62 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сердечно-сосудистый континуум: звенья патогенетической цепи и механизмы прогрессирования структурно-функциональных нарушений

Сердечно-сосудистый континуум (ССК) представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе - от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [9, 139,272].

Позднее был предложен «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума [54,84].

Исследования показали, что ССК начинается с воздействия факторов риска, которые инициируют процессы, вызывающие повреждение тканей [9,40,160]. Патофизиологический континуум включает оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспалительные процессы и ремоделирование сосудов в дебюте и прогрессировании кардиоваскулярной болезни [139].

Нормальная эндотелиальная функция зависит в основном от баланса между NO и реактивными частицами кислорода: супероксидного радикала O_2 и пероксида водорода [154]. Оксидативный стресс происходит, когда увеличивается количество реактивных частиц кислорода и уменьшается активность NO с последующей эндотелиальной дисфункцией [262]. Этот дисбаланс является известным эффектом установленных факторов риска, таких как курение, нарушение углеводного обмена и ожирение [168]. Оксидативный стресс также способствует продукции провоспалительных

медиаторов, таких как молекулы адгезии и хемоаттрактивные белки, которые играют роль в раннем атерогенезе [222].

Через рецептор-опосредованные и не рецептор-опосредованные механизмы эндотелиальные клетки регулируют сосудистый тонус, воспаление, метаболизм липидов, рост и миграцию клеток и взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом [272]. Любое изменение нормальной эндотелиальной функции может спровоцировать патологический сосудистый ответ, такой как пролиферация гладкомышечных клеток, вазоконстрикция, воспаление или тромбоз. Например, эндотелиальная дисфункция может изменять относительную концентрацию тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа в сторону тромбоза (по средствам ингибирования фибринолитической системы).

Роль такого широко распространенного фактора риска, как дислипидемия, заключается в том, что окисленные ЛПНП инактивируют NO, что приводит к увеличению оксидативного стресса и экспрессию клеточных молекул адгезии [136, 137].

Эндотелиальная дисфункция при АГ ассоциирована с уменьшением эндотелий-зависимой вазодилатации [97,272]. В гипертензивных сосудах увеличена экспрессия матриксных белков и протеиназ и факторов роста, что ведет к структурным изменениям, таким как уменьшение просвета сосуда, увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса и утолщение меди [250]. При АГ увеличена продукция свободных радикалов и более выражен оксидативный стресс, что способствует хроническому воспалению и атерогенезу. Так, в Women's Health Study и др.эпидемиологических исследованиях уровень СРП коррелировал с риском развития АГ [297].

Различные факторы риска, такие как инсулинорезистентность и ее ассоциация с гиперинсулинемией, атерогенная дислипидемия (ДЛП), абдоминальное ожирение и АГ часто встречаются в популяции [78,1279,132,187]. Хроническое воздействие гиперинсулинемии на гладкомышечные клетки сосудов может вызвать гиперплазию интимы [225].

Перераспределение жировой ткани (переход в висцеральный жир) может быть ассоциировано с уменьшением противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин [35,78,89,175].

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках ССК предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений [9]. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно–сосудистого континуума [119].

В экспериментах *in vitro*, на животных моделях *in vivo* и в исследованиях у человека доказана роль РААС (прежде всего активации ее тканевого звена) в развитии эссенциальной и вторичных АГ, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования артерий и атеросклероза, гипертрофии левого желудочка, ишемии миокарда, ремоделирования сердца после ИМ, ХСН, диабетической и недиабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности [96,199,235].

Однако, изменения в клетках сосудов и сердца, лежащие в основе их структурно-функциональной перестройки, в клинической практике труднодиагностируемы. Патофизиологическая роль РААС прослеживается на всех этапах сердечно–сосудистого континуума, что подчеркивает значимость воздействия на нее в рамках лечения сердечно-сосудистых заболеваний на каждом их этапов их прогрессирования [9,139,272].

1.2. Ремоделирование сердца на этапах сердечно-сосудистого континуума

В рамках сердечно-сосудистого континуума ремоделирование сердца в целом рассматривается как фактор, определяющий развитие сердечной недостаточности [7,8]. Существует общепринятое представление о том, что в связи с прогрессированием заболевания сердца при развитии сердечной недостаточности увеличивается размер камер сердца, ухудшается его систолическая функция, и проявления ХСН становятся очевидными [37,45]. Несмотря на то, что для описания этого процесса используется много различных терминов, ремоделирование сердца является наиболее емким и всеобъемлющим термином, который включает в себе многие изменения, ассоциированные с прогрессированием ХСН [8].

На молекулярном уровне ремоделирование происходит по следующему сценарию: миоцит растягивается, происходит местная активация норэпинефрина, увеличивается продукция ангиотензина и эндотелина (остальные стимулирующие факторы находятся в изучении) [39]. Это стимулирует синтез поврежденных белков и гипертрофию миоцита. К тому же, повышение активности альдостерона и цитокинов может также стимулировать синтез коллагена, что ведет к фиброзу и ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса [75].

В процессе ремоделирования сердца изменяется его геометрия, оно становится менее эллиптическим и более сферичным [199,202]. Также изменяется масса ЛЖ, структура и объем, что может влиять на функцию сердца [53,67,126,141,194].

Клеточные и молекулярные изменения включают гипертрофию, некроз [115], апоптоз [100,101], фиброз [95,158,290], увеличение синтеза коллагена [294] и пролиферции фибробластов [295]. Циркулирующий или местно продуцированный ангиотензин II также предположительно играет роль в

генной экспрессии посредством активации системы вторичных мессенджеров [96].

Ремоделирование левого желудочка сердца при АГ, возникающее в ответ на повреждающую перегрузку давлением и/или объемом, включает повышение миокардиального стресса, прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полости желудочка, а также изменение его геометрических характеристик [8,14,34,84].

Изучение этих процессов и инициируемых ими патогенетических механизмов имеет принципиальное значение не только для дальнейшего прогресса кардиологии, но и для развития современных представлений о природе и механизмах кардиоваскулярной патологии.

При сочетанном воздействии АГ и множественных факторов риска, что в клинической практике встречается наиболее часто (например, при ожирении), сердце находится в условиях повышенной пред- и постнагрузки [78,132,160,226], при которых для нормализации напряжения миокарда запускаются адаптивные механизмы структурной перестройки камер сердца [79].

Одним из значимых предикторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) [46], вероятность развития которой при ожирении увеличивается, сохраняясь после введения в расчеты поправки на возраст, пол и уровень артериального давления [79].

Установлено, что в развитии ГЛЖ имеют значение не только уровень артериального давления (АД) и индекс массы тела (ИМТ), но и активация различных нейро-гуморальных механизмов (симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, инсулин, инсулиноподобные факторы роста, адипокины), при этом перечисленные факторы оказывают синергический эффект в активации процессов ремоделирования миокарда [175,162,257]. Несмотря на то, что действие АГ и ожирения на процессы ремоделирования миокарда реализуется через схожие механизмы, совместное

влияние нагрузки давлением и объемом может определять развитие некоторых геометрических особенностей сердца [129,184,249].

Кроме ГЛЖ были выявлены различные типы изменения геометрии (ремоделирование) ЛЖ [46,195], являющиеся предикторами его дисфункции [148]. Вопрос о видах ремоделирования ЛЖ при МС и механизмах, запускающих этот процесс, до настоящего времени остается не решенным. В литературе описано развитие как концентрической, так и эксцентрической его гипертрофии у лиц с ожирением и сопутствующим МС [46,79,181]. С другой стороны, в некоторых работах сообщается о более частой встречаемости концентрического ремоделирования без нарастания массы миокарда [187].

Результаты исследований ремоделирования сердца при данной патологии зачастую имеют противоречивый характер. Так, ряд исследователей считает, что при ожирении формируется эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ за счет повышенной нагрузки объемом [194], а концентрическое ремоделирование обусловлено только АГ. Другими авторами показано, что при ожирении толщина стенок увеличивается параллельно с накоплением жировой ткани, независимо от АД [181,257].

Повышение миокардиального стресса при увеличении давления в ЛЖ может временно компенсироваться дилатацией его полости или утолщением стенок [35]. При преобладании дилатации напряжение стенки ЛЖ повышается, поскольку при эксцентрической гипертрофии не происходит соответствующего утолщения стенки ЛЖ, а поэтому ремоделирование с развитием сердечной недостаточности происходит намного быстрее [8,39] и это позволяет рассматривать эксцентрическую гипертрофию как дезадаптивный процесс [8,283].

В работе Sundström J. с соавт. (2001) было показано, что наличие у 50-летних пациентов факторов риска, таких, как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия, предвещает развитие у них к 70 годам ГЛЖ [137].

Gottdiener M.D. с соавт. (1997) показали, что при АГ и ожирении наблюдается увеличение левого предсердия (ЛП), что может быть обусловлено повышением объема циркулирующей крови, а также нарушением процессов наполнения ЛЖ [165]. В Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study (2005) при оценке поражения органов мишеней у пациентов с артериальной гипертензией было выявлено более частое увеличение ЛП при наличии у них ожирения и дислипидемии [268].

Учитывая особое положение ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре ХСН, ишемическое ремоделирование продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем кардиологии, несмотря на наличие научных работ, посвященных разным аспектам этого процесса [5,12]. Наиболее часто ишемическое ремоделирование рассматривают в контексте постинфарктной структурно-функциональной перестройки камеры [123]. Изначально термином «постинфарктное ремоделирование» обозначались структурно-геометрические изменения сердечной мышцы, происходящие после ИМ в процессе адаптации к новым условиям функционирования [131]. Как правило, структурное постинфарктное ремоделирование ЛЖ ассоциируется с его дилатацией [140], изменением формы и толщины его стенок [8,172], что является ключевым моментом в патогенезе ишемической кардиомиопатии. Увеличивающийся после инфаркта миокарда (ИМ) размер ЛЖ приводит к объемной перегрузке сердца, что сопровождается развитием адаптивной тоногенной дилатации и нарастанием мышечной массы без утолщения стенки ЛЖ (эксцентрическая гипертрофия миокарда) [107,164]. Таким образом, изначально ремоделирование представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание контрактильной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца. Однако увеличение объема остаточной крови ведет к дальнейшему расширению полости ЛЖ [193,252]. Со временем компенсаторные возможности миокарда преодолевать возрастающие нагрузки

исчерпываются, и у значительной части больных тоногенная дилатация трансформируется в прогрессирующую - миогенную, приводящую к изменению геометрической формы желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок и к дальнейшему возрастанию миокардиального стресса [190]. В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда ЛЖ становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. В этой ситуации процесс ремоделирования ЛЖ приобретает характер дезадаптивного [273]. Установлено, что «пороговое» значение компенсаторного увеличения КДО ЛЖ находится в пределах $182,7 \pm 3,28$ мл, после чего дальнейшая дилатация ЛЖ становится дезадаптивной [10].

Исходя из результатов рассмотренных исследований, очевидна необходимость диагностики ремоделирования ЛЖ уже на ранних этапах «гипертонического каскада».

Ремоделирование левого желудочка – это динамический процесс, который развивается в ответ на любую «агрессию» против миокарда и влияет на насосную функцию сердца, на систолическую и диастолическую ее составляющие. Ишемическое ремоделирование ЛЖ развивается не только в ответ на потерю клеток, как случается, при инфаркте миокарда, но и на снижение функциональной активности клеток миокарда [119].

Начало 80-х годов было отмечено появлением первых публикаций, посвященных исследованию новых форм жизнеспособного миокарда: станнированию, гибернации, а также прекоиндированию миокарда [190, 200, 214]. Эти три состояния образуют три ишемических синдрома, которые выходят за рамки первичных понятий «острая ишемия» и «острый инфаркт». Частые эпизоды появления и исчезновения ишемии способствуют продлению систолической дисфункции в этих областях, что эквивалентно состоянию «оглушенного» (stunning) миокарда, описанного при окклюзии и последующем «открытии» соответствующей коронарной артерии [190]. При

«гибернации» миокарда тканевая перфузия достаточна для поддержания существования кардиомиоцитов (в том числе ионных токов), но не достаточна для их нормальной сократимости. Этот процесс приводит к постепенной гипоконтрактильности всего миокарда и прогрессированию дисфункции ЛЖ [216]. При этом активизируются процессы, способствующие поддержанию сердечного выброса и нормализации напряжения стенки. Это совершается через активацию регуляторных нейрогуморальных систем и структурно-геометрических изменений сердечной мышцы (ремоделирование ЛЖ) [8,119].

Описанный в 1986 году С. Murry и соавт. [220] феномен ишемического preconditionирования (ИП) миокарда (ischemic preconditioning) проявляется повышением устойчивости миокарда к ишемии после одного или нескольких коротких ишемических эпизодов и сохраняется в течение 1-2 часов. Экспериментальные и немногочисленные клинические исследования показали, что феномен ИП сопровождается также антиаритмическим эффектом, в частности, уменьшением количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) высоких градаций, пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков при повторных эпизодах миокардиальной ишемии.

Сравнительно недавно появился ряд научных работ, которые рассматривают процесс ремоделирования ЛЖ на ультраструктурном уровне. Оказалось, что прогрессированию ремоделирования ЛЖ и развитию ХСН способствует повреждение митохондрий кардиомиоцитов, сопровождающееся образованием активных радикалов кислорода [262]. Другим патогенным фактором ремоделирования ЛЖ считается нарушение тока ионов внутри кардиомиоцитов, а именно – прерывание внутриклеточной передачи сигналов по K^+ -каналам, выраженное снижением плотности K^+ -каналов, а также увеличение медленного компонента натриевого тока в кардиомиоцитах [216]. Имеются доказательства, что в непораженных участках миокарда ЛЖ в постинфарктном периоде наблюдается более

выраженный рост содержания коллагена I типа, сильно коррелирующий с гемодинамическим стрессом и ухудшающий эластичность миокарда, которая играет важную роль в процессе ремоделирования сердца и развития ХСН [295].

Большое значение придается взаимосвязи между сократительными элементами миокардиоцитов и внеклеточным матриксом, архитектонике миокардиоцитов, необходимой для обеспечения структурной и функциональной целостности сердца [8,158]. Развитие постинфарктной воспалительной реакции приводит к реорганизации этого симбиоза: происходит активация протеолитических ферментов – металлопротеиназ, расщепляющих молекулы внеклеточного матрикса, снижается активность их ингибирования. Усиленное образование металлопротеиназ внеклеточным матриксом и моноцитами приводит к дегенерации внеклеточного матрикса и играет не последнюю роль в постинфарктном ремоделировании ЛЖ [172].

Традиционно как синдром хронической сердечной недостаточности рассматривается комплекс функциональных расстройств, связанных с нарушением насосной функции желудочков [299]. Разграничение дисфункции желудочков на систолическую и диастолическую подчеркивает преимущественные нарушения процесса сокращения и расслабления миокарда [48]. В исследованиях последних лет предлагается рассматривать систолическую дисфункцию, выражающуюся в снижении сократимости миокарда, как следствие структурного изменения желудочков, в первую очередь их дилатации [158]. Дилатация полости является ранним ответом ЛЖ на повреждение и способствует сохранению нормального ударного объема за счет увеличения конечного диастолического объема расширенного желудочка [299].

Еще недавно снижение фракции выброса (ФВ) в первую очередь рассматривалось как нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, сопровождающееся снижением общей кинетики стенок желудочка [244].

Многочисленные экспериментальные клинические исследования поддерживают концепцию о том, что ремоделирование сердца - процесс прогрессирующий, ведущий к появлению и развитию хронической сердечной недостаточности независимо от наличия локальных нарушений сократимости миокарда [119].

Концепция, основанная на роли ремоделирования сердца в патогенезе сердечной недостаточности, рассматривает снижение фракции выброса как следствие, в том числе, увеличения объема камеры ЛЖ [119]. Признание этого факта дает возможность пересмотра подходов к классификации сердечной недостаточности на систолическую и диастолическую на базе фракции выброса. Возможно, что ремоделирование желудочка, а не его сократительная дисфункция является ключом к характеристике снижения насосной функции ЛЖ [119].

Другие исследования показали, что при ХСН, сопровождающейся увеличением объема ЛЖ, происходит снижение сократительной функции миокарда, связанной со сниженной реактивностью их β -адренорецепторов, а не с первичным нарушением сократительной функции кардиомиоцитов [299].

Необходимо подчеркнуть, что крайне важной является ранняя диагностика сердечной недостаточности [48]. Только своевременное начало лечения больных с сердечной недостаточностью может принести максимальный эффект.

В современной литературе продолжается дискуссия об адаптивном или дезадаптивном характере процесса ремоделирования сердца [48,230]. Большинство авторов указывают на компенсаторный характер ремоделирования ЛЖ в начале повреждающего действия на миокард [189]. Увеличение массы миокарда, сопровождающее утончение стенок желудочка в ответ на перегрузку давлением для нормализации увеличенного миокардиального стресса, является обязательным компенсаторным ответом

при таких заболеваниях, как хроническая системная артериальная гипертензия и стеноз аорты [46]. Необходимость в адекватном ударном объеме при недостаточности митрального или аортального клапана способствует расширению и увеличению объема желудочка [165]. Будучи изначально компенсаторным, процесс прогрессирующей гипертрофии и дилатации ЛЖ и сердца в целом имеет ряд негативных последствий, ведущих к "срыву" компенсации и сердце вступает в фазу "прогрессирующего кардиосклероза и изнашивания структур", которая характеризуется нарушением обновления структур и влечет за собой гибель клеток, развитие склероза органа [158]. Прогрессирующая гипертрофия и дилатация сердца сопровождаются дальнейшим нарушением систолической и диастолической функции желудочков, увеличением потребности миокарда в кислороде, изменением субэндокардиального кровотока, нарушениями биоэнергетики миокарда и увеличением риска возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий [300]. Не решенным остается вопрос о том, где провести грань между адаптивным и дезадаптивным ремоделированием сердца.

1.3. Методы диагностики ремоделирования сердца в клинической практике и ее значимость

В последние десятилетия активно изучаются процессы ремоделирования сердца, сопряженные с патологическими состояниями: АГ [14,34,46,128,130,132,184], ИБС и ОИМ [5,8,10,12, 38,107,140,164,172], МС [78,132,226], другими заболеваниями сердца и экстракардиальными влияниями [201], включая медикаментозные [65,251,259]. Для количественной оценки структуры и функционирования сердца используются различные методы исследований, в том числе такие дорогостоящие и трудоемкие, как компьютерная спиральная томография [7], вентрикулография с исследованием региональной сократимости ЛЖ [165], трёхмерная ультразвуковая реконструкция ЛЖ с применением регионального

анализа [205] и др. Однако, среди всех методов оценки структуры, систолической и диастолической функции сердца, лидирующим является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ – самый доступный клинической практике и обладающий достаточно высокой чувствительностью и специфичностью метод [141,142].

С помощью рутинной двухмерной эхокардиографии можно получить полноценную информацию о геометрии ЛЖ, состоянии клапанного аппарата, функции сердца и внутрисердечной гемодинамике. Однако, как и все методы, основанные на визуализации, ЭХОКГ считается достаточно субъективным методом исследования [206]. Не смотря на скепсис ряда исследователей для минимизации погрешности измерений с развитием этой методики совершенствуются и нормативные документы, рекомендации по стандартным измерениям в ЭХОКГ (ASE, 2006) [241]. Стандартизация методики важна не только с позиций академической точности и воспроизводимости результатов измерений, но и в рутинной практике врача ультразвуковой диагностики, т.к. оценка размера камер и функции сердца – это компонент любого полноценного эхокардиографического исследования. Использование индексов ремоделирования, таких как миокардиальный стресс (МС), индексы сферичности (ИС), интегральные систолический и диастолический индексы ремоделирования (ИСИР, ИДИР) предложено для описания ремоделирования сердца. Ряд исследователей при изучении ремоделирования ЛЖ сердца исследуют преимущественно гипертрофию ЛЖ (индексы ММЛЖ и ОТС [128, 215], другие – только миокардиальный стресс или ИСИР [154]. Некоторые исследователи изучают в рамках ремоделирования диастолическую функцию ЛЖ или фракцию выброса (ФВ) [79]. Используются также расчетные показатели формы ЛЖ и напряжения его стенок [38].

Суммируя многочисленные исследования по ремоделированию сердца можно заключить, что анализ показателей структурно-геометрической перестройки сердца сводится к ряду вычислений: расчет массы миокарда и ее

индексов; расчет относительной толщины стенок ЛЖ; расчет индексов сферичности; расчет миокардиального стресса в систолу и диастолу; расчет конечно-диастолического давления и напряжения стенки; расчет индексов ремоделирования (в систолу и диастолу); расчет функциональных характеристик.

Ниже приводится описание каждого параметра по данным литературы и его клиническая значимость.

Расчет ММЛЖ в настоящее время имеет не только академический интерес (используется в эпидемиологических исследованиях для оценки изменений при применении медикаментов [234], в современных аппаратах для ультразвуковой диагностики ее расчет производится автоматически. Все алгоритмы по определению ММЛЖ основанные на использовании М-режима двумерного (или трехмерного) скана, базируются на вычитании объема полости ЛЖ из объема миокарда, ограниченного эпикардом. Полученная разница в последующем преобразовывается в ММЛЖ путем умножения на плотность миокарда (индекс). На основании математических преобразований данных ЭхоКГ с последующим сравнением с ММ ЛЖ, измеренной при аутопсии у 55 пациентов (Devereux RB, 1986) была предложена формула расчета ММЛЖ:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * (1,04[(\text{КДР} + \text{ТЗ ЛЖд} + \text{МЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6, \text{ г.}$$

Эта формула приемлема для оценки массы миокарда. Однако, наиболее часто цитируемой при описании методов в научных статьях является формула Penn Convention (предложена R.V. Devereux и N. Reichek, 1977):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗ ЛЖд} + \text{МЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6 \text{ г.}$$

Поскольку расчет ММЛЖ не учитывает веса и роста пациентов, предлагаются различные способы индексации ММЛЖ (Gosse P., 1999):

- 1) к ППТ: ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ (г/м²) – может использоваться у пациентов без избыточного веса и ожирения, т.к. занижает процент выявляемости гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у данной категории лиц.
- 2) к росту: ИИМЛЖ / рост (г/м)

3) к росту, возведенному в степень 2,7: $\text{ИММЛЖ}/\text{рост}^{2,7}$ ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$) – рекомендуется использовать у пациентов с избыточным весом и ожирением [120].

Расчет относительной толщины стенки ЛЖ согласно рекомендациям ASE (R.M.Lang, 2006) [241], проводится по формуле:

$$\text{ОТС} = (2 * \text{ТЗС ЛЖд}) / \text{КДР}.$$

В российских исследованиях данная формула чаще используется в виде:

$$\text{ОТС} = (\text{ТЗС ЛЖд} + \text{МЖПд}) / \text{КДР} [65].$$

Логично предположить, что расчет ОТС по второй формуле является более правомерным для описания относительной толщины *стенок* ЛЖ, т.к. он учитывает толщину и ЗС ЛЖ, и МЖП, которые, по сути являются одной стенкой ЛЖ.

За нормальное значение ОТС принято 0,45, однако в рекомендациях ASE 2006 г. [241] его пограничным значением является 0,42.

В настоящее время существует несколько подходов к выделению различных типов ремоделирования левого желудочка. Наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования левого желудочка при сердечно-сосудистых заболеваниях является классификация A. Ganau (1992) [227], которая основана на определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ. В зависимости от уровня ИММЛЖ и ОТС выделяют четыре различных типа геометрической адаптации левого желудочка к АГ [227]. Согласно критериям, рекомендованным Европейским обществом кардиологов (2006), она модифицирована [241]:

- нормальная геометрия (НГ): ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ менее $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин, $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин;
- концентрическая гипертрофия (КГ): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ более $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин, $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин;
- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ): ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ более $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин, $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин;

- концентрическое ремоделирование (КР): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м² у женщин 115 г/м² у мужчин.

Данная классификация нашла применение в научных исследованиях для описания характера ремоделирования при самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваниях и экстракардиальных патологиях [46,184,234]. Она нашла применение и в клинической практике. Показано, что тип ремоделирования левого желудочка при АГ ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [184,215,234]. Наименее благоприятной в плане прогноза является концентрическая ГЛЖ - вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет при ее наличии составляет 30%; далее следует эксцентрическая ГЛЖ - 25%; концентрическое ремоделирование - 25%; нормальный тип геометрии - 9% [67,227,234]. Некоторые авторы связывают это с тем, что наибольшая масса левого желудочка наблюдается при концентрической ГЛЖ, следовательно, неблагоприятный прогноз обусловлен увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [194]. В развитии типа ремоделирования левых камер сердца основную роль играет вид гемодинамической перегрузки. Так, при перегрузке давлением, связанной с чрезмерной вазоконстрикцией, возникает утолщение миокарда без увеличения размеров полости левого желудочка. В отличие от этого, при перегрузке объемом (при увеличении преднагрузки) возникает дилатация левого желудочка без явного увеличения толщины его стенок [165]. Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ тесно связаны с патофизиологией сердца и кровообращения. Пациенты с концентрической гипертрофией характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и небольшим увеличением сердечного индекса [184]. Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень систолического миокардиального стресса и повышение общего

периферического сосудистого сопротивления. Вместе с тем они отличаются сниженным ударным и сердечным индексами [197]. Пациенты с эксцентрической гипертрофией ЛЖ характеризуются высоким сердечным индексом, нормальными значениями общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением полости левого желудочка, конечного систолического миокардиального стресса, указывающими на неадекватность гипертрофии ЛЖ (Cuspidi C., Massa G., Michev I. et al,2002). Выделение типов ремоделирования имеет важное практическое значение, так как во многом определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента [24,46,227].

Однако, выше уже упоминалось о том, что гипертрофия ЛЖ не является ранним проявлением ремоделирования сердца. Для ряда заболеваний ГЛЖ вообще не является характерной. Повышение миокардиального стресса, предшествующее развитию ГЛЖ, не может быть учтено при использовании указанной классификации [227,230]. Она также не позволяет описать форму полости ЛЖ, не отражает жесткостных свойств и конечно-диастолического давления в ЛЖ.

Ремоделирование сердца согласно определению M. Pfeffer [230] в модификации Ю. Н. Беленкова [8] – это структурно–геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции. На основании указанного определения авторами предложена иная характеристика функции, дисфункции, адаптивного и дезадаптивного ремоделирования сердца:

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии)

1. Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение в I стадии).

2. Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $> 5,5$ см (индекс конечного диастолического размера (ИКДР) ЛЖ $> 3,3$ см/м²).
3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки)+ТЗСЛЖ (толщина стенки ЛЖ): $2 > 1,3$ см и / или ТЗСЖ $> 1,2$ см и / или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) (Е / А $< 1,0$).
4. При этом относительная толщина стенок ЛЖ ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР не отличается от нормы и составляет $\geq 0,45$.
5. Индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) не отличается от нормы $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II А стадии)

1. Симптомы (см. соответствующее определение во II А стадии).
2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) $> 0,70$ и / или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП+ТЗСЛЖ / КДР ЛЖ) $> 0,30$ и $< 0,45$.
3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип спектра ТМДП $\geq 1,1$ и $\leq 2,0$.

Деадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II Б стадии)

1. Симптомы (см. соответствующее определение во II Б стадии).
2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) $> 0,80$ и / или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП++ТЗСЛЖ / КДР ЛЖ) $\leq 0,30$.
3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП $> 2,0$.

Указанная классификация имеет многокомпонентный характер и за счет этого трудоемка в рутинной практике. Ограничением ее применения является также невозможность использования при АГ и ИБС без нарушения систолической и диастолической функции.

Таким образом, актуален поиск модели для ранней диагностики ремоделирования сердца.

Расчет индексов сферичности левого желудочка. Впервые расчет индексов сферичности ЛЖ (ИС ЛЖ) был произведен Mitchel G. (1992) на группе пациентов (53 человека), переносивших передний ИМ. Расчет ИС ЛЖ производился на основании левой венстрикулографии и представлял собой результат деления ангиографического объема ЛЖ на объем сферы с тем же диаметром [131]. Для расчета на основании двумерной ЭХОКГ формула ИС ЛЖ выглядит как:

$$\text{ИС}_c = \text{КСР} / h \text{ ЛЖ}_c, \text{ ИС}_d = \text{КДР} / h \text{ ЛЖ}_d,$$

где h ЛЖ – высота ЛЖ в систолу и диастолу, соответственно. Увеличение значений ИС ЛЖ свидетельствует об изменении геометрии полости левого желудочка - переходе физиологической эллипсоидной формы в гемодинамически невыгодную сферическую и, как следствие, - повышение давления в ней. Увеличение данного показателя является ранним признаком структурно-функциональной перестройки левого желудочка. Следует отметить, что формирование сферической модели левого желудочка является не только ранним признаком повреждения сердца, но и пусковым моментом для развития ХСН (И.Ф. Гришина, 2002, Т.Ф. Перетолчина 2005, Г.Б. Колотова, 2007) [43,51,59].

Расчет миокардиального стресса. Изучение миокардиального стресса начиналось в 70х гг. Grossman W. et al. (1975). Для выявления потенциальной роли гемодинамических факторов в развитии разных типов гипертрофии ЛЖ у 30и пациентов (с объемной перегрузкой, с перегрузкой давлением и без

сердечно-сосудистых заболеваний) по результатам катетеризации сердца проводилось изучение миокардиального (меридионального) стресса (МС). Формула для расчета МС была основана на расчете давления в камере ЛЖ, толщины стенки, внутреннего и наружного радиусов [165]. Миокардиальный стресс был определен авторами, как функция размера и конфигурации камеры, толщины стенки ЛЖ и внутрижелудочкового давления. Было показано, что у пациентов с объемной перегрузкой (аортальная, митральная регургитация, дефект межжелудочковой перегородки) систолический МС (МСс) не отличался существенно от группы контроля, тогда как диастолический МС (МСд) был существенно выше, чем в контрольной группе. Исследователи предположили, что развитие высокого систолического напряжения мышечных волокон результирует в их утолщение, необходимое для нормализации повышенного МСс (силы на единицу поперечного сечения). А увеличения напряжения мышечного волокна в покое (во время диастолы) результирует в увеличение его длины, что улучшает эффективность работы камеры, но не может нормализовать повышенный МСд. Для расчета на основании двумерной трансторакальной ЭХОКГ формула МС была преобразована (Беленков Ю.Н., 1996), и рассчитывается как:

$$МС_c = 0,334 * А_{Д_c} * КСР / ТЗС ЛЖ_c * (1 + (ТЗ ЛЖ_c / КСР)),$$

$$МС_d = 0,334 * А_{Д_d} * КДР / ТЗС ЛЖ_d * (1 + (ТЗ ЛЖ_d / КДР)) \text{ в } г/см^2 \quad \text{или}$$

$$МС_c = А_{Д_c} * КСР / 4 * ТЗС ЛЖ_c * (1 + ТЗС ЛЖ_c / КСР ЛЖ),$$

$$МС_d = А_{Д_d} * КДР / 4 * ТЗС ЛЖ_d * (1 + ТЗС ЛЖ_d / КДР ЛЖ) \text{ в } дин/см^2.$$

Таким образом, миокардиальный стресс ЛЖ характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением нагрузки на стенку желудочка в систолу и диастолу.

Данные уравнения рассматривают сердце как двухплоскостной эллипс, однако сердце, по сути, испытывает «стресс» в трех плоскостях, что требует расчета радиального, меридионального и циркуферентного (периферического, *circumferencial*) МС. Не все из этих параметров могут быть рассчитаны напрямую в интактном сердце. В основном в уравнениях для расчета МС пользуются сферической или эллипсоидной моделью сердца. Huisman R.M. (1980) в своих исследованиях по изучению МСс и МСд использовали 9 теоретических моделей при разных патологических состояниях и выявил некоторые значительные несоответствия между моделями. Однако, условные различия оставались одинаково постоянными независимо от заболевания. На четырех моделях, в которых стресс рассчитывался с использованием толщины стенки ЛЖ меридиональный и циркуферентный стресс различались количественно и качественно. Yin (1981) сделал заключение о том, что без экспериментального подтверждения самые точные расчеты остаются неразрешенными и использование в большинстве клинических исследованиях меридионального стресса является достаточным [299].

Расчет индексов ремоделирования ЛЖ. В качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, предложен интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [8,38,60]: $ИСИР = ФВ/ИСд$. В работе De Castro S. (2007г) было показано изменение ИСИР, рассчитанного на основании 3D-ЭХОКГ при различных патологических состояниях (здоровые, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия) [205]. Исследователи показали, что данный индекс может эффективно и просто использоваться для оценки адаптации ЛЖ при патологии и физиологических условиях. Следует отметить, что вышеуказанный показатель является более диагностически точным в плане оценки нарушения систолической функции левого желудочка, чем менее чувствительные общепринятые показатели оценки

систолической функции левого желудочка (ФВ, ФС, УО, МО). Васюк Ю.А. и соавт (2003г) также предложили оценивать диастолический индекс ремоделирования как:

$$\text{ИДИР} = \text{DT E} / \text{ИС ЛЖд.}$$

Данный показатель предложен авторами в качестве параметра, отражающего взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии [38]. Этот показатель более точно отражает выраженность нарушений релаксации ЛЖ, поскольку особенности наполнения ЛЖ в раннюю диастолу (время замедления раннего наполнения, DT E) сопоставляются с выраженностью его структурно-геометрической перестройки. Для ИДИР было показано увеличение при концентрической гипертрофии и концентрическом ремоделировании и снижение при эксцентрической гипертрофии. Таким образом, ИДИР может использоваться для комплексной количественной оценки диастолической функции ЛЖ с учетом его геометрии.

Расчет конечно-диастолического давления и напряжения стенки. В исследовании Stock T. (1989) одномоментно с катетеризацией сердца проводилось исследование диастолических свойств сердца с использованием импульсной доплерографии [270]. При этом была установлена высокая корреляция между исследованным инвазивно конечно-диастолическим давлением (КДД) и КДД, рассчитанным по формуле:

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \times (\text{V}_A \cdot \text{ET}_A) / (\text{V}_E \cdot \text{ET}_E), \text{ мм. рт.ст.}$$

КДД – это нелинейный параметр, который определяет пассивные физические свойства камеры в условиях релаксированного миокарда (Burkhoff D., 2005). Высокоточные измерения конечно-диастолического давления и объема должны служить основой для теоретических моделей оценки напряжения стенки ЛЖ. Работы Janz et al. (1980) и Mirsky (1984) по

изучению конечно-диастолического давления и напряжения ЛЖ продемонстрировали, что жесткость миокарда не зависит от использованной при расчетах геометрической модели (сферической или эллипсоидной). В физиологии и кардиологии используются два основных определения жесткости: по Langrangian и натуральной жесткости (ξ_N). Первое наиболее часто используется для исследования жесткости металлов, где имеют место малые деформации. Тогда как второе, рассчитываемое как $\xi_N = \ln(L/L_0)$, где L – длина «растянутого» волокна, а L_0 – длина при нулевом стрессе (трансмуральное желудочковое давление равно 0 мм рт.ст.), используется в кардиологии. Расчетная ξ_N более приемлема для моделей с большими деформациями, наблюдаемыми, например, в сердечной мышце и других живых тканях. Конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС, дин/см²) рассчитывается по уравнению Лапласа (Шмидт Р., 1986) [78]. Соответственно формуле Лапласа $P=T/R$, где P – давление, развиваемое при данной степени напряжения стенок цилиндра (T), обратно пропорционально радиусу цилиндра (R). Напряжение миокарда, необходимое для поддержания данного уровня внутрижелудочкового давления, уменьшается при уменьшении радиуса камер. Иными словами, этот фактор в какой-то мере компенсирует потери энергии на преодоление вязкости миокарда и натяжения волокон. С другой стороны, в случае, если диастолический объем возрастает, необходимо большее напряжение волокон, чтобы достичь такого же уровня внутрижелудочкового давления.

$$\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ}_d, \text{ дин/см}^2.$$

В исследовании Park Т. (2006) была выявлена взаимосвязь между КДНС и интерстициальным фиброзом, оцениваемым количественно по гистологическим препаратам сердец собак. Таким образом, расчетный КДНС может считаться надежным неинвазивным параметром, который может быть использован для оценки жесткости камеры ЛЖ [158].

Расчетные функциональные характеристики. Кузнецовым Г.Э. (2002

г) предложены расчетные показатели, которые характеризуют сократительную функцию ЛЖ с позиций его геометрии (ФВ/МСс, ФВ/МСд) и отражают степень участия дилатации полости ЛЖ в компенсации его функции (МСс/КСОИ, МСд/КДОИ) [38]. Авторами было показано использование показателя МС/КСОИ для косвенной оценки диастолической функции ЛЖ, когда применение доплер-ЭхоКГ невозможно, например, при мерцательной аритмии. Для показателя ФВ/МС была выявлена тесная корреляционная связь с ФК ХСН.

Все описанные параметры являются информативными и применяются в научно-исследовательских и практических целях при изучении ремоделирования сердца. Актуален поиск наиболее чувствительных и специфичных маркеров ремоделирования сердца и выяснение их диагностических возможностей в клинической практике.

1.4. *Вариабельность сердечного ритма как маркер активности вегетативной нервной системы: взаимосвязи со структурно-геометрическими характеристиками сердца*

Функционирование сердечно-сосудистой системы – сложный многогранный процесс, представляющий собой сопряжение электрофизиологических, механических, гемодинамических процессов, каждый из которых тесно взаимосвязан с остальными.

Вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в функционировании всего организма и сердечно – сосудистой системы (ССС), в частности. Одним из современных методов оценки состояния вегетативной регуляции ССС является анализ variability ритма сердца (ВРС) [33,229]. Множество работ посвящены роли негативного влияния дисфункции ВНС на процессы структурно-функциональной перестройки сердца при различных сердечно–сосудистых заболеваниях [50,62,68,81].

Исследования свидетельствуют о наличии ассоциации снижения ВРС с развитием АГ [33]. В ряде исследований показано, что АГ характеризуется возрастанием низкочастотных (преимущественно симпатических) влияний на сердечный ритм [41]. Другие авторы отмечают у больных АГ снижение высокочастотного (вагусного) компонента спектра, свидетельствующего об уменьшении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [55]. Во Фремингемском исследовании наиболее прогностически значимым в плане развития АГ был низкочастотный параметр спектра, но только у мужчин [234]. Обнаружены различия характеристик ВРС при I и II стадиях гипертонической болезни (ГБ), что может служить неспецифическим дифференциально-диагностическим маркером функциональных нарушений сосудистого тонуса и процессов кардиоваскулярного ремоделирования [50,177].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что по мере увеличения степени АГ снижается общая ВРС [62,68,81]. Однако, по данным Н.Г. Потешкиной и соавт. [16], на временные показатели ВРС оказывает влияние не степень АГ, а наличие у больных высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Обнаружено существенное снижение ВРС в группе пациентов с выраженной, преимущественно ночной, АГ и высокой степенью риска [55]. Изучение корреляционных связей временных показателей ВРС и уровня АД показало более низкую вариабельность ритма сердца у лиц с высокими цифрами диастолического АД [69]. В то же время, по данным В.М. Михайлова [47], примерно у каждого четвертого больного наблюдается несоответствие между степенью тяжести АГ и показателями спектральной мощности ВРС.

Структурно-геометрическая перестройка сердца тесно связана с ВРС [49]. По данным Фремингемского исследования, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) выявляется в зависимости от тяжести и продолжительности заболевания у 20-90% больных с артериальной гипертензией и является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [69]. Важнейшим нейрогуморальным механизмом «гипертонической реконструкции» сердца является повышение симпатической активности [83, 184,198]. Экспериментальными работами установлено, что активация СНС приводит к развитию гипертрофии кардиомиоцитов и нарушению их функционального состояния [81]. Установлена достоверная связь увеличения ИММЛЖ с симпатической активацией [83,258]. Увеличение симпатовагального дисбаланса у больных эссенциальной АГ пропорционально степени увеличения массы миокарда левого желудочка [36]. Показано, что формирующаяся при АГ ГЛЖ сопровождается прогрессирующим угнетением ВРС [50]. Концентрический тип ГЛЖ ассоциируется со значимым снижением параметров ВРС по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов с эксцентрическим типом

[55]. По данным Терентьева В.П. и соавт. [73], отличительной особенностью функционирования симпатoadреналовой системы у больных ГБ с ГЛЖ является совершенно разный тип ее активации в зависимости от варианта ремоделирования левого желудочка сердца. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена в виде увеличения суточной экскреции норадреналина, при концентрической ГЛЖ происходила активация гормонального звена в виде увеличения суточной экскреции адреналина. Однако, по данным А.О. Конради и соавт. [34], показатели ВРС, характеризующие симпатический компонент спектра, в покое не различались у больных с разными типами ГЛЖ (концентрическая, эксцентрическая) и у больных без гипертрофии. При проведении корреляционного анализа у больных без ГЛЖ увеличение толщины стенок левого желудочка ассоциировалось с симпатической активацией, подобной закономерности у больных с ГЛЖ не выявлено. Установлено, что регрессия ГЛЖ в ходе антигипертензивной терапии приводит к восстановлению нормальных циркадных соотношений автономной регуляции сердечного ритма [35].

Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что у больных ГБ наиболее сильную взаимосвязь показатели ВРС демонстрировали с систолической функцией левого желудочка, связь с диастолической функцией была менее значимой [217]. Тем не менее, в ряде исследований показано, что ухудшение диастолической функции при АГ сопровождается снижением ВРС [86,212].

Следовательно, вариабельность ритма сердца патогенетически взаимосвязана как со структурным, так и с функциональным состоянием миокарда левого желудочка.

Принимая во внимание перечисленные дискуссионные вопросы значения вегетативной дисрегуляции [88], актуально установить взаимосвязь между ранними маркерами ремоделирования сердца и параметрами ВРС.

Под влиянием активации СНС изменяется обмен норадреналина в периферических окончаниях СНС, приводя к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии [258]. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов, почек ведет к повышению АД.

Повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре, являющейся главным потребителем глюкозы в организме, вызывает уменьшение капиллярной сети мышц и количества медленно сокращающихся мышечных волокон, определяющих уровень чувствительности организма к инсулину и инсулинорезистентности [79].

Увеличение выделения норадреналина в симпатических окончаниях жировой ткани стимулирует процессы липолиза в адипоцитах, что ведет к увеличению концентраций жирных кислот в плазме крови. В результате этого повышаются синтез триглицеридов в печени и их концентрация в крови. Повышение концентрации свободных жирных кислот в крови препятствует поглощению глюкозы мышечными клетками и таким образом способствует еще большему нарастанию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [120].

По мнению Hartikainen J. (1996), ишемия миокарда вызывает нарушение образования и проведения импульсов медиаторами в зоне поражения, повышение активности как эфферентного, так и афферентного звеньев вегетативной нервной системы.

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии достоверной связи между состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин, в том числе и внезапной смерти, у больных с ХСН [86,209]. Доказана зависимость частоты возникновения опасных для жизни аритмий от повышения активности симпатического или угнетения парасимпатического звеньев нервной системы, что стимулировало разработку новых методов оценки состояния вегетативной регуляции, среди

которых особое внимание уделяется изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) [32,55,68,169,171,209,214].

1.5. Влияние блокаторов РААС на структурно-функциональную перестройку сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях

Одним из механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний – от факторов риска до развития фатальных осложнений – является нарастание активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [276]. Хроническая гиперактивация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного эффекторного пептида – ангиотензина II. К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках. Повреждающее воздействие ангиотензина II на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последующим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Результаты выполненных экспериментальных и клинических исследований позволяют считать повышение уровня ангиотензина II независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [90, 126].

Эффекты ангиотензина II и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. Ангиотензин II воздействует главным образом на рецепторы 1 и 2-го типов (AT₁ и AT₂). Большинство функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках, связанных с активацией РААС, обусловлено воздействием ангиотензина II на AT₁-рецепторы [139].

Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза ангиотензина II, либо блокадой АТ₁-рецепторов. В клинических условиях для решения этой задачи применяют соответственно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты АТ₁-рецепторов (АРА). Каждый из этих способов воздействия на РААС имеет свои достоинства и недостатки.

Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60–х годах XX века, а первый непептидный иАПФ каптоприл был синтезирован в 1975 г. К настоящему моменту иАПФ являются важнейшим классом препаратов, применяющихся в кардиологии, и входят в группу так называемых лекарств, спасающих жизнь (life-saving drugs) в связи с доказанной способностью улучшать прогноз при целом ряде сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [221].

Мета-анализы рандомизированных клинических исследования (РКИ), в которых изучались возможности различных классов антигипертензивных препаратов вызывать регресс ГЛЖ, также выявили преимущества иАПФ над другими препаратами [126,280].

Способность иАПФ тормозить развитие атеросклероза была продемонстрирована на животных [232]. Однако исследования у человека дали противоречивые результаты [245,260]. Среди всех иАПФ, тестирувавшихся на возможность торможения атерогенеза *in vivo*, наибольшая доказательная база накоплена для рамиприла и периндоприла. Одним из наиболее изученных по широкому спектру показаний иАПФ является рамиприл (Тритаце®). Препарат характеризуется высокой липофильностью (превосходит эналаприл практически в 20 раз), тканевой специфичностью (превосходит эналаприл в 3–10 раз в зависимости от ткани), длительным путем полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки. Особенно важно отметить, что доказательная база по применению рамиприла при ССЗ, основанная на результатах РКИ с жестким конечными точками, на сегодняшний день наибольшая среди всех иАПФ [276,280].

Несмотря на то, что ремоделирование может продолжаться медленно и прогрессировать на протяжении длительного времени, раннее медикаментозное вмешательство с помощью ингибиторов АПФ может благоприятно влиять на процесс ремоделирования и исходы. Применение ингибиторов АПФ в полной мере удовлетворяет задачам, стоящим перед лечением больных сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией. У данной группы пациентов ингибиторы АПФ замедляют появление клинических симптомов заболевания или предотвращают ухудшение клинического течения сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ уменьшают симптомы заболевания при сердечной недостаточности умеренной и тяжелой степени. При терапии ингибиторами АПФ уменьшается количество повторных госпитализаций больных, вызванных различными причинами, при том наибольший эффект отмечается в отношении госпитализаций связанных с сердечной недостаточностью. В рамках испытания *HOPE* [208] проводилось подисследование *SECURE* [151], в котором у 753 пациентов оценивалась способность рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза. На фоне применения высокой дозы рамиприла (10 мг/сут.) отмечено замедление на 37% по сравнению с плацебо прогрессирования атеросклероза в сонной артерии, оценивавшееся по увеличению толщины комплекса интима/медиа (КИМ). В группе низкой дозы рамиприла (2,5 мг/сут.) толщина КИМ тоже оказалась меньше, чем в группе плацебо, однако различия не были достоверными. Таким образом, антиатерогенный эффект рамиприла можно считать доказанным, но его следует рассматривать как дозозависимый [261].

Таким образом, имеющиеся результаты РКИ с участием рамиприла показывают, что препарат обеспечивает положительное влияние на конечные точки, в том числе общую смертность, при различных ССЗ [275,280]. По сути дела, это дает возможность обеспечивать органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого (включая гипертонический каскад) континуума, начиная от воздействия факторов риска (прежде всего АГ и СД) и заканчивая терминальными органами поражениями (ХСН).

Исследование PREAMI (Perindopril Remodeling in Elderly with AMI) [266] включило 1252 больных 65 лет и старше, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не ниже 40%, после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ). Все участники получали периндоприла эрбумин (по 2 мг в первый день, по 4 мг/сут в первый месяц, и затем по 8 мг/сут) либо плацебо. Оказалось, что первичная конечная точка (смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ремоделирование ЛЖ) регистрировалась у 35% участников из группы периндоприла, и у 57% больных из группы плацебо: снижение относительного риска на 62% на фоне активной терапии ($p < 0,001$). Это снижение было обусловлено влиянием периндоприла на ремоделирование ЛЖ. Так, среднее увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ составляло 0.7 мл на фоне приема периндоприла, и 4.0 мл при приеме плацебо ($p < 0,001$). Авторы подчеркивают, что влияние периндоприла на ремоделирование не зависело от приема бета-блокаторов (71% при рандомизации) [281].

При ИБС за счет снижения активности ангиотензина-II на рецепторы сосудов и увеличения содержания брадикинина, оказывающего сосудорасширяющее действие, иАПФ приводят к снижению ОПСС. Обладая антиадренергическим действием, оказывают антиишемический эффект на миокард [90]. Примером тому служит рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) [150], в котором изучалась способность иАПФ – периндоприла - уменьшать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту ИМ и остановки сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС, не имеющих сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипертензии. В исследовании использовался длительно действующий иАПФ периндоприл, так как помимо гипотензивного, он обладает подтвержденным противоишемическим и антиатерогенным действием, а также влияет на процесс ремоделирования миокарда [150].

В отличие от результатов исследования HOPE [265], в которое включались больные с высоким риском осложнений, в исследовании EUROPA [150] доказана вероятность улучшения прогноза у больных ИБС с относительно низким риском осложнений. Под влиянием периндоприла исход болезни улучшился во всех возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенного в прошлом ИМ. Применение периндоприла привело к снижению риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда на 23,9% ($p < 0,001$) и риска развития хронической сердечной недостаточности на 39,2% ($p = 0,002$). Необходимо подчеркнуть, что в исследование включали пациентов без клинических проявлений сердечной недостаточности. За время наблюдения только у 63 (1,0%) больных появились клинические признаки сердечной недостаточности. При этом риск общей смертности уменьшился на 11%, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 39%. Полученные результаты убедительно доказывают, что для профилактики развития сердечной недостаточности у больных со стабильной ИБС без признаков левожелудочковой дисфункции необходимо назначать периндоприл. По мнению авторов исследования, снижение рисков, отмеченное при лечении периндоприлом, не всегда связано с его антигипертензивным действием.

Известно, что АПФ контролирует образование всего лишь 15–20% ангиотензина II. Остальное количество этого нейрогормона образуется под действием химазы, катепсина, тонина и ряда других ферментов. Альтернативное, независимое от АПФ образование ангиотензина II происходит главным образом в тканях. В связи с этим при лечении иАПФ снижение активности ангиотензина II в крови не исключает отсутствия выраженных изменений его содержания в тканях. Именно активность тканевого ангиотензина II определяет степень его повреждающего действия на органы-мишени. АРА блокируют AT_1 -рецепторы и тем самым ослабляют эффекты ангиотензина II вне зависимости от путей его образования. В

условиях блокады АТ₁-рецепторов эффекторные пептиды РААС вызывают дополнительную стимуляцию других видов АТ-рецепторов. Некоторые эффекты стимуляции АТ₂-рецепторов противоположны эффектам стимуляции АТ₁-рецепторов. Так, воздействие ангиотензина II на АТ₂-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток [103].

Преимущество АРАП перед иАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и более селективную блокаду РААС [103]. Кроме того, АРА способствуют реализации защитных эффектов ангиотензина II за счет усиления его воздействия на АТ₂-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты иАПФ – сухой кашель и ангионевротический отек [112].

Показания к применению иАПФ и АРАП идентичны. Оба класса лекарственных препаратов обеспечивают снижение артериального давления у больных с АГ, замедление прогрессирования ХСН и защиту органов-мишеней. В связи с этим у врача нередко возникает проблема выбора [121]. Какому классу лекарственных препаратов, подавляющих активность РААС, следует отдавать предпочтение в той или иной клинической ситуации? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня не существует. В практике иАПФ применяются значительно чаще, чем АРАП, так как препараты этого класса более подробно изучены, более знакомы врачам и более доступны пациентам. Основанием для применения АРАП, как правило, становится лишь индивидуальная непереносимость иАПФ. Между тем анализ информации о влиянии препаратов этих классов на течение сердечно-сосудистых заболеваний позволяет более четко определить клинические задачи, для решения которых предпочтительно применение АРАП [275].

Сопоставление результатов лечения больных АГ эналаприлом и кандесартаном, проведенное в рамках исследования САТСН, не выявило различий между ними по выраженности прямых клинических эффектов [121]. Препараты вызывали одинаковое, статистически значимое снижение систолического и диастолического АД, а также уменьшение массы миокарда левого желудочка [112,121]. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании Himmelman и соавт. было показано, что лечение больных с мягкой и умеренной АГ кандесартаном в дозе 16 мг/сут через 4–8 нед обеспечивает достоверно более выраженное снижение АД, чем терапия эналаприлом в дозе 20 мг/сут [277]. На 8-й неделе лечения, по данным суточного мониторирования АД, через 24 и 36 ч после приема препарата у больных, лечившихся кандесартаном, систолическое и диастолическое АД было достоверно ниже, чем у больных, принимавших эналаприл [121]. Близкие результаты были получены Malmqvist и соавт., которые показали, что у женщин с умеренной АГ терапия кандесартаном в дозе 8–16 мг/сут в течение 12 нед приводит к достоверно более выраженному снижению АД, чем терапия эналаприлом в дозе 10–20 мг/сут [210]. В то же время, по данным исследования CALM, в которое включали больных сахарным диабетом (СД) типа 2 с АГ, 12-недельная монотерапия кандесартаном в дозе 16 мг/сут или лизиноприлом в дозе 20 мг/сут сопровождалась одинаковым снижением АД [210].

Метаанализ результатов исследований антигипертензивного эффекта различных АРА (лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана) показал, что на фоне постоянной терапии через 24 ч после приема препарата наибольшее снижение АД отмечается у больных, получающих кандесартан. Сравнительная оценка выраженности гипотензивного эффекта выявила достоверную разницу между кандесартаном и валсартаном [288]. В исследовании CARLOS сравнивался гипотензивный эффект комбинаций кандесартана с гидрохлортиазидом (16 и 12,5 мг соответственно) и лозартана с гидрохлортиазидом (50 и 12,5 мг соответственно) у больных АГ через 24 ч и 48 ч после приема препаратов на фоне предшествующих 6 нед терапии этими

комбинациями. У больных, принимавших кандесартан, снижение АД было достоверно более выраженным, чем у больных, принимавших лозартан [188].

Цель исследования ELITE II заключалась в сопоставлении результатов лечения больных пожилого возраста, страдающих ХСН II–IV функционального класса, лозартаном и каптоприлом [231]. Частота смерти от всех причин, а также внезапной смерти с успешной реанимацией у больных сравниваемых групп была одинаковой. При анализе выживаемости в подгруппах отмечено недостоверное преимущество каптоприла, которое достигало уровня статистической значимости у больных, получавших β -адреноблокаторы и спиронолактон, а также в подгруппе пациентов с фракцией выброса левого желудочка более 32%. Преимущество лозартана заключалось в меньшей частоте побочных эффектов [231]. По данным исследования OPTIMAAL, лечение каптоприлом и лозартаном одинаково влияет на риск смерти больных с ХСН вследствие перенесенного инфаркта миокарда [131]. В исследовании VALIANT было показано, что каптоприл и валсартан не различаются по влиянию на прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный ХСН [296]. Результаты исследования RESOLVD показали, что у больных с ХСН эналаприл и кандесартан в равной степени замедляют процесс патологического ремоделирования левого желудочка, снижают уровень мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в крови [122].

В целом выполненные к настоящему времени сравнительные исследования не выявили существенных различий клинической эффективности АРА и иАПФ. Препараты обоих классов могут с равным успехом применяться для улучшения прогноза больных с ХСН и контроля АД у пациентов с АГ. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что во всех сравнительных исследованиях отмечена большая безопасность АРА, которые реже, чем иАПФ, вызывали появление побочных эффектов, служивших основанием для отмены терапии. Наиболее распространенный побочный эффект применения иАПФ – кашель – у женщин регистрировался чаще, чем у мужчин.

Известно, что гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а ее обратное развитие позволяет улучшить прогноз больных АГ [46,53,126,234]. Стабильное снижение АД, безусловно, является важным условием уменьшения массы миокарда левого желудочка [251]. Вместе с тем нельзя не учитывать, что ГЛЖ развивается не просто вследствие длительной работы сердца против повышенного сосудистого сопротивления. АГ и ГЛЖ имеют общую причину – хроническую избыточную нейрогормональную стимуляцию [14]. Еще одним негативным следствием повышения активности РААС и симпатико-адреналовой системы является сосудистое ремоделирование, которое способствует прогрессированию АГ и ухудшению перфузии органов [46]. В связи с этим лекарственные средства, гипотензивный эффект которых обусловлен подавлением активности РААС, имеют определенные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, так как наряду со снижением системного АД они обладают прямым антипролиферативным действием на клетки сердечной мышцы и сосудистой стенки [112]. Тормозящее влияние иАПФ на процесс сердечно-сосудистого ремоделирования показано во многих исследованиях [72,90,135,138,213,221]. Аналогичным свойством обладают и АРА [97,98,112,113,144,145,152,161].

В исследовании LIFE сопоставлялись клинические эффекты ателолола и лозартана у больных АГ с электрокардиографическими признаками ГЛЖ [116]. В результате наблюдения продолжительностью 4,8 года отмечено, что при равном снижении АД лозартан вызывал более выраженное снижение количественных диагностических критериев ГЛЖ и достоверно превосходил ателолол по степени снижения главного комбинированного критерия оценки эффективности терапии (вместе взятые случаи инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) [211]. Близкие результаты были получены позднее, уже с применением эхокардиографии, в исследовании SILVHIA [296]. Сравнительная оценка влияния ателолола и ирбесартана на массу

миокарда левого желудочка у больных АГ показала, что к исходу 12-го месяца терапии эти препараты вызывали одинаковое снижение систолического и диастолического АД, однако у больных, леченных АРА, индекс массы миокарда левого желудочка снижался сильнее, и доля пациентов, у которых этот показатель нормализовался, была больше [224]. В исследовании САТСН было показано, что кандесартан обеспечивает снижение АД и предотвращение ГЛЖ не менее эффективно, чем классический ИАПФ эналаприл [121].

Mitsunami и соавт., исследуя ограниченную группу больных с АГ при помощи эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии, показали, что применение кандесартана в дозе 2–8 мг/сут приводит к достоверному уменьшению массы миокарда левого желудочка уже через 8–12 нед терапии [210]. В условиях эксперимента было показано, что кандесартан предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов и развитие миокардиофиброза, а также связанные с АГ структурные изменения сосудистой стенки интрамиокардиальных артерий и аорты [113]. По данным Isobe и соавт., у больных АГ уже через 3 мес терапии кандесартаном наблюдается достоверное улучшение диастолической функции левого желудочка, а через 6 мес значительно улучшается систолическая функция. Кроме того, лечение кандесартаном сопровождается улучшением сосудистого компонента функции эндотелия. Причем улучшение функциональных характеристик сердца и сосудов происходит вне зависимости от изменений АД [113]. Chiadoni и соавт., изучая функцию эндотелия у больных АГ, отметили, что на фоне терапии кандесартаном происходит ослабление вазоконстрикторной реакции на введение норадреналина и усиление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, а также возрастание продукции оксида азота и уменьшение образования эндотелина-1 [145]. В ряде экспериментальных и клинических работ показана способность других АРА улучшать диастолическую функцию левого желудочка [152,208] и уменьшать выраженность дисфункции эндотелия [145].

Подтверждением кардиопротективного действия АРА могут служить результаты экспериментальных и клинических работ, в которых была продемонстрирована способность препаратов этого класса предотвращать негативные следствия ишемического и реперфузионного повреждения миокарда [143,144,298]. В экспериментах с изолированным сердцем крысы было показано, что применение лозартана перед ишемией-реперфузией способствует отчетливому уменьшению размеров инфаркта миокарда и препятствует возрастанию конечно-диастолического давления в левом желудочке. Выраженность защитных эффектов лозартана и ишемического прекондиционирования была одинаковой [161]. Аналогичные результаты получены в недавно опубликованной работе Lange и соавт., которые показали, что применение кандесартана в течение 2 нед до экспериментального инфаркта миокарда у мышей обеспечивает такое же уменьшение размеров поражения сердечной мышцы, как ишемическое прекондиционирование [293]. Эксперименты на собаках, которым перед перевязкой коронарной артерии вводили лозартан или кандесартан, позволили установить, что блокада АТ₁-рецепторов обеспечивает достоверное уменьшение риска возникновения фатальных желудочковых аритмий, обусловленных ишемией и реперфузией миокарда [143,144]. Имеются экспериментальные подтверждения тормозящего влияния лозартана и валсартана, применяемых до окклюзии коронарной артерии, на процесс постинфарктного ремоделирования сердца [146].

Наряду с тем, что кардиопротекция может рассматриваться как классовый эффект АРА, препараты, относящиеся к этому классу, различаются по выраженности и продолжительности кардиопротективного действия. Так, Preckel и соавт. не обнаружили значимого сокращения зоны некроза миокарда у собак, которым перед перевязкой коронарной артерии вводили ирбесартан, по сравнению с контрольной группой животных [178]. Wang и Sjoquist, сопоставляя результаты применения лозартана и кандесартана перед искусственной ишемией-реперфузией миокарда у крыс, пришли к выводу о

том, что кандесартан обеспечивает более продолжительную кардиопротекцию, чем лозартан [293].

Механизмы защитного действия АРА на миокард, находящийся в состоянии острой ишемии и реперфузии, в полной мере не выяснены. С одной стороны, кардиопротективные эффекты АРА обусловлены блокированием сердечно-сосудистых и цитотоксических эффектов ангиотензина II, которые опосредуются АТ₁-рецепторами. Вместе с тем, как показали экспериментальные исследования с применением иАПФ и блокатора АТ₂-рецепторов, реализация кардиопротективных эффектов АРА в немалой степени связана с косвенной стимуляцией и экспрессией АТ₂-рецепторов [160,169,177]. Определенную роль в формировании нейрогормональной защиты миокарда под влиянием АРА играет их воздействие на другие типы ангиотензиновых рецепторов, а также блокада рецепторов тромбоксана А₂, вследствие которой подавляется агрегация тромбоцитов и усиливается высвобождение оксида азота [224]. Однако данные о способности различных АРА связываться с рецепторами тромбоксана А₂ и предотвращать негативные следствия их активации противоречивы [142].

Несмотря на многочисленные сравнительные исследования иАПФ и АРА [121,275], накопленный опыт их использования, отчетливых клинических рекомендаций по выбору между указанными группами не существует. При прямом сравнении АРА II с ИАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости АРА II у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [296]. Однако, АРА II оказались оптимальны для пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative. Комбинация АРА II с иАПФ продемонстрировала нейтральные результаты в отношении эффективности при заметном увеличении частоты нежелательных явлений у больных с инфарктом миокарда (VALIANT) и ХСН (Val-HeFT, CHARM-Added). Затем последовали шесть крупных метаанализов и исследование ONTARGET [275], в которых не было получено

ни одного однозначного ответа на вопросы классовых преимуществ АРА II или иАПФ, а также целесообразности их комбинирования, преимущества в органопротекции не раскрыты [121,277,288]. В то же время ухудшение функции почек чаще отмечалась в группе комбинированной терапии: относительный риск развития ХПН составил 1,33 ($p < 0,001$).

Таким образом, это крупнейшее сравнительное исследование не выявило преимуществ применения БРА над традиционной терапией иАПФ у больных ССЗ и СД, за исключением несколько меньшей частоты ангионевротического отека. Фактически телмисартан в дозе 80 мг/сут. обеспечивал 94% эффективности рамиприла в дозе 10 мг/сут., установленной в исследовании HOPE. Эти данные согласуются с результатами РКИ VALIANT, в котором эффект валсартана также не превзошел эффект каптоприла [280,296].

В клинической практике проблема выбора между АРА II и иАПФ затрагивает несколько значимых аспектов. И антигипертензивная эффективность, и фармакоэкономические особенности, и переносимость лечения, и данные доказательной медицины являются объективными факторами выбора лечения. Вопрос преимущества одной из двух групп блокаторов РААС остается открытым [275]. Одним из центральных вопросов выбора одного из двух блокаторов РААС должны являться его кардиопротективные свойства. Многочисленные исследования, посвященные влиянию блокаторов РААС на ремоделирование сердца, достаточно хорошо освещают данный эффект препаратов при уже развившихся структурно-функциональных нарушениях (наличии гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции, снижении ФВ, изменении геометрических характеристик полости ЛЖ) [72,97,98,112,135,138,144,152,213,283]. Однако наиболее актуальным остается исследование возможностей воздействия блокаторов РААС на ремоделирование сердца.

1.6. Влияние статинов на структурно-функциональную перестройку сердца на этапах сердечно-сосудистого континуума

В настоящее время целесообразность назначения статинов, особенно в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, очевидна [4,117]. Основная ниша применения статинов на сегодняшний день – это снижение смертности и улучшение прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена у больных с наследственными и вторичными дислипидемиями [117,134].

Статины вошли в терапию прежде всего как наиболее мощный класс гиполипидемических препаратов [192]. Наиболее весомый по количеству проанализированных исследований, длительности сроков наблюдения проспективный метаанализ клинической эффективности статинов был опубликован СТТ группой и охватил 90 056 пациентов, получавших эти препараты в контролируемых условиях в среднем около 5 лет [1]. Было неопровержимо доказано, что постоянное (более 1 года) лечение статинами при условии снижения уровня ХС ЛПНП не менее чем на 1 ммоль/л уменьшает общую смертность на 12 %, смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) — на 19 %, частоту ИБС и нефатального ИМ — на 33 %, фатального и нефатального инсульта — на 17 % (не учащая геморрагический инсульт), частоту любых реваскуляризаций — на 24 %, любых сосудистых катастроф — на 21 % независимо от наличия СД и артериальной гипертензии (АГ) [263]. Абсолютная польза статинотерапии, учитывая десятки миллионов пациентов, также выглядит впечатляюще [180,192,204].

Эффективность липидснижающей терапии с целью первичной и вторичной профилактики доказана в большом количестве многоцентровых исследований у больных с ИБС и нескольких исследованиях у пациентов с АГ [149, 167,192,264].

Эффективность липидоснижающей терапии статинами у больных с АГ с целью первичной профилактики показана в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, в котором участвовали нормотензивные и гипертензивные пациенты с предполагаемым 6% риском развития ИБС в 10-летний период ASCOT-LLA [296]. Исследование было досрочно прекращено из-за явного преимущества терапии аторвастатином по сравнению с плацебо. В исследовании ALLHAT применение правастатина у 10 355 пациентов с АГ, имевших не менее одного фактора риска, вопреки ожиданиям, влияло на прогноз не так значительно. В группе приема правастатина отмечали недостоверное уменьшение случаев фатальных и нефатальных коронарных событий (на 9%), фатального и нефатального инсульта (на 9%) [296]. В исследовании не выявлено влияния правастатина на общую смертность, что, возможно, связано с меньшим, чем предполагалось, влиянием препарата на уровни общего холестерина и ЛПНП, снизившиеся всего лишь на 11 и 17% соответственно. Актуальность коррекции дислипидемии у больных с АГ обусловлена еще и тем, что выраженность действия антигипертензивных препаратов зависит от уровня холестерина в плазме крови. В зависимости от поставленных целей липидоснижающую терапию у пациентов с АГ применяют для первичной и вторичной профилактики; доказано также прямое влияние липидоснижающих препаратов на уровень АД. При лечении больных с АГ и сопутствующей дислипидемией необходимо учитывать наличие антиатеросклеротического действия у некоторых антигипертензивных препаратов, что дает им преимущество в лечении данной категории пациентов [92].

В настоящее время активно обсуждается роль статинов в лечении АГ. Не вызывает сомнений, что лечению статинами подлежат лица с АГ при клинических проявлениях ИБС, дислипидемии и других сердечно-сосудистых факторов риска. По предварительным результатам исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail), органопротекторный эффект статинов у больных с артериальной гипертонией отмечался и у лиц с

нормальным уровнем холестерина. Однако остается неясным, до какой степени статины предупреждают повреждение органов-мишеней независимо от влияния на липидный профиль[296].

Целесообразность применения липидоснижающей терапии статинами с целью вторичной профилактики у пациентов с ИБС подтверждена результатами исследований 4S [240], LIPID [237], WOSCOPE [296] и других, у пациентов с АГ и ИБС – результатами исследования HPS. Исследование 4S, в котором было обследовано 4444 больных с ИБС, показало, что симвастатин уменьшает риск кардиальной смерти в сравнении с плацебо на 42%, а общей смертности – на 30%. Частота инсультов и транзиторных ишемических атак на фоне лечения уменьшилась на 28%. Это исследование продемонстрировало, что положительное влияние симвастатина не зависит от исходного уровня холестерина и что нет такого уровня ЛПНП, при котором его дальнейшее снижение будет бесполезным [240]. Подтверждение вышеприведенным данным получено в исследованиях CARE и LIPID. В первом из них применение правастатина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, способствовало снижению сердечно-сосудистой смертности на 20%, риска развития нефатального инфаркта миокарда на 23%, инсульта на 31% [237]. В отличие от исследования 4S, в исследовании CARE не установлено дополнительного преимущества от снижения содержания в плазме ЛПНП ниже определенного уровня (в данном исследовании 125 мг/дл) [296].

Результаты исследования LIPID подтвердили необходимость назначения липидоснижающей терапии практически всем больным с ИБС независимо от уровня холестерина в силу ее положительного влияния на прогноз заболевания: применение правастатина у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда в анамнезе способствовало снижению относительного риска общей смертности на 21%, кардиальной – на 24%, развития инсульта – на 20% [237].

Доказано, что статины обладают рядом плейотропных эффектов: противовоспалительное действие, улучшение функции эндотелия, антиагрегантный эффект, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляция фибринолиза и антиоксидантный эффект. Данные эффекты не зависят от гипохолестеринемической активности статинов [167,192,204,266]. Статины снижают содержание в плазме С-реактивного белка, ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на макрофагах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, стимулированных интерфероном G [124]. Они подавляют также синтез важных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8 [124,265]. Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов [266]. Это приводит к снижению образования окисленных ЛПНП, а следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенистых клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что также тормозит атерогенез [94]. Исследования *in vitro* показали, что большинство статинов уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию, которые являются ключевыми процессами в атерогенезе, патогенезе рестеноза после ангиопластики коронарных артерий, окклюзии венозных шунтов после операции коронарного шунтирования и васкулопатии трансплантата у больных после пересадки сердца [94,180].

Установлено, что статины, в том числе и симвастатин, способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтазы [269]. Доказано, что применение статинов сопровождается снижением уровней провоспалительных цитокинов [204] и С-реактивного белка [192], снижением количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ и тканевого фактора [147], подавлением накопления эфиров холестерина в макрофагах и образования пенистых клеток [167].

Кроме того, известно, что при гиперхолестеринемии имеется резистентность тромбоцитов к ингибирующему действию оксида азота. Было установлено, что статины уменьшают эту резистентность тромбоцитов [199]. Все вышеперечисленные эффекты статинов приводят к улучшению функционального состояния эндотелия и способствуют стабилизации ИБС.

Однако данные по их эффективности и безопасности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [268]. Несмотря на то, что до последнего времени проводились лишь небольшие и неконтролируемые исследования по использованию статинов у пациентов с ХСН [279], в зарубежной литературе обсуждаются теоретические предпосылки и экспериментальные данные, не позволяющие исключить возможность их отрицательного действия. Так, в ряде исследований отмечено, что у больных ХСН, в отличие от ИБС, высокий уровень холестерина ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [282].

Данные проспективных исследований по эффективности статинов у больных ХСН немногочисленны. В одном из исследований участвовали больные с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. 51 пациент получал либо симвастатин (10 мг в сутки), либо плацебо в течение 14 недель [263]. В группе симвастатина у 39,1% пациентов отмечено уменьшение ФК ХСН и у 4,3% увеличение, а в группе плацебо – у 16% уменьшение и у 12% увеличение ($p < 0,01$ между группами). Клиническое улучшение сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ в группе симвастатина (с 34 до 41%) в отличие от группы плацебо.

За последние годы проведено несколько исследований, в которых оценивали эффективность статинов на различных этапах сердечно-сосудистого континуума: у лиц с артериальной гипертонией без ИБС; у больных сахарным диабетом типа 2 типа без ИБС; при остром коронарном синдроме; у лиц со стенокардией напряжения и после инфаркта миокарда;

после инсульта. Результаты этих исследований расширяют возможности применения статинов в клинической практике [186].

В частности, в исследовании ASCOT было показано, что у лиц с артериальной гипертонией в сочетании с умеренной гиперлипидемией (общий ХС < 6,5 ммоль/л и триглицериды < 4,5 ммоль/л) без ИБС применение аторвастатина в суточной дозе 10 мг на протяжении 3,5 года приводит к снижению несмертельных случаев инфаркта миокарда и смерти от ИБС на 36%, при этом отмечается снижение инсульта на 27%. В исследовании HPS (симвастатин 40 мг) изучалась эффективность статинов в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом в сочетании с мягкой гиперхолестеринемией [296]. Большинство больных (>70%) имели различные факторы риска и у 1/3 диагностированы микрососудистые осложнения (ретинопатия, микроальбуминурия). В результате длительного применения симвастатина отмечено снижение тяжелых сосудистых осложнений на 22%, инсульта на 24% и необходимость реваскуляризации (коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование) на 17%. В последние годы статины рассматриваются как обязательный компонент первичной и вторичной профилактики инсульта. Метаанализ 5 исследований (4S, ASCOT, HPS, GREACE, CARDS) свидетельствует о том, что у больных с ИБС или высоким коронарным риском систематический прием статинов снижает риск развития инсульта на 27–50% [238].

Достаточно хорошо изучены эффекты статинов при ИБС, ИМ и ОКС в отношении первичных конечных точек (повторный ИМ или летальный исход). Дискуссионной темой по-прежнему остаются плеiotропные эффекты статинов, например их противовоспалительный эффект (исследование POSCH 1 [149]). Однако немногочисленные исследования, посвященные исследованию других эффектов статинов, например – влияние на ремоделирование сердца. В исследовании BRAVER [296] продемонстрировано недостоверное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, а в исследовании RECIFE [117] помимо достоверного снижения ОХС и ЛПНП было доказано увеличение потокозависимой дилатации плечевой артерии. Вероятнее всего,

обо всех плейотропных эффектах статинов на сегодняшний день нам еще не известно.

В основном все РКИ посвящены исследованию влияния статинов на первичные конечные точки и уровень липидов крови [124,239,240]. Однако, неизученным остается вопрос возможности влияния статинов на ремоделирование ЛЖ в его дебюте и при ранних проявлениях усугубления, то есть возможности их кардиопротективного действия.

Актуальным является рассмотрение таких вопросов, как современные популяционные и индивидуальные липидные цели статинотерапии, значимость дополнительных липидных и нелипидных критериев эффективности лечения, границы и обоснованность широкого применения статинов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, кроме атеросклероза и сахарного диабета [204,266].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в ГОУ ВПО Росздрава Уральская государственная медицинская академия (ректор профессор, д.м.н. С.М. Кутепов), на кафедре внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. О.Г. Смоленская).

В рамках проведенной работы согласно критериям включения и исключения отобрано для исследования **948 человек**.

Контрольную группу составили 106 здоровых лиц (56 мужчин, 50 женщин, возраст $50,16 \pm 8,6$ года) (см. рис. 1) без сердечно-сосудистых заболеваний.

878 человек имели АГ и были разделены на группы в зависимости от наличия факторов риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

В *группу 1* вошли 188 больных АГ без факторов риска (мужчин 96, женщин 92, средний возраст $52,4 \pm 10,23$ лет).

Группа 2 была представлена 95 пациентами с АГ в сочетании с ДЛП (50 мужчин, 45 женщин, средний возраст $49,6 \pm 10,6$ лет).

Группа 3 состояла из 375 пациентов с АГ и множественными факторами риска (АО, ДЛП, НУО) (179 мужчин, 196 женщины, средний возраст $53,29 \pm 7,82$ года).

Группа 4 включала 183 пациента с АГ в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения 1-2 функционального класса (61 мужчина, 52 женщины, средний возраст $58,12 \pm 9,93$ года).

Группа 5 состояла из 107 пациентов с АГ в сочетании с ИБС субклинической ХСН I стадии, 1 ф.кл. НУНА (50 мужчин, 57 женщин, средний возраст $59,42 \pm 8,31$ год).

На первом этапе исследования обследована контрольная группа практически здоровых лиц среднего возраста. Проведено одномоментное открытое исследование группы.

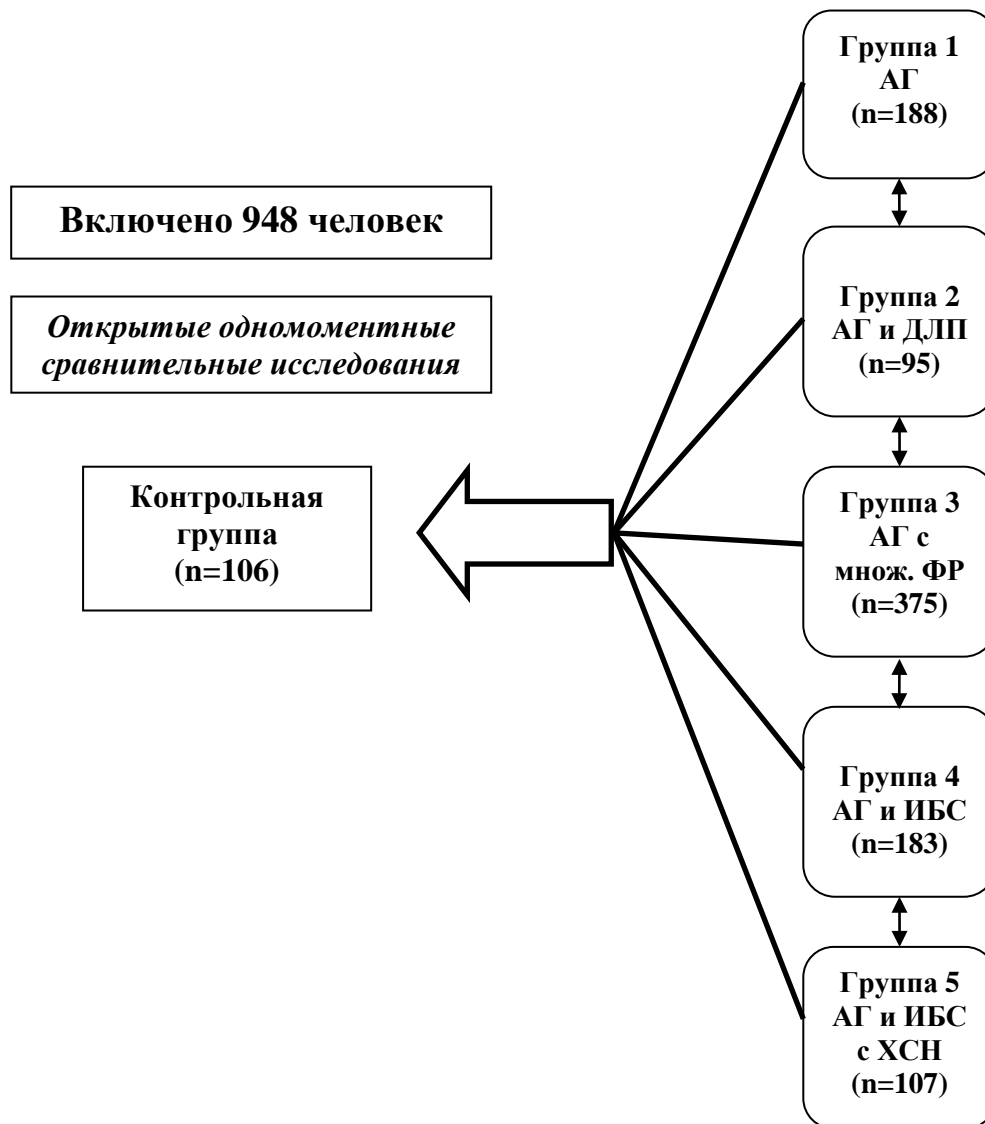


Рис. 1. Дизайн исследования

В соответствии с целью и поставленными задачами, на втором этапе проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований (рис. 1) групп пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – группа 1, артериальной гипертензией в сочетании с дислипидемией – группа 2, артериальной гипертензией с множественными факторами риска – группа 3, артериальной гипертензией в сочетании с ИБС – группа 4, артериальной гипертензией в сочетании с ИБС, хронической сердечной недостаточностью

(ХСН) в ее дебюте – группа 5. Подробная характеристика групп представлена в разделе 2.2.

На третьем этапе для исследования влияния медикаментозных препаратов на ремоделирование ЛЖ на этапах ССК проводилась серия открытых проспективных рандомизированных двойных сравнительных исследований (рис. 2). Из обследованных на первом этапе больных были сформированы 4 группы лечения (пациенты групп 1 и 2 были объединены в одну группу) (рис. 2). В результате на момент контрольных обследований после лечения группу I (пациенты с АГ) составило 120 пациентов, группу II (пациенты с АГ и МФР) - 199, группу III (пациенты с АГ и ИБС) – 176 человека, группу IV (пациенты с АГ, ИБС, осложненной дебютом ХСН) – 90 пациентов.

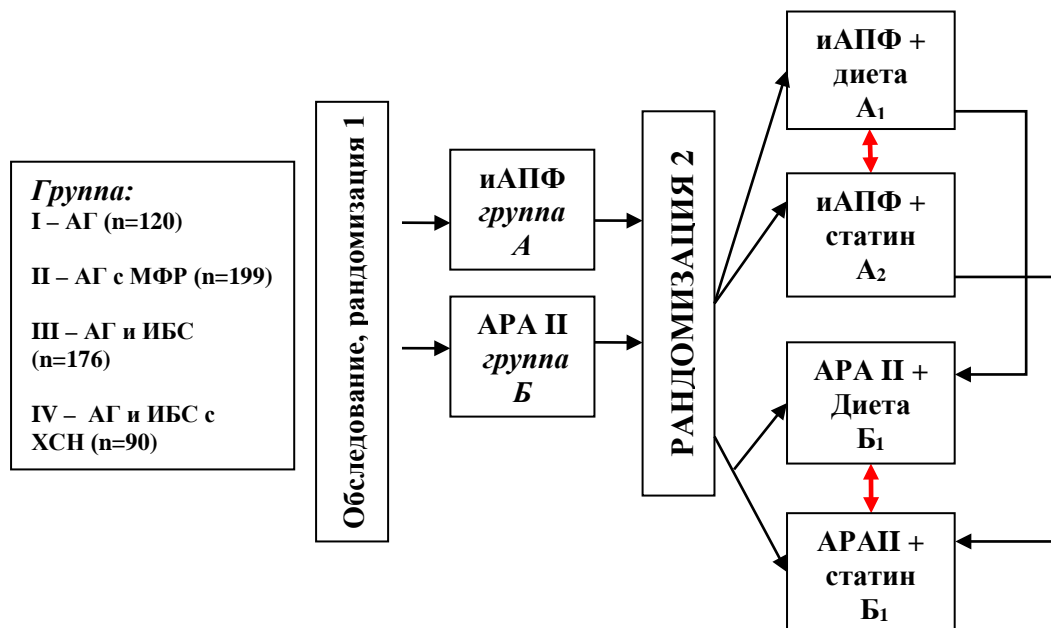


Рис. 2. Дизайн исследования

После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы методом конвертов на подгруппы лечения:

- Подгруппа А – лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

- Подгруппа Б – лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Затем пациенты каждой из подгрупп были повторно рандомизированы методом конвертов для назначения статинов либо диетотерапии, проводилась серия рандомизированных открытых проспективных исследований:

Подгруппы: А₁ – лечение ингибиторами иАПФ и диетотерапия

А₂ – лечение ингибиторами иАПФ, статинами и диетотерапия

Подгруппы: Б₁ – лечение антагонистами рецепторов АРА II и диетотерапия

Б₂ – лечение антагонистами рецепторов АРА II, статинами и диетотерапия

В случае применения иАПФ были использованы липофильные пролекарства группы карбоксиалкилдипептидов (периндоприл (Престариум, Сервье), рамиприл (Тритаце, Авентис) в дозе 5-10 мг в обоих случаях). В случае назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II использованы оригинальные препараты групп бифениловых производных тетразола (кандесартан (Атаканд, Астра Зенека) в дозе 8-16 мг, валсартан (Диован, Новартис) в дозе 80-160 мг) и бифениловые нететразоловые соединения (ирбесартан (Апровель, Санофи Синтелабо), в дозе 150-300 мг. В случаях назначения статинов исследованы флувастатин (Лескол форте, Новартис) (в дозе 40-80 мг), аторвастатин (Липримар, Пфайзер) в дозах 20-40 мг, розувастатин (Крестор, Астра Зенека) в дозах 5-10 мг.

До включения в исследование больные в течение минимум 3-х месяцев не получали систематической антигипертензивной или гиполипидемической терапии по различным причинам (впервые диагностированные заболевания, позднее обращение, самостоятельные перерывы в лечении). Ни в одном случае преднамеренной отмены лечения не было.

Антигипертензивные препараты назначались с титрованием доз при отсутствии целевых значений артериального давления (АД) (при АД более 135/85 мм рт.ст.) по дневнику самоизмерений АД [55]. Исследование проводилось с титрованием дозы (через 2 недели в случае неудовлетворительного гипотензивного эффекта). Критерием эффективности

по данным СМАД считалось снижение среднесуточного диастолического АД на 5 мм рт. ст. и более от исходного уровня, а в качестве средних величин целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт. ст. для дневных и 120/70 мм рт. ст. для ночных часов [42,62]. Больные, достигшие оптимального уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе, в ином случае проводилась дальнейшая коррекция терапии. При недостаточном антигипертензивном эффекте исследуемых препаратов разрешалось дополнительное назначение диуретика (гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг).

Сопутствующая терапия пациентов с АГ и множественными факторами риска, АГ с ИБС и АГ с ИБС с дебютом ХСН была максимально стандартизирована с целью исключения дополнительных влияний.

Одобрение на проведение исследований лекарственных препаратов (периндоприла, рамиприла, кандесартана, ирбесартана, валсартана, флувастатина, аторвастатина, розувастатина) было получено в ЛЭК ГОУ ВПО УГМА (протокол №13/09 от 15.09.2005). Всем пациентам до включения в исследование и через 9 мес терапии проводилось обследование по установленному протоколу (физикальное обследование, лабораторные анализы, УЗИ сердца и УЗДГ брахиоцефальных артерий с измерением ТИМ, суточное мониторирование АД и ЭКГ).

После инициального обследования пациенты группы I были рандомизированы методом конвертов для назначения иАПФ либо АРА II. Среди пациентов группы IA₁ 56% пациентов принимали рамиприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 7,5±2,61 мг), 44% пациентов принимали периндоприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 7,37±2,57 мг).

В группе IA₂ 52% пациентов принимали рамиприл (средняя доза 6,85±0,03 мг в сутки), 48% пациентов принимали периндоприл (средняя доза 8,69±0,06 мг в сутки). Также пациентам группы IA₂ также назначались статины: розувастатин в 13% (средняя доза 6,9±2,49 мг в сутки), в 26% случаев - флувастатин (средняя доза 56,62±26,63 мг в сутки), в 61% аторвастатин (средняя доза 26,46±12,56 мг в сутки). Во всех случаях достигались целевые значения параметров липидного обмена.

В группе ИБ₁ 33% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза 214,29±80,18 мг), 34% пациентов – валсартан (в дозе 80-160 мг, средняя доза 120,49±38,13 мг), 33% - кандесартан (в дозе 8-16 мг, средняя доза 11,43±4,12 мг). Пациенты группы ИБ₂ принимали ирбесартан в 32% случаев (средняя доза 225±79,06 мг), валсартан в 42% (средняя доза 106,37±53,7 мг), в 26% случаев - кандесартан (средняя доза 12,07±4,78 мг), а также статины: розувастатин в 34% (средняя доза 6,96±2,51 мг), в 29% случаев - флувастатин (средняя доза 59,19±24,09 мг), в 37% - аторвастатин (средняя доза 28,31±11,96 мг). Путем титрования доз достигались целевые значения АД. Во всех случаях достигались целевые значения параметров липидного обмена.

В связи с недостаточным антигипертензивным эффектом в группе IA₁ назначался гипотиазид в 12% случаев (в дозах 12,5-25 мг, средняя доза 18,18±6,53 мг), в группе IA₂ (9% случаев) средняя доза гипотиазида составила 19,64±6,42 мг, в группе ИБ₁ гипотиазид назначался в 8% случаев (средняя доза 19,44±6,39 мг), в группе ИБ₂ (10% случаев) средняя доза гипотиазида составила 20±6,28 мг (табл. 1).

Таблица 1.

Сопутствующая терапия у пациентов исследованных групп

	Диуретик, %	Бета-блокаторы, %	Антагонисты кальция, %	Аспирин, %
Группа I A ₁	12 (18,18±6,53 мг)	-	-	-
Группа I A ₂	9 (19,64±6,42 мг)	-	-	-
Группа I Б ₁	8 (19,44±6,39 мг)	-	-	-
Группа I Б ₂	10 (20±6,28 мг)	-	-	-
Группа II A ₁	26 (15,63±6,25 мг)	12,5 (6,43±3,49 мг)	-	100
Группа II A ₂	27 (16,67±6,45 мг)	14 (5,83±3,31 мг)	-	100
Группа II Б ₁	25 (18,75±6,68 мг)	13 (5,46±3,13 мг)	-	100
Группа II Б ₂	28 (18,06±7,59 мг)	16 (5,78±2,71 мг)	-	100
Группа III A ₁	24 (19,32±6,53 мг)	73 (5,42±2,98 мг)	27 (7,14±2,67 мг)	100
Группа III A ₂	20 (18,75±6,53 мг)	71 (6,77±2,97 мг)	29 (6,67±2,5 мг)	100
Группа III Б ₁	22 (19,23±6,49 мг)	75 (5,92±2,4 мг)	25 (7,27±2,61 мг)	100
Группа III Б ₂	23 (18,33±6,46 мг)	77 (5,01±2,96 мг)	23 (6,92±2,53 мг)	100
Группа IV A ₁	27 (15,63±6,25 мг)	79 (6,11±3,09 мг)	21 (6,32±2,94 мг)	100
Группа IV A ₂	28 (18,75±6,85 мг)	81 (6,36±3,03 мг)	19 (6,45±2,92 мг)	100
Группа IV Б ₁	26 (17,86±6,68 мг)	80 (6,04±3,01 мг)	20 (6,55±2,9 мг)	100
Группа IV Б ₂	24 (19,44±6,59 мг)	77 (5,89±2,88 мг)	23 (6,85±2,94 мг)	100

После рандомизации методом конвертов среди пациентов с АГ и множественными факторами риска были сформированы группы для лечения

иАПФ - ПА₁ или АРА II - ПБ₁. Среди пациентов группы ПА₁ 47% пациентов принимали рамиприл в дозе 5-10 мг (средняя доза $7,2 \pm 2,53$ мг), 53% пациентов принимали периндоприл в дозе 5-10 мг (средняя доза $7,52 \pm 2,53$ мг).

В группе ПА₂ (пациенты с АГ и МФР, получающие и АПФ) 52% пациентов принимали рамиприл (средняя доза $6,67 \pm 2,58$ мг), 48% пациентов принимали периндоприл (средняя доза $7,22 \pm 2,64$ мг), также пациентам данной группы назначались статины: розувастатин в 27% (средняя доза $7,5 \pm 2,64$ мг), 26% флувастатин (средняя доза $59,27 \pm 23,67$ мг), 47% пациентов – аторвастатин (средняя доза $7,5 \pm 2,61$ мг).

В группе ПБ₁ (пациенты с АГ и МФР, получавшие АРА II) 36,5% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза $218,18 \pm 78,33$ мг), 25,5% пациентов – валсартан (в дозе 80-160 мг, средняя доза $112 \pm 43,82$ мг), 38% - кандесартан (в дозе 8-16 мг, средняя доза $12,06 \pm 0,09$ мг).

В группе ПБ₂ (пациенты с АГ и МФР, получавшие АРА II и статин) 30% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза $219,23 \pm 77,83$ мг), 46% - валсартан (средняя доза $107,88 \pm 52,46$ мг), 24% - кандесартан (средняя доза $12,46 \pm 4,68$ мг), также данная группа пациентов принимала статины: розувастатин в 25% случаев (средняя доза $7,5 \pm 2,59$ мг), в 43% - флувастатин (средняя доза $61,25 \pm 23,3$ мг), в 32% - аторвастатин (средняя доза $28,03 \pm 11,57$ мг).

В связи с недостаточным антигипертензивным эффектом в группе ПА₁ назначался гипотиазид в 26% случаев (в дозе 12,5-25 мг, средняя доза $15,63 \pm 6,25$ мг), в группе ПА₂ гипотиазид назначался в 27% случаев в средней дозе $16,67 \pm 6,45$ мг, в группе ПБ₁ гипотиазид назначался в 25% случаев (в дозе 12,5-25 мг, средняя доза $18,75 \pm 6,68$ мг), в группе ПБ₂ гипотиазид назначался в 28% случаев в средней дозе $18,06 \pm 7,59$ мг. Во всех группах допускалось назначение небиволола, который принимался в дозе 2,5-10 мг (средняя доза $6,43 \pm 3,49$ мг в сутки) в 12,5% случаев в группе ПА₁, в группе ПА₂ в 14% случаев (в средней дозе $5,83 \pm 3,31$ мг в сутки), в 13% (средняя доза

5,5±3,29 мг) в группе ПБ₁, в группе ПБ₂ в 16% случаев (в средней дозе 5,46±3,13 мг в сутки). 100 % пациентов принимали аспирин (табл. 1).

Среди пациентов группы ША₁ (пациенты с АГ и ИБС, получавшие иАПФ) 57% больных принимали рамиприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 7,65±2,57 мг), 43% пациентов принимали периндоприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 7,78±2,56 мг).

Пациенты группы ША₂ (пациенты с АГ и ИБС, получавшие иАФП и статины) принимали в 46% рамиприл в средней дозе 7,5±2,64 мг в сутки, в 54% случаев периндоприл в средней дозе 7,51±2,61 мг в сутки. Также пациенты данной группы получали статины: розувастатин в 9% случаев (средняя доза 6,93±2,87 мг в сутки), флувастатин в 36% случаев (средняя доза 53,85±24,94 мг в сутки), аторвастатин в 55% случаев (средняя доза 28,43±11,43 мг в сутки).

В группе ШБ₁ (пациенты с ИБС, получавшие АРА II) 39% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза 225±80,18 мг), 40% пациентов – валсартан (средняя доза 112,45±5,23 мг), 21% - кандесартан (средняя доза 11,75±5,25 мг).

Пациенты группы ШБ₂ (пациенты с ИБС, получавшие АРА II и статины) принимали ирбесартан в 26% случаев (средняя доза 210±77,46 мг в сутки), в 62% случаев - валсартан (средняя доза 117,38±51,74 мг в сутки), кандесартан в 12% случаев - (средняя доза 12,1±5,16 мг в сутки), а также в 34% случаев - розувастатин (средняя доза 7,14±2,57 мг в сутки), в 39% - флувастатин (средняя доза 55,86±24,95 мг в сутки), в 27% - аторвастатин (средняя доза 28,79±11,43 мг в сутки).

В связи с недостаточным антигипертензивным эффектом в группе ША₁ назначался гипотиазид в 24% случаев (в дозе 12,5-25 мг, средняя доза 19,32±6,53 мг), пациенты группы Ш А₂ принимали гипотиазид в 20% случаев в средней дозе 18,75±6,53 мг в сутки, в группе ШБ₁ гипотиазид назначался в 22% случаев (средняя доза 19,23±6,49 мг), пациенты группы Ш Б₂ принимали гипотиазид в 23% случаев в средней дозе 18,33±6,46 мг в сутки (табл. 1).

Во всех группах допускалось назначение небиволола (в дозе 2,5-10 мг в сутки) или амлодипина (в дозе 5-10 мг) (табл. 1). У пациентов группы III A₁ средняя доза небиволола составила 5,42±2,98 мг, в группе IIIA₂ - 6,77±2,97 мг, в группе IIIБ₁ - 5,92±2,4 мг, в группе IIIБ₂ – средняя доза небиволола составила 5,01±2,96 мг в сутки. Пациенты группы III A₁ принимали амлодипин в средней дозе 7,14±2,67 мг, в группе IIIA₂ - 6,67±2,5 мг, в группе IIIБ₁ – 7,27±2,61 мг, в группе IIIБ₂ – средняя доза небиволола составила 6,92±2,53 мг в сутки. Также 100% пациентов данной группы принимали тромбоасс в дозе 100 мг в сутки.

Среди пациентов группы IVA₁ (пациенты с АГ и ИБС с ХСН, получавших иАПФ) 67% пациентов принимали рамиприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 7,19±2,56 мг), 43% пациентов принимали периндоприл в дозе 5-10 мг (средняя доза 4,93±0,04 мг).

Пациенты группы IVA₂ принимали рамиприл (средняя доза 7,06±2,54 мг в сутки) в 37% случаев, в 63% случаев – периндоприл в средней дозе 7,22±2,57 мг в сутки). Также пациентам данной группы назначались статины: розувастатин в 4% случаев (средняя доза 7,37±2,56 мг в сутки), в 41% случаев - флувастатин (средняя доза 54,73±24,36 мг в сутки), в 55% аторвастатин (средняя доза 29,3±11,41 мг в сутки).

В группе IVБ₁ (пациенты с АГ и ИБС с ХСН, получавших АРА II) 45% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза 225±78,33 мг), 32% пациентов – валсартан (средняя доза 114,7±50,7 мг), 23% случаев - кандесартан (средняя доза 11,51±4,97 мг).

Пациенты группы IVБ₂ (пациенты с АГ и ИБС с ХСН, получавших АРА II и статин) в 28% случаев принимали ирбесартан (средняя доза 219,23±77,83 мг в сутки), в 36% - валсартан (средняя доза 117,23±50,24 мг в сутки), в 36% - кандесартан (средняя доза 11,83±4,93 мг в сутки), а также в 33% розувастатин (средняя доза 7,25±2,55 мг в сутки), в 39% флувастатин (средняя доза 56,41±24,75 мг в сутки), в 28% аторвастатин (средняя доза 29,76±11,37 мг в сутки).

Пациенты данной группы IV дополнительно принимали гипотиазид (средняя доза $18,75 \pm 6,46$ мг в сутки), в 100% случаев - тромбоасс 100 мг в сутки (табл. 1). Из сопутствующей терапии для стандартизации лечения пациентам назначался небиволол (средняя доза для группы IV составила $6,43 \pm 2,44$ мг в сутки) или амлодипин (средняя доза для группы IV составила $7,19 \pm 2,56$ мг в сутки).

2.2. Характеристика больных

Диагнозы АГ, ИБС и ХСН устанавливались согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению МС (2007) [28], АГ (2009) [27], ИБС [30], ХСН (2009) [48].

Критериями включения в исследование являлись:

- для контрольной группы: здоровые лица, мужчины и женщины,
- для основной группы: пациенты, имевшие диагностированные заболевания в рамках дизайна исследования (АГ, АГ в сочетании с ДЛП, множественными факторами риска, ИБС, начальные проявления ХСН), при этом у них отсутствие постоянной антигипертензивной, антиишемической, гиполипидемической терапии в течение трех месяцев до включения в исследование.

Критериями исключения были:

- для контрольной группы: любые заболевания внутренних органов и систем, выявленные с помощью клинических и инструментальных методов исследования, ИМТ более 25 кг/м^2 и менее 18 кг/м^2 , а также экстракардиальные факторы, оказывающие влияние на ВНС и структурно-функциональные характеристики сердца: курение, злоупотребление алкоголем, стресс, физические перегрузки.
- для основной группы: постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация, миокардиодистрофии, миокардиопатии, пороки сердца, нарушения ритма

сердца, АГ 3 степени, ХСН III-IV, регулярный прием антигипертензивных, коронароактивных, гиполипидемических препаратов, вторичные (симптоматические) формы ожирения: болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз и др.; хронические заболевания ЖКТ, дыхательной и мочеполовой сферы с нарушением функции органов и в периоде обострения. В каждом случае исследования группы исключались неотложные состояния, связанные с заболеванием (гипертонический криз, артериальные окклюзии любой локализации, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, декомпенсация ХСН).

Контрольную группу составили 106 здоровых лиц (56 мужчин, 50 женщин, возраст $50,16 \pm 8,6$ лет, АД ср $112,16 \pm 8,47/71,19 \pm 6,38$ мм рт. ст.). Пациенты контрольной группы не имели сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих хронических экстракардиальных заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, не имели нарушений липидного, углеводного обменов и нарушений общей гемодинамики. Нарушений параметров variability ритма у пациентов данной группы выявлено не было (SDNN 158 (140; 178) мс, HRVti 42 (33; 50) ед., LF 943,5 (547; 1566) мс², HF 344,5 (183; 616) мс², LF/HF 1,7 (1,2; 2,5) ед.).

Группа 1 – представлена пациентами с АГ без факторов риска (n=188; мужчин 96, женщин 92, средний возраст $52,4 \pm 10,23$ лет). Пациенты группы 1 имели АГ 1-2 степени, I стадии ВОЗ, среднесуточное АД у них составило $139,22 \pm 8,64/89,3 \pm 5,64$ мм рт.ст. **Группа 2** была представлена 95 пациентами с АГ в сочетании с ДЛП (50 мужчин, 45 женщин, средний возраст $49,6 \pm 10,6$ лет). Пациенты группы 2 имели АГ 1-2 степени, I стадии ВОЗ, среднесуточное АД у них составило $137,46 \pm 9,29/88,34 \pm 4,9$ мм рт.ст. Дислипидемия устанавливалась на основании рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2009) [43]. Пациенты группы 2 имели дислипидемию типа II a (22%) и II b (78%) по Фредриксону (1965 г). Несмотря на достоверные различия по уровню ОХ, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, в группе 2 по сравнению с контрольной группой диагностически значимых отклонений в толщине

комплекса интима-медиа сонных артерий не выявлено (табл. 2), клинических проявлений атеросклероза коронарного, церебрального и периферического сосудистых бассейнов не выявлялось. От группы 1 пациенты группы 2 отличались по параметрам липидного спектра, однако были сравнимы с первыми по гемодинамическим характеристикам (САД, ДАД, ЧСС) и клинико-демографическим параметрам (табл. 2), что позволяет оценить при сравнительном исследовании вклад дислипидемии в структурно-функциональную перестройку сердца у данной группы больных. **Группа 3** состояла из 375 пациентов с АГ и множественными факторами риска (АО, ДЛП, НУО) (179 мужчин, 196 женщины, средний возраст $53,29 \pm 7,82$ года), среднесуточное АД у них составило $145 \pm 6,25 / 87,48 \pm 4,46$ мм рт.ст., пациенты группы 3 имели абдоминальное ожирение (ОТ $107,43 \pm 11,18$ см), дислипидемию II b по Фредриксону (1965 г) и нарушения углеводного обмена, представленные нарушением гликемии натощак (46% пациентов), нарушением толерантности к углеводом (54%). Пациенты группы 3 не имели проявлений ХСН. **Группа 4** включала 183 пациентов АГ в сочетании с ИБС (61 мужчина, 52 женщины, средний возраст $58,12 \pm 9,93$ года), пациенты данной группы имели стенокардию напряжения I-II функционального класса по Канадской классификации (1976 г.), согласно критериям исключения пациенты с ПИКС и реваскуляризацией коронарных сосудов в данную группу не включались. Среднесуточное АД у них составило $141,52 \pm 6,28 / 87,67 \pm 4,09$ мм рт.ст. пациенты группы 4 не имели проявлений ХСН. **Группа 5** состояла из 107 пациентов АГ в сочетании с ИБС с субклинической ХСН I степени по Василенко-Стражеско, НК I функциональный класс по NYHA. Группа была представлена 50 мужчинами, 57 женщинами, средний возраст $59,42 \pm 8,31$ год, АД среднесуточное $142,19 \pm 7,11 / 78,48 \pm 4,48$ мм рт.ст., ФВ $52,91 \pm 6,85$ % по Simpson. Сердечная недостаточность у исследованных нами пациентов во всех случаях являлась исходом ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Пациенты этой группы имели диастолическую ХСН, из клинических проявлений преобладала одышка при форсированных нагрузках (78% пациентов) и астенический синдром (22%).

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование больных представлена в таблицах 2, 3.

Среди пациентов исследованных групп курили 26% пациентов около 1 пачки сигарет в день, 32% пациентов курили ранее и 42% пациентов не курили.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы с контрольной группой по половому составу и возрасту и достоверно отличались по уровню АД и большинству лабораторных и функциональных показателей (табл. 2,3). Больные групп 1-3 не имели инструментальных проявлений атеросклероза: толщина комплекса интима-медиа в общей сонной артерии статистически значимо не различалась.

Пациенты групп 1-5 достоверно отличались от контрольной группы более высоким уровнем общего холестерина, ЛПНП, ТГ и индекса атерогенности и более низким уровнем ЛПВП (табл. 2).

Пациенты группы 3 имели статистически значимо более высокий уровень глюкозы плазмы крови, чем пациенты контрольной группы. Степень компенсации углеводного обмена у них определяли на основании значений гликозилированного гемоглобина.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	Контрольная группа (n=106)	Группа 1 (n=188)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=375)	Группа 4 (n=183)	Группа 5 (n=107)
Мужчины/ женщины	56/50	92/96	50/45	73/64	61/52	50/57
Возраст, лет	50,16±8,6	52,4±10,23	49,6±10,6	53,29±7,82	58,12±9,93	59,42±8,31
ОТ, см	73,73±12,11	85,97±12,7	86,61±12,4	107,43±11,18*	78,54±12,69	79,29±15,22
ИМТ, кг/м ²	22,84±3,73	24,06±3,79	24,54±3,6	33,37±4,96*	26,76±3,06	27,54±5,03
ТИМ, мм	0,52±0,11	0,57±0,17	0,59±0,16	0,72±0,21	0,86±0,19*	0,88±0,21*
МНО, ед	0,88±0,05	0,91±0,07	0,9±0,07	7,21±25,28	0,87±0,04	0,87±0,04
АЧТВ, ед	29,18±2,34	29,31±4,95	28,35±4,91	28,45±2,84	30,72±3,47	30,72±3,47
ОХ, ммоль/л	4,22±0,76	4,6±0,71	6,08±1,29*†	6,07±1,39*	5,75±1,5*	5,13±1,31*
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,43	1,44±0,46	0,98±0,16*†	1,55±0,91	1,1±0,25	0,99±0,14*
ТГ, ммоль/л	1±0,51	1,06±0,56	2,13±0,57*†	2,5±0,97*	1,69±0,1	2,42±1,59*
ЛПНП, ммоль/л	1,25±0,75	2,51±0,75	4,14±1,13*†	2,31±1,64*	2,93±1,87*	3,04±0,99*
Индекс атерогенности, ед	1,64±0,81	2,48±0,9	4,09±1,62*†	3,55±1,03*	4,47±1,8*	4,22±1,17*
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,3±0,21	4,5±0,63	4,54±0,9	8,33±4,25*	5,25±1,8	4,64±3,19
HbA1c, %	-	-	-	5,45±0,22	-	5,12±0,11
Постприанальная гликемия, ммоль/л	-	-	-	6,21±0,05	-	-
АСТ, ед	0,2±0,01	0,45±0,24	0,36±0,24	0,35±0,02	0,37±0,28	0,28±0,2
АЛТ, ед	0,19±0,03	0,56±0,31	0,35±0,21	0,32±0,01	0,57±0,45	0,35±0,27
ТТГ, мМЕ/л	1,57±0,02	3,25±0,39	2,41±2,04	2,75±1,71	2,08±0,82	2,08±0,82
Креатинин, ммоль/л	72,9±14,9	81,43±16,1	84,92±13,7	83,59±10,52	58,7±29,7	58,7±29,7
Калий, ммоль/л	4,4±0,1	3,89±0,79	4,34±0,37	4,11±0,37	4,2±0,56	4,39±0,6
Мочевая кислота, ммоль/л	312±37,26	278,44±88,56	301,6±67,9	349,25±88,74	344±61,14	386,03±66,84

*-изменения статистически значимы при сравнении с контрольной группой (p<0,05)

†- изменения статистически значимы при сравнении больных группы 2 с больными группы 1 (p<0,05)

Нарушения общей гемодинамики в виде стабильной АГ у пациентов групп 1-5 были верифицированы при помощи суточного мониторинга АД. У пациентов групп 1-5 значения гипертонических индексов времени для САД и ДАД (табл. 3), уровень среднесуточного САД и ДАД и максимальная плотность САД и ДАД [61], подтверждают АГ согласно Рекомендациям ВНОК [27].

Таблица 3

**Параметры гемодинамики по данным суточного мониторирования
АД у пациентов исследованных групп**

Параметр	Контрольная группа (n=106)	Группа 1 (n=188)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=375)	Группа 4 (n=183)	Группа 5 (n=107)
Ds, ед	13,98±4,47	12,13±6,36	12,64±7,55	9,76±9,19*	11,19±8,15*	6,93±8,32*
Dld, ед	19,06±6,52	17,25±7,9	17,46±8,97	13,57±9,39*	16,2±8,62*	11,53±9,72*
SDs, ед	13,75±2,75	14,66±2,82	16,04±3,1	15,69±4,78*	15,76±4,16*	17,53±5,07*
SDd, ед	13,07±12,26	11,87±2,97	12,66±2,87	11,73±3,21	23,24±116,08	11,76±3,6
HIS, %	6,26±10,16	44,03±26,47*	49,7±28,79*	50,06±30,86*	48,88±28,18*	49,38±34,63*
HID, %	8,64±10,8	46,7±19,87*	51,61±27,7*	46,85±29,69*	47,31±158,77*	42,91±30,41
мп САД, мм рт.ст.	111,03±11,58	138,56±16,98*	136,65±17,97*	137,37±21,74*	141,52±16,28*	139,25±22,17*
мп ДАД, мм рт.ст.	70,78±8,62	85,35±11,15*	85,82±10,8*	93,42±12,63*	87,67±12,09*	88,13±15,8*
мп ЧСС, уд. в мин.	71,12±11,4	74,29±13,23	72,18±13,42	73,68±11,43	67,67±11,81	70±14,61
САД среднесуточное, мм рт.ст.	112,16±8,47	139,22±8,64 *	137,46±9,29 *	145±6,25 *	141,52±6,28 *	142,19±7,11 *
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	71,19±6,38	89,3±5,64 *	88,34±4,9 *	87,48±4,46 *	87,67±4,09 *	78,48±4,48 *
ЧСС среднесуточная, уд. в мин.	77,44±8,61	78,25±9,17	75,25±8,88	77,1±8,75	71,16±10,72	81,19±12,73*

*-изменения статистически значимы при сравнении с контрольной группой (p<0,05)

По всем анализируемым параметрам СМАД пациенты групп 1-5 были сравнимы между собой. При этом нарушений циркадного ритма АД у пациентов групп сравнения не выявлено (табл. 3). Этот факт представляется значимым, поскольку нарушения циркадного ритма АД ассоциируются с определенными закономерностями развития ГЛЖ [21,24,60].

Сформированные по описанному в главе 2.1. принципу подгруппы лечения (1-4А₁ и Б₁, 1-4А₂ и Б₂, см. рис.2) были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД (табл. 4).

Характеристика подгрупп лечения

	n	Мужчины/ Женщины*	Возраст, лет*	САД, мм рт.ст.*	ДАД, мм рт.ст.*	ЧСС, уд в мин*
Группа IA ₁	35	18/17	50±9,08	137,69±8,67	91,5±8,88	68,27±9,98
Группа IA ₂	28	13/15	53,34±7,12	139,52±7,22	90,01±9,12	74,12±11,72
Группа IB ₁	35	19/16	47,29±11,26	136,81±8,94	94,6±6,23	70,09±12,06
Группа IB ₂	22	12/10	51,08±7,03	132,07±9,13	92,14±8,62	69,65±10,19
Группа IIA ₁	56	30/26	51,93±11,01	134,19±9,18	96,22±6,35	75,22±10,02
Группа IIA ₂	39	22/19	51,33±10,45	139,98±8,28	91,57±7,96	65,94±12,33
Группа IIB ₁	59	27/32	49,29±10,2	138,25±7,44	99,54±5,61	77,37±12,11
Группа IIB ₂	43	18/25	52,21±17,9	136,25±9,2	92,99±9,24	70,12±10,31
Группа IIIA ₁	43	21/22	62,25±4,44	138,75±8,32	96,75±6,78	78,52±9,65
Группа IIIA ₂	44	21/23	59,98±10,26	136,33±8,69	91,02±8,31	70,45±11,28
Группа IIIB ₁	43	22/21	56,6±10,54	132,4±8,21	94,2±4,02	68,85±13,22
Группа IIIB ₂	46	24/22	60,31±8,52	139,87±9,26	93,43±6,81	79,64±11,02
Группа IVA ₁	22	10/12	61,42±10,3	137,2±8,24	95,25±7,74	76,44±12,87
Группа IVA ₂	28	12/11	60,21±7,24	139,62±9,17	92,37±8,07	75,55±9,69
Группа IVB ₁	26	11/12	60,2±9,32	139,55±8,22	94,6±7,35	72,26±10,42
Группа IVB ₂	33	11/11	61,08±7,21	137,27±8,22	91,01±6,25	73,39±12,21

*- для всех $p > 0,05$ при попарных сравнениях

2.3. Методы исследования

2.3.1.Общеклиническое и лабораторное обследование

Включало измерение роста (см) и массы тела (кг), вычисление ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), определение окружности талии (ОТ) (см). Всем пациентам проводилось исследование биохимического анализа крови, включавшего определение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunochemistry Systems» фирмы “Beckman Coulter” (США). Проводилось исследование уровня мочевины (унифицированным методом с фосфорновольфрамовым реактивом), определением МНО, АЧТВ, уровня калия, ТТГ. Для пациентов групп 4 и 5 проводилось определение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы и определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе “Glycomat DS5” фирмы “Drew” (Drew Scientific, Великобритания) [25].

2.3.2. Инструментальное обследование

Для верификации АГ всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия) по стандартным методикам (Рогоза А.Н., 2002) [61].

В дневное время АД регистрировалось каждые 15 минут, в ночное – каждые полчаса. Анализировались следующие показатели СМАД: среднесуточное, среднедневное и средненочное значения систолического и диастолического АД [42]; максимальные и минимальные значения АД за указанные выше промежутки времени; среднесуточное пульсовое давление (ПД). «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) - проценту времени, в течение которого величины АД выше пороговых значений (140/90 мм рт.ст. для периода бодрствования и 120/80 мм рт.ст. для сна) [42].

Вариабельность АД рассчитывали как стандартные отклонения от средних значений АД в исследуемый период времени. Поскольку на суточную вариабельность АД существенное влияние оказывает степень ночного снижения АД (степень перепада “день-ночь”), оценка вариабельности АД проводилась отдельно для периода бодрствования и периода сна. В качестве нормативов вариабельности АД использовались следующие критические значения [62]: для САД – 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт.ст. (день/ночь).

Пациентам групп 1-3 с целью исключения ишемии миокарда проводилась велоэргометрия (Валента, Россия) с контролем ЭКГ в 12 отведениях.

С целью оценки вариабельности ритма сердца и структурно – функционального состояния сердца проводилось бифункциональное суточное мониторирование АД и электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия) согласно рекомендациям Северо-Американского Электрофизиологического общества [171]. ВРС анализировалась с помощью:

1. временных параметров ВРС, в том числе:

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней продолжительности R-R интервалов (отражает общую вариабельность ритма сердца, обусловленную всеми периодическими составляющими сердечного ритма для данной записи, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы);

HRVti – триангулярный индекс – общее количество R-R интервалов, деленное на высоту гистограммы всех R-R интервалов, измеренную по дискретной шкале с шагом 1/128 сек (характеризует общую ВРС);

rMSSD (мс) – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними R-R интервалами (используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра);

SDANN (мс) – стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, вычисленных по 5-минутным промежуткам (используется

преимущественно для оценки низкочастотного (симпатического) компонента спектра).

2. спектральных параметров ВРС, в том числе:

TP (mc^2) – общая мощность колебаний ЧСС в диапазоне от 0,005 до 0,8 Гц (полный спектр частот);

LF (mc^2) – мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне от 0,05 до 0,15 Гц (низкочастотная составляющая спектра);

HF (mc^2) – мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц (высокочастотная составляющая спектра);

LF/HF (нормализованные единицы) – индекс симпатовагального взаимодействия [32].

Исследование толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводилось при ультразвуковой доплерографии сосудов брахиоцефального русла на аппарате «Aloka SSD 4000» линейным датчиком с частотой 7 МГц. ТИМ измерялась по методике P. Pignoli [179] как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвет-интимы и медиа-адвентиции, в поперечном сечении вручную при помощи электронного штангенциркуля. В качестве нормальных значений использовали рекомендованные экспертами Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в 2007 г. значения толщины стенки $< 0,9$ мм, утолщение ТИМ - 0,9-1,3 мм, а критерием бляшки обозначена ТИМ, равная 1,3 мм.

2.3.3. Исследование структурно-функциональных параметров сердца

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Aloka SSD 4000» фазированным датчиком с частотой 5 МГц в секторальном режиме с оценкой показателей, характеризующих структуру и функцию сердца, в

соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006) [241]:

1. Структурно-геометрические показатели

- толщина стенок ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (МЖПд, мм), толщина задней стенки ЛЖ в конце систолы и диастолы (ТЗСЛЖс и ТЗСЛЖд, мм),
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР, мм),
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР, мм),
- конечно-систолический объем левого желудочка (КСО, мл)
конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО, мл)
ударный объем левого желудочка (УО, мл),
КСО, КДО и УО индексировали к площади поверхности тела (ППТ).
ППТ рассчитывалась по формуле De Bois [133]
- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R.Devereux и N.Reichek:
$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * [(\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$
 [130],
- индекс массы миокарда ЛЖ относительно площади тела (ММЛЖ/ППТ, г/м²),
- индекс массы миокарда ЛЖ в пересчете на рост (ИММЛЖ/р^{2,7}, г/м^{2,7}) по формуле G. De Simone с соавт. (1992) [128]:
$$\text{ИММЛЖ/р}^{2,7} = \text{ММЛЖ/рост(м)}^{2,7}$$
- Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС, ед.)
$$\text{ОТС} = (\text{ТЗС ЛЖд} + \text{МЖПд}) / \text{КДР};$$
- Расчет индексов сферичности: систолический индекс сферичности (ИСс, ед.) = КСР/Нс, диастолический индекс сферичности: (ИСд) = КДР/Нд, где Нс и Нд (мм) – высота ЛЖ в систолу и диастолу, измеренная в четырехкамерной позиции из апикального доступа.

2. Параметры, характеризующие систолическую функцию:

- ФВ (%) рассчитывалась автоматически по формулам Teicholz и Simpson;

- систолический миокардиальный стресс (МСс), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ (МСс, дин/см²) по формуле R.Devereux (1983) [241]:

$$МСс = [0,98 * (0,334 * КСР * САД) / ТЗСЛЖс * (1 + (ЗСЛЖс / КСР))];$$
- Отношение МСс/КСОИ (ед.), характеризующее степень участия дилатации полости ЛЖ в диастолу в процессе компенсации насосной функции [38];
- Отношение ФВ/МСс (ед.) характеризует сократительную функцию ЛЖ с позиций его геометрии, адекватность напряжения стенки при формировании выброса [38];
- Систолический индекс ремоделирования (ИСИР, ед.) = ФВ/ИСд [7].

3. Параметры, характеризующие диастолическую функцию:

- интегральная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е_i, м/сек);
- интегральная скорость активного предсердного наполнения (А_i, м/сек);
- отношение скоростей пассивного и активного компонента трансмитрального потока (Е/А);
- время изоволюмического расслабления (IVRT, мс);
- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DecT, мс).

В работе использовались ультразвуковые диагностические критерии диастолической дисфункции, предложенные Рабочей группой Европейского общества кардиологов [242], что позволило считать патологическими следующие значения исследовавшихся показателей: IVRT > 100 мс (30-50 лет); Е/А < 1,0 (в возрасте до 50 лет); DT > 220 мс (в возрасте до 50 лет).

- диастолический миокардиальный стресс, характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ (МСд, дин/см²) в диастолу:

$$МСд = [0,98 * 0,334 * ДАД * КДР / ТЗСЛЖд * [1 + (ТЗСЛЖд / КДР)]] [201];$$

- Отношение МСд/КДОИ (ед.), характеризующее степень участия дилатации полости ЛЖ в диастолу в процессе компенсации насосной функции [38];
- Конечного-диастолическое давление ЛЖ, рассчитываемое по формуле:

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 * (V_A * ET_A) / (V_E * ET_E), \text{ мм. рт.ст. [270];}$$
- Конечного-диастолическое напряжение стенки ЛЖ:

$$\text{КДНС} = \text{КДД} * \text{КДР} / 4 * TЗСЛЖ_d, \text{ дин/см}^2 \text{ [85];}$$
- Диастолический индекс ремоделирования ЛЖ:

$$\text{ИДИР} = \text{DecT} / \text{ИСд}, \text{ ед. [38].}$$

Для удобства использования количественных индексов, характеризующих ремоделирование ЛЖ сердца (далее – маркеров ремоделирования ЛЖ), мы разделили их на 3 группы параметров (как уже продемонстрировано в главе «Материалы и методы» (табл.5):

- структурно-геометрические характеристики сердца,
- индексы, отражающие систолическую функцию ЛЖ,
- индексы, отражающие диастолическую функцию.

Таблица 5

Маркеры ремоделирования сердца при Эхо-КГ

Параметры, характеризующие структуру	Параметры, характеризующие систолическую функцию	Параметры, характеризующие диастолическую функцию
1. ИММЛЖ/рост ^{2,7}	1. ИСИР	1. ИДИР
2. Индексы сферичности ЛЖ (ИСс, ИСд)	2. МСс	2. МСд
	3. МСс/КСОИ	3. МСд/КДОИ
	4. ФВ/МСс, ФВ/МСд	4. КДД, КНДС

2.4. Методы статистической обработки результатов.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ “Statistica” (версия 6.0) и Excel (версия 2003).

Нормальность распределения данных проверялась дескриптивными методами (на основе показателей эксцесса и асимметрии), визуализацией (с

построением гистограммы и наложением кривой нормального распределения) и оценкой критерия согласия распределений Шапиро-Уилкса [58].

Результаты приведены в виде Me (P25; P75) - медианы и интерквартильного размаха - 25-й и 75-й процентиля, а также $M \pm s$ - среднее значение \pm стандартное отклонение. Для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии.

Достоверность корреляции определялась с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. При значении $r > 0,7$ и $p \leq 0$, связь считалась сильной, при $0,5 > r > 0,7$ и величине $0,01 < p \leq 0,05$ – средней, при $p > 0,3$ и $r > 0,5$ и значениях $0,05 < p \leq 0,1$ – умеренной, с тенденцией к достоверной связи, при $0,2 > r > 0,3$ и величине $p > 0,1$ - слабой, статистически незначимой.

Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки межгрупповых различий изучавшихся показателей применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между тремя группами рассчитывалась по тесту Крускал-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. При неудовлетворении условий применения асимптотических методов (количество ячеек со значениями менее 5), использовался точный тест Фишера с доверительным интервалом 95% или точное значение p (для таблиц 2x2).

Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимой переменных, с учётом влияния других переменных, построения моделей прогнозирования независимых переменных с учетом изменения зависимых применялся метод пошаговой множественной линейной регрессии. Для определения доли влияния анализируемого факторного признака

на результативный признак определялся коэффициент детерминации (r^2). Достоверность уравнений регрессии оценивалась по значимости критерия Фишера (F). Достоверный уровень определялся при $p \leq 0,05$.

Так как группа контроля значимо отличалась от пациентов с АГ по величинам АД, при сравнении показателей ЭХО-КГ, зависящих от перечисленных факторов, проводилась соответствующая их корректировка по АД с использованием уравнения линейной регрессии.

Для определения чувствительности и специфичности параметров ремоделирования ЛЖ использовали построение четырехпольных таблиц соотношений между результатами данного клинического теста и «золотым стандартом диагностики» [58]. Подробно методика описана в главе 4.7. Проводились исследования диагностической ценности параметра, построение характеристических кривых с определением точки разделения параметров.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ СЕРДЦА И ЕГО ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ АГ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска и самостоятельным звеном в цепи событий сердечно-сосудистого континуума [257]. «Гипертонический каскад» ускоряет развитие ремоделирования сердца и формирование ХСН [9]. По данным различных исследователей, около 60–70% больных с гипертонической болезнью умирают от сердечных осложнений, подавляющее большинство из них от сердечной недостаточности, в то время как от мозговых инсультов погибает 30% больных [27].

Влияние гипертонии на сердце продемонстрировано большим количеством исследователей. Еще в 1950 Т.Ф. Ланг писал: «Среди всех симптомов гипертонической болезни проявления со стороны сердца занимают первое место».

С тех пор многочисленные работы были посвящены изучению особенностей состояния сердца при гипертонической болезни [14,34,126]. Открытым остается вопрос, что делает сердце наиболее уязвимым в этих условиях, каковы самые ранние проявления патологического процесса, развивающегося в миокарде в условиях гипертонии, которые в конечном итоге приводят к осложнениям, не поддающимся лечению. В этой связи актуально исследование механизмов развития поражения сердца и прогрессирования заболевания при АГ.

В данной части работы представлено исследование закономерностей ремоделирования ЛЖ сердца у пациентов с АГ при сочетанном воздействии одного и множества факторов кардиоваскулярного риска, присоединении

ассоциированных клинических состояний (ИБС) и дебютировании ХСН. Целью настоящего раздела исследования явилось создание концепции патогенеза ремоделирования ЛЖ при АГ под влиянием присоединения сочетанных факторов риска, развития ассоциированных клинических состояний и осложнений для поиска возможностей наиболее ранней диагностики прогрессирования заболевания.

3.1. Особенности структурно-функциональной перестройки сердца и вариабельности сердечного ритма при изолированной артериальной гипертензии

Изучению структурно-функциональной перестройки сердца при АГ посвящено значительное количество исследований [14,34,46]. Наиболее ранним предвестником гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки левого желудочка у больных АГ, считается нарушение диастолической функции левого желудочка [46,158]. Однако диастолическая дисфункция и гипертрофия левого желудочка не являются ранними проявлениями структурно-функциональных изменений сердца [99].

В данном разделе работы представлены исследования закономерностей ремоделирования сердца у больных изолированной АГ (группа 1) и факторов, оказывающих влияние на его характер.

Проведено сравнение пациентов с АГ (группа 1) с пациентами контрольной группы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, конституциональным характеристикам (таблица 2).

При стандартном ЭхоКГ обследовании пациентов было обнаружено, что ни размеры камер, ни форма полости ЛЖ, ни параметры систолической и диастолической функции ЛЖ в группе 1 не отличались от таковых в группе контроля (табл. 6).

Пациенты группы 1 статистически значимо отличались от контрольной группы увеличенными значениями толщины стенок ЛЖ (МЖПд, $p=0,02$ и ТЗСЛЖд, $p=0,01$) (табл. 6). В группе больных АГ также было выявлено снижение интегральных скоростей пиков трансмитрального потока: E_i ($p<0,001$) и A_i ($p<0,02$). Снижение соотношения E/A в группе больных АГ, будучи статистически значимым ($p<0,001$), не являлось гемодинамически и клинически значимым, поскольку не выходило за пределы нормативных значений [99] и не сопровождалось изменениями иных параметров трансмитрального кровотока (IVRT, DecT) (табл. 6).

Таблица 6

Структурно-геометрические параметры по данным ЭХОКГ у группы контроля и группы 1

Параметр	Контрольная группа (n=106)	Группа 1 (n=188)	p
КСР, мм	28,31±2,9	28,33±3,18	0,53
КДР, мм	46,32±4,31	46,71±3,89	0,11
ФВ, %	69,06±4,45	69,13±4,43	0,21
МЖПд, мм	7,91±1,08	8,86±1,71	0,02
ТЗС ЛЖд, мм	8,02±1,02	9±1,61	0,01
ТЗС ЛЖс, мм	13,86±1,65	14,86±1,85	0,03
E_i , м/с	0,79±0,15	0,66±0,21	<0,001
A_i , м/с	0,54±0,11	0,62±0,17	0,02
IVRT, мс	68,46±10,64	79,86±23,76	0,24
DecT, мс	190,26±37,88	200,38±37,71	0,19
E/A , ед.	1,53±0,39	1,11±0,39	<0,001
ИММЛЖ/ППТ, г/м ²	84,26 (75,08; 99,7)	97,67 (86,28; 106,73)	<0,001
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	43,17 (38,83; 47,2)	<0,001
ОТС, ед.	0,35 (0,31; 0,38)	0,36 (0,33; 0,43)	0,04
ИСс, ед.	0,47 (0,43; 0,51)	0,42 (0,4; 0,5)	0,35
ИСд, ед.	0,64 (0,6; 0,7)	0,63 (0,57; 0,68)	0,56
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	124,76 (112,56; 133,66)	<0,001
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	161,91 (145,76; 189,03)	0,12
КДд, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	11,42 (7,2; 12,7)	<0,001
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	12,58 (10,78; 15,17)	0,04
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	111,7 (96; 120)	0,12
ИДИР, ед.	289,19 (257,11; 332,41)	312,16 (254,38; 354,91)	0,31
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	7,04 (5,54; 7,37)	0,71
МСд/КДОИ, ед.	2,78 (2,45; 3,09)	2,93 (2,48; 3,08)	0,46
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,55 (0,52; 0,66)	0,02
ФВ/МСд, ед.	0,43 (0,39; 0,48)	0,41 (0,37; 0,47)	0,73

При сравнении маркеров ремоделирования ЛЖ в группе 1 были выявленные статистически значимые отличия от контрольной группы (табл.

б). Так, в группе 1 выявлено повышение МСс ($p < 0,001$) (при отсутствии значимых различий в ФВ это приводило к снижению ФВ/МСс ($p = 0,02$)). ИММЛЖ/рост^{2,7} был выше в группе 1 ($p < 0,001$), наряду с увеличением ОТС ($p = 0,04$). Повышение КДД ($p < 0,001$) и КДНС ($p = 0,04$) отражало увеличение жесткости ЛЖ.

При анализе ВРС на основе 24-х часовых записей ЭКГ у пациентов группы 1 было обнаружено, что наиболее значимым отличием в параметрах ВРС у пациентов с изолированной АГ явилось повышение LF/HF в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), что отражает преобладание активности СНС у пациентов с АГ (табл. 7). Полученный результат согласуется с данными Шабалина А.В. [33].

Таблица 7

Структурно-геометрические параметры у группы

контроля и группы 1

Параметр	Контрольная группа (n=106)	Группа1 (n=188)	p
SDNN, мс	167 (148; 194)	160,5 (133; 188)	0,18
LF, мс ²	832 (454; 1413)	757,5 (476; 904)	0,03
HF, мс ²	389 (214; 878)	277 (168; 427)	0,73
LF/HF, мс ²	2,1 (1,6; 2,5)	2,5 (2,1; 3,5)	<0,001
HRVTi, ед.	42 (35; 52)	39,5 (34; 48)	0,22

Известно, что повышение активности СНС является одним из патогенетических факторов повышения сосудистого периферического сопротивления, развития ГЛЖ у пациентов с АГ [15]. Для исследования вклада данного патогенетического фактора в ремоделирование ЛЖ у больных с изолированной АГ было проведено изучение параметров ВРС в группе 1.

Среди пациентов с изолированной АГ было выделено две группы больных – имеющих гиперсимпатикотонию (LF/HF $\geq 2,5$ ед., подгруппа 1', n=106, возраст $51,3 \pm 6,12$ года, АД $139,01 \pm 7,42/87,98 \pm 4,54$ мм рт.ст., ЧСС $76,72 \pm 6,55$ уд в мин) и с нормальным уровнем симпатовагального баланса (LF/HF $< 2,5$ ед., подгруппа 1'', n=82, возраст $54,32 \pm 10,02$ года, АД

136,98±6,32/88,43±5,02 мм рт.ст., ЧСС 77,21±7,08 уд в мин). Пациенты этих групп были сравнимы по уровню АД, возрасту и половому составу. При сравнении параметров ремоделирования ЛЖ было выявлено, что в подгруппе 1` миокардиальный стресс был статистически значимо выше, чем в подгруппе 1`` (125,21 (110,26; 130,58) в подгруппе 1`, 108,98 (101,4; 118,23) дин/м² в подгруппе 1``, p=0,03). У пациентов подгруппы 1` также статистически значимо выше был индекс ММЛЖ (ММЛЖ/рост^{2,7} 45,31 (36,93; 49,87) г/м^{2,7} в подгруппе 1`, 39,82 (32,55; 40,64) г/м^{2,7} в подгруппе 1``, p=0,02). Данный факт свидетельствует о том, что дисбаланс ВНС с преобладанием активности СНС является одним из факторов, форсирующих дезадаптивный характер ремоделирования ЛЖ.

Для анализа взаимовлияний показателей ВРС и структурно-функциональной перестройки ЛЖ, сопряженной с развитием и прогрессированием АГ, был проведен анализ корреляционных связей параметров ВРС и индексов ремоделирования ЛЖ.

Выявлены взаимосвязи структурно-геометрических показателей ремоделирования сердца и общей ВРС у пациентов контрольной группы (ММЛЖ и LF/HF (r=0,42, p<0,001; ФВ/МСс и LF/HF (r=-0,49, p<0,05). КДД и КДНС связаны с общей мощностью спектра (КДД и ТР r=-0,51, КДНС и ТР r=-0,45, p<0,001 в обоих случаях).

У больных группы 1 миокардиальный систолический стресс (МСс), повышение которого является одним из ключевых проявлений дебюта ремоделирования ЛЖ у больных АГ, имеет тесную прямую корреляционную зависимость с индексом симпатовагального баланса (МСс и LF/HF r=0,49 (p=0,05)), и в то же время отрицательную ассоциацию с индексом парасимпатической активности (МСс и HF, r=-0,51 (p=0,03)). Индексы, характеризующие адекватность миокардиального стресса систолической функции ЛЖ также тесно связаны с индексом высокочастотных колебаний ВРС (ФВ/МСс и HF r=-0,64 (p<0,001)).

То есть, действительно, повышение активности СНС приводит к дезадаптивному ремоделированию ЛЖ, а увеличение парасимпатических влияний ассоциировано со снижением миокардиального стресса, индекса ремоделирования и соотношения ФВ/МС (табл. 8).

Таблица 8

Корреляционные взаимосвязи параметров ВРС и ремоделирования сердца у пациентов с АГ (группа 1)

Параметр	r	p
МСс: pNN50	-0,48	0,04
КДД: pNN50	0,48	0,04
ФВ/МСс: pNN50	0,52	0,03
МСс: HF	-0,51	0,03
МСс: LF/ HF	0,49	0,04
ИСИР: HF	-0,49	0,04
ИСИР: LF/ HF	0,49	0,05
ФВ/МСс: HF	-0,64	<0,001
ФВ/МСс: LF/HF	-0,57	0,02
ФВ/МСд: HF	-0,63	<0,001

Выявленные взаимосвязи КДД и ИСИР с параметрами ВРС (табл. 8), и связь ИСИР с индексом симпатовагального баланса также свидетельствуют о вкладе вегетативной дисрегуляции в процессы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

То есть, основная суть процессов ремоделирования ЛЖ при АГ заключается в нарастании систолического и диастолического миокардиального стресса, повышении жесткости ЛЖ и конечно-диастолического давления, тенденции к увеличению массы миокарда ЛЖ. При отсутствии значимых различий в ФВ это сопровождается дезоптимизацией нагрузки на стенку при формировании выброса (снижением ФВ/МСс) и включением «объемзависимых» систолических механизмов компенсации насосной функции (нарастание МСс/КСОИ).

Дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием активности СНС является одним из факторов, форсирующих дезадаптивный характер ремоделирования ЛЖ. Положительная корреляционная связь систолического миокардиального стресса и общей мощности спектра, отрицательная связь

ИСИР с индексом симпатовагального баланса также свидетельствуют о вкладе вегетативной дисрегуляции в процессы дезадаптивного ремоделирования и снижение систолической функции ЛЖ у больных с артериальной гипертензией.

3.2. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и дислипидемии на структурно-функциональную перестройку сердца

Дислипидемия является одним из наиболее часто встречающихся факторов риска, который усугубляет развитие дисфункции эндотелия, ремоделирование сосудистой стенки [137]. Частота встречаемости дислипидемии среди пациентов с АГ очень высока [29], что повышает риск раннего развития ИБС [123] и подчеркивает актуальность исследования вклада дислипидемии в патогенез ремоделирования ЛЖ у этой категории больных.

Для исследования вклада одного фактора риска - дислипидемии – в ремоделирование ЛЖ у больных АГ проведена данная часть исследования.

Проведено одномоментное сравнительное исследование групп 1, 2 и контрольной группы.

При стандартном ЭхоКГ исследовании группа 1 (пациенты с изолированной АГ) и группа 2 (больные АГ с дислипидемией) не различались между собой (табл. 9).

Нарушений сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с АГ в нашем исследовании выявлено не было. Это согласуется с результатами многочисленных работ, демонстрирующих возможность сохранения нормальных величин показателей систолической функции ЛЖ, несмотря на длительный анамнез АГ [206] (ФВ не имела значимых различий в группах контроля, 1 и 2 – табл. 9).

При сравнении групп 1 и 2 с контрольной группой выявлено, что у пациентов с АГ и дислипидемией (группа 2) характер ремоделирования ЛЖ был сходным с группой 1.

Таблица 9

Структурно-геометрические и функциональные параметры ЛЖ у пациентов контрольной группы, пациентов с изолированной АГ (группа 1) и АГ в сочетании с ДЛП (группа 2)

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 1 (n= 188)	Группа 2 (n= 95)	Р (Крускаль-Уоллис)	р
	1	2	3		
КСР, мм	28,31±2,9	28,33±3,18	29,49±3,52	0,01	p1-3=0,03
КДР, мм	46,32±4,31	46,71±3,89	47,76±3,69	<0,01	p1-3=0,03
ФВ, %	69,06±4,45	69,13±4,43	68,24±5,09	0,21	p1-3>0,05
МЖП д, мм	7,91±1,08	8,86±1,71	9,3±1,57	<0,01	p1-2=0,02 p1-3<0,001
ТЭС ЛЖд, мм	8,02±1,02	9±1,61	9,47±1,34	<0,01	p1-2=0,01 p1-3<0,001
IVRT, мс	68,46±10,64	79,86±23,76	82,48±15,57	<0,01	p1-3<0,001
DecT, мс	190,26±37,88	200,38±37,71	206,69±37,46	0,01	p1-3<0,001
Е/А, ед	1,53±0,39	1,11±0,39	0,99±0,32	<0,01	p1-3<0,001
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	43,17 (38,83; 47,2)	47,21 (41,07; 53,56)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001
ИСс, ед	0,47 (0,43; 0,51)	0,42 (0,4; 0,5)	0,46 (0,42; 0,49)	0,12	p1-3>0,05
ИСд, ед	0,64 (0,6; 0,7)	0,63 (0,57; 0,68)	0,64 (0,61; 0,69)	0,41	p1-3>0,05
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	124,76 (112,56; 133,66)	127,48 (114,25; 140,75)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	161,91(145,76; 189,03)	160,63 (146,12; 175,65)	0,52	p1-3>0,05
КДД, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	11,42 (7,2; 12,7)	13,94 (9,6; 15,77)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001 p2-3=0,02
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	12,58 (10,78; 15,17)	14,61 (11,1; 20,48)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001 p2-3=0,04
ИСИР, ед	104,88 (98,13; 115,71)	111,7 (96; 120)	105,9 (98,17; 116,32)	0,82	p1-3>0,05
ИДИР, ед	289,19 (257,11; 332,41)	312,16 (254,38; 354,91)	308,88 (273,52; 372,52)	0,04	p1-3>0,05
ОТС, ед	0,35 (0,31; 0,38)	0,36 (0,33; 0,43)	0,39 (0,35; 0,43)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001
МСс/КСОИ, ед	6,55 (5,51; 7,2)	7,04 (5,54; 7,37)	6,94 (6,02; 8,1)	0,04	p1-2=0,01 p1-3<0,001
МСд/КДОИ, ед	2,78 (2,45; 3,09)	2,93 (2,48; 3,08)	2,8 (2,48; 3,08)	0,98	p1-3>0,05
ФВ/МСс, ед	0,61 (0,57; 0,66)	0,55 (0,52; 0,66)	0,53 (0,47; 0,63)	<0,001	p1-2=0,01 p1-3<0,001
ФВ/МСд, ед	0,43 (0,39; 0,48)	0,41 (0,37; 0,47)	0,42 (0,37; 0,48)	0,06	p1-2=0,01

Так, в группе 2 отмечено нарастание миокардиального систолического стресса (p<0,001) и его отношения к индексированному КСО (МСс/КСОИ), повышение КДД и КДНС (p<0,001 в обоих случаях), снижение ФВ/МСс

($p < 0,001$), что оказалось характерным как для ремоделирования ЛЖ у пациентов группы 1 (изолированная АГ) (см. раздел 3.1.), так и для больных группы 2 (табл. 9).

Статистически значимыми по отношению к контрольной группе оказались увеличение толщины МЖП, ТЗСЛЖ ($p < 0,001$ в обоих случаях). Увеличение толщины стенок ЛЖ (таблица 9) сопровождалось статистически значимым увеличением ИММЛЖ/ $p^{2.7}$ ($p = 0,01$) и ОТС ($p = 0,01$).

Гипертрофия миокарда на начальном этапе АГ служит одним из важных факторов, ответственных за поддержание систолической функции ЛЖ: нормальный ударный выброс обеспечивается приростом массы сокращающегося миокарда [53]. Показано, что наличие ГЛЖ у пациентов с начальной умеренной АГ, как правило, существенно не влияет на показатели сократительной функции ЛЖ, свидетельствуя о первичности ее гиперфункции по отношению к гипертрофии [186].

В группе 2 отмечалось увеличение времени изоволюмического расслабления (IVRT $68,46 \pm 10,64$ мс в контрольной группе и $82,48 \pm 15,57$ мс в группе 2, $p < 0,001$) и DecT ($190,26 \pm 37,88$ мс в контрольной группе и $206,69 \pm 37,46$ мс, $p < 0,001$). Однако диастолическая дисфункция лишь формировалась у пациентов группы 2 ($E/A = 0,99 \pm 0,32$ ед.) (табл. 9).

У пациентов группы 2 несмотря на наличие дислипидемии не обнаружено проявлений атеросклеротического поражения сердца и сосудов при стандартном ультразвуковом обследовании. Для исследования вклада ДЛП в процесс структурно-функциональной перестройки сердца у больных АГ группу 1 сравнили с группой 2 (табл. 9). Было выявлено, что сравниваемые группы не различались между собой по индексам, характеризующим массу миокарда, объемные характеристики ЛЖ, его форму, геометрические соотношения, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ.

Группа 2 статистически значимо отличалась от 1 по значениями КДД ($p=0,02$) и КДНС ($p= 0,04$), которые явились отличительными чертами вклада дислипидемии в ремоделирование ЛЖ при АГ.

Одним из механизмов, объясняющих повышение жесткостных свойств камеры ЛЖ у пациентов с АГ в присутствии ДЛП является развитие интерстициального фиброза [95,101,290], вызванного развитием эндотелиальной дисфункции и повышения периферического сопротивления сосудов микроциркуляторного русла [154] при инактивации оксида азота окисленными ЛПНП [137,138].

При анализе параметров ВРС у пациентов группы 2 в отличие от контрольной группы выявлялось снижение общей ВРС (значимое меньшие значения SDNN и общей мощности спектра) (табл. 10). На фоне снижения как симпатической, так и парасимпатической активности (снижение LF, HF) доминировала СНС (LF/HF статистически значимо выше в группе 2) (табл. 10).

Таблица 10

Параметры ВРС у пациентов контрольной группы, пациентов с изолированной АГ (группа 1) и АГ в сочетании с ДЛП (группа 2)

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 1 (n= 188)	Группа 2 (n= 95)	Р (Крускаль-Уоллис)	Р
	1	2	3		
SDNN, мс	167 (148; 194)	160,5 (133; 188)	140 (125; 169)	<0,001	p1-3<0,001 p2-3=0,04
LF, мс ²	832 (454; 1413)	757,5 (476; 904)	562,5 (369; 836)	0,03	p1-3<0,001 p2-3=0,04
HF, мс ²	389 (214; 878)	277 (168; 427)	204 (120; 389)	<0,001	p1-3<0,001 p2-3=0,04
LF/HF, мс ²	2,1 (1,6; 2,5)	2,5 (2,1; 3,5)	2,9 (1,7; 4,15)	<0,001	p1-3<0,001 p1-3<0,001
TP, мс ²	3516 (2007; 5045)	2918 (2220; 3987)	2138 (1668; 2973)	0,03	p1-3<0,001
HRVTi, ед.	42 (35; 52)	39,5 (34; 48)	36 (31; 42)	<0,001	p1-3<0,001

При сравнении параметров ВРС между группами 1 и 2 статистически значимо различались SDNN, LF и HF (табл. 10), Данные отличия являются клинически значимыми, поскольку снижение как симпатических, так и

парасимпатических влияний сопровождается доминированием СНС, и снижением общей ВРС (прогностически неблагоприятный фактор) [17].

Данное предположение находит подтверждение при анализе корреляционных связей параметров ВРС и индексов ремоделирования ЛЖ: было выяснено, что даже умеренное преобладание симпатической активности не безразлично для структурной перестройки ЛЖ.

При исследовании связей индексов липидного обмена и параметров ремоделирования ЛЖ выявлено, что КДД имеет позитивную связь с ЛПВП ($r=0,48$, $p=0,04$). ОХ имеет умеренную отрицательную связь с LF ($r=-0,47$, $p<0,001$) и положительную с ИСс ($r=0,41$, $p<0,001$) (рис. 3).

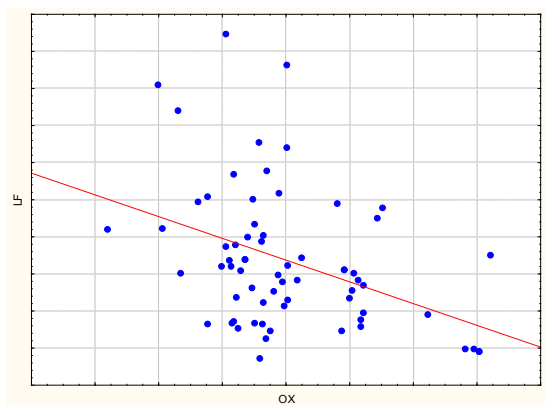


Рис. 3. Корреляционные связи ОХ и LF у пациентов с АГ в сочетании с дислипидемией

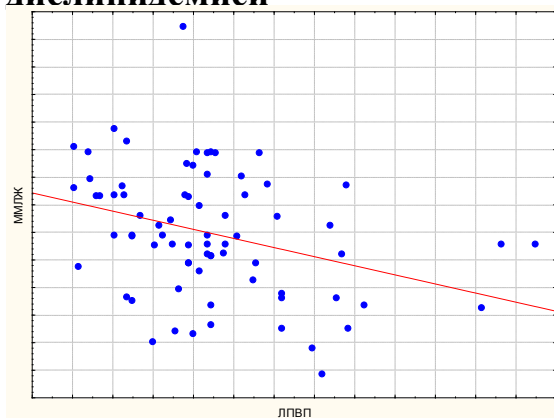


Рис. 4. Корреляционные связи ММЛЖ и ЛПВП у пациентов с АГ в сочетании с дислипидемией

При этом, ЛПВП имеет отрицательную связь с ММЛЖ ($r=-0,45$, $p<0,001$) (рис. 4).

Эти корреляционные связи имеют клиническое значение, так как позволяют выявить, что атерогенные фракции липопротеидов имеют связь с предикторами прогрессирования ремоделирования ЛЖ. То есть, сдвиги в липидном спектре негативной направленности неизбежно приведут к структурно-функциональным изменениям в сердце.

Полученные нами взаимосвязи параметров ремоделирования ЛЖ и ВРС объяснимы. Известно, что симпатический отдел ВНС наряду с РААС, эндотелином 1 и др. оказывают прессорное, пролиферативное и антидиуретическое действие, а повышение тонуса СНС вызывает так называемую метаболическую даун-регуляцию [16]. Под влиянием активации СНС изменяется обмен норадреналина в периферических окончаниях СНС, приводя к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии [20]. Увеличение выделения норадреналина в симпатических окончаниях жировой ткани стимулирует процессы липолиза в адипоцитах, что ведет к увеличению концентраций жирных кислот в плазме крови. В результате этого повышаются синтез триглицеридов в печени и их концентрация в крови. Повышение концентрации свободных жирных кислот в крови препятствует поглощению глюкозы мышечными клетками и таким образом способствует нарастанию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Тканевая инсулинорезистентность – частый «спутник» дислипидемии – может вызывать десимпатизацию, т.е. снижение как высокочастотного, так и низкочастотного компонентов спектра [32,284].

При проведении многофакторного регрессионного анализа, который учитывал пол, статус курильщика, уровень липидов и глюкозы плазмы, ИМТ выявлено, что наличие дислипидемии (в виде повышенных значений ЛПНП и ОХ) сопряжено с нарастанием индекса систолической сферичности ($R^2=0,16$; $\beta=0,64$; $p=0,03$) и увеличению симпатовагального индекса LF/HF ($R^2=0,12$; $\beta=0,37$; $p=0,01$).

Указанные связи представляются весьма значимыми с клинических позиций, поскольку нарастание сферичности ЛЖ и симпатическая

гиперактивация являются одними из маркеров дезадаптивного ремоделирования ЛЖ при СС заболеваниях, ассоциированных клинических состояниях (ИБС) [16].

Резюмируя результаты данного раздела исследования, можно заключить, что наличие дислипидемии при АГ вызывает нарастание жесткости стенки и конечно-диастолического давления в ЛЖ, ухудшение диастолической функции ЛЖ, тенденцию к развитию гипертрофии ЛЖ. Атерогенные фракции липопротеидов имеют связь с предикторами ремоделирования ЛЖ, а неатерогенные (ЛПВП), напротив, негативно связаны с массой миокарда ЛЖ. Повышение жесткости по данным R.O. Halperin 2006 связано с развитием интерстициального фиброза. Также существенный вклад в нарастание жесткости ЛЖ вносит повышение периферического сопротивления, увеличение жесткости сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции.

Наличие дислипидемии (в виде повышенных значений ЛПНП и ОХ) способствует нарастанию индекса систолической сферичности и увеличению симпатовагального индекса LF/HF. Снижение общей ВРС и гиперсимпатикотония становятся важными факторами активации систолических и диастолических механизмов структурно-функциональной перестройки ЛЖ у больных АГ и дислипидемией.

Закономерности ремоделирования сердца при артериальной гипертензии с множественными факторами риска

В последние годы неуклонно нарастает количество больных, подверженных сочетанному влиянию факторов риска [127]. На сегодняшний день наиболее часто встречается сочетание факторов риска - ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия [44,84,132,175,226]. По данным Abel E.D., 2008 [89] липотоксичность и глюкозотоксичность при ожирении являются пусковыми механизмами структурно-функциональной перестройки ЛЖ [132,175].

Для исследования закономерностей перестройки сердца у пациентов с АГ и множественными факторами риска проведено открытое сравнительное одномоментное исследование групп 1-3 (пациентов с изолированной АГ, АГ в сочетании с одним фактором риска (АГ и ДЛП) и множественными факторами риска).

При сравнении клинико-демографических показателей пациенты группы 3 имели больший ОТ, ИМТ и уровень гликемии натощак как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой 2. По сравнению с контрольной группой пациенты групп 2 и 3 имели большую толщину стенок ЛЖ, что сопровождалось значимым увеличением ИММЛЖ/ $p^{2,7}$ ($p<0,001$) и ОТС ($p<0,001$) (табл. 11).

Нарушений систолической функции (ФВ) и выраженной диастолической дисфункции ЛЖ ни в группе 2, ни в группе 3 не было выявлено, однако DecT и соотношение E/A были статистически значимо ниже у пациентов этих групп по сравнению с контрольной группой. Группы 2 и 3 имели достоверно большие значения индексов, характеризующих жесткость ЛЖ (КДНС, $p<0,001$ для групп 2 и 3) и КДД ($p<0,001$ для групп 2 и 3).

**Структурно-функциональные характеристики ЛЖ у пациентов
контрольной группы и групп 2,3**

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=375)	р (Крус- каль- Уоллис)	р
	1	2	3		
КДОИ, мл/м ²	57,84±10,38	58,71±9,97	59,83±9,95	0,12	p1-3>0,05
КСОИ, мл/м ²	18,38±5,5	18,91±5,57	20,26±5,82	0,32	p1-3<0,001
КСР, мм	28,31±2,9	29,49±3,52	31,56±3,37	0,01	p1-2=0,03 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КДР, мм	46,32±4,31	47,76±3,69	50,5±3,88	0,01	p1-2=0,03 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ФВ, %	69,06±4,45	68,24±5,09	66,83±5,95	0,21	p1-3<0,001
МЖП д, мм	7,91±1,08	9,3±1,57	9,95±1,65	0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ТЗС ЛЖд, мм	8,02±1,02	9,47±1,34	10,12±1,51	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
DecT, мс	190,26±37,88	206,69±37,46	207,37±47,37	0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001
Е/А, ед.	1,53±0,39	0,99±0,32	1,01±0,08	0,01	p1-2<0,001 p1-3=0,04
ММЛЖ/рост ²⁷ , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	47,21 (41,07; 53,56)	56,06 (48,78; 67,67)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ОТС, ед.	0,35 (0,31; 0,38)	0,39 (0,35; 0,43)	0,41 (0,36; 0,44)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	127,48 (114,25; 140,75)	133,83 (122,46; 150,39)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КДд, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	13,94 (9,6; 15,77)	12,36 (8,84; 15,45)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	14,61 (11,1; 20,48)	14,22 (11,31; 19,49)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	105,9 (98,17; 116,32)	101,18 (93,1; 111,58)	0,82	p1-3=0,01 p2-3=0,02
ИДИР, ед.	289,19 (257,11; 332,41)	308,88 (273,52; 372,52)	307,03 (269,46; 343,75)	0,04	p1-3>0,05
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	6,94 (6,02; 8,1)	6,85 (6,11; 8,1)	0,04	p1-2<0,001 p1-3<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,53 (0,47; 0,63)	0,51 (0,43; 0,58)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,01

Повышение МСс (р<0,001 для групп 2 и 3) сопровождалось увеличением массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ/рост²⁷ в группах 2, 3 статистически значимо превышал значения индекса в контрольной группе (р<0,001 для групп 2 и 3),

что свидетельствует о дезадаптации. Дезадаптивная направленность процессов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп 2 и 3 проявлялась и в нарушении адекватности систолической функции нагрузке на ЛЖ (ФВ/МСс, $p < 0,001$ для групп 2 и 3) и увеличения показателя стресс-объем (МСс/КСОИ, $p < 0,001$ для групп 2 и 3) (табл. 11).

У пациентов группы 3 отмечено снижение ИСИР ($p = 0,01$), что свидетельствует об истощении систолических механизмов компенсации. Повышение МСс/КСОИ в данном случае может трактоваться как маркер снижения насосной функции ЛЖ, т.к. вызвано не только увеличением силы натяжения волокон миокарда на единицу площади ЛЖ, но и увеличением конечно-систолического объема, индексированного на площадь поверхности тела ($p_{к-3} < 0,01$).

То есть, у пациентов с АГ и множественными факторами риска задействованы «объемзависимые» механизмы компенсации насосной функции.

При анализе показателей ВРС у пациентов групп 2 и 3 было выявлено статистически значимое снижение общей ВРС, временных параметров и спектральных параметров ВРС (табл.12).

Таблица 12

**Сравнение параметров variability сердечного ритма у
пациентов контрольной группы и групп 2, 3**

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=375)	p (Крус- каль- Уоллис)	p
	1	2	3		
SDNN, мс	167 (148; 194)	140 (125; 169)	142 (120; 172)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
LF, мс ²	832 (454; 1413)	562,5 (369; 836)	494 (231; 729)	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001
HF, мс ²	389 (214; 878)	204 (120; 389)	233 (89; 415)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
LF/HF, мс ²	2,1 (1,6; 2,5)	2,9 (1,7; 4,15)	2,2 (1,5; 2,8)	0,02	p1-2<0,001 p2-3=0,02
TP, мс ²	3516 (2007; 5045)	2138 (1668; 2973)	2073 (1189; 2917)	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001
HRVTi, ед.	42 (35; 52)	36 (31; 42)	35 (27; 41)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001

Примечательно, что по сравнению с группой 2, у пациентов группы 3 выявлено меньшее значение индекса симпато-вагального баланса ($p=0,02$) за счет более низкого значения LF у пациентов с группы 3 ($p=0,04$). Данный феномен описан в литературе как явление «десимпатизации» или кардиальной автономной нейропатии, появляющееся у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) [284].

Кардиальная автономная нейропатия при АГ с множественными факторами риска (в том числе и с НУО) может быть следствием глюкозотоксичности, повышения уровня катехоламинов и плотности бета-адренорецепторов [185]. При этом активация симпатической нервной системы (СНС) является следствием инсулинрезистентности, гиперинсулинемии и локальной продукции АТ II [187]. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии может проявляться тахикардией покоя, фиксированным сердечным ритмом, аритмиями, безболевым ишемией миокарда, АГ, дисфункцией ЛЖ [31].

Таким образом, поражение сердца при АГ с множественными факторами риска носит вначале адаптивный характер с последующим нарушением компенсаторных механизмов и прогрессирующей дисфункцией миокарда, как и при сердечной недостаточности любой другой этиологии [191].

При наличии нарушений углеводного обмена корреляционная связь параметров ремоделирования с общей ВРС усиливалась по сравнению с пациентами, имеющими лишь АГ (группа 1) или АГ в сочетании с ДЛП (группа 2).

Также необходимо отметить отрицательную корреляционную связь ИСИР с уровнем глюкозы крови и позитивную связь КДД с индексом симпатовагального баланса (табл. 13). То есть, у больных с множественными факторами риска ВНС сохраняет влияние на ремоделирование ЛЖ и приобретает еще больший вес, чем у пациентов с изолированной АГ, а нарушение баланса ВНС еще в большей степени способствует переходу адаптивного ремоделирования ЛЖ в дезадаптивное.

**Корреляционные связи параметров ремоделирования сердца и
вариабельности сердечного ритма у пациентов группы 3**

	r	p
ММЛЖ: SDNN	0,51	<0,001
ИММЛЖ: SDNN	0,46	0,01
ММЛЖ: ИМТ	0,51	0,03
ИММЛЖ: ЛПНП	0,42	0,01
ОТС: HRV \bar{t} i	-0,39	0,04
ИСИР: HRV \bar{t} i	-0,40	0,03
ИСИР: Глюкоза крови	-0,43	0,04
КДД: LF/HF	0,38	0,03
КДНС: SDNN	0,45	0,02
МСс/КСОИ: ТГ	-0,59	<0,001
ФВ/МСс: LF	-0,47	0,01
ФВ/МСс: HF	-0,45	0,02
ФВ/МСс: ТР	-0,41	0,03
SDNN: ИМТ	-0,58	0,02

При проведении многофакторного регрессионного анализа, который учитывал пол, статус курильщика, уровень липидов и глюкозы плазмы, ИМТ выявлено, что наличие дислипидемии способствует нарастанию индекса сферичности в систолу ($R^2=0,16$; $\beta=0,64$; $p=0,03$) и увеличению симпатовагального индекса LF/HF ($R^2=0,12$; $\beta=0,37$; $p=0,01$); повышение гликемии натощак у пациентов с АГ и множественными ФР является независимым предиктором повышения систолического миокардиального стресса ($R^2=0,23$; $\beta=0,38$; $p<0,001$), увеличение ИМТ способствует увеличению ММЛЖ ($R^2=0,4$; $\beta=0,53$; $p<0,001$).

То есть, у больных с множественными факторами риска каждый из них имеет влияние на ремоделирование ЛЖ: ДЛП преимущественно на изменение геометрических характеристик ЛЖ, увеличение значимости слияний СНС на сердце; гипергликемия способствует нарастанию миокардиального стресса, снижению ИСИР, ожирение способствует гипертрофии ЛЖ. Сочетанное влияние факторов риска способствует быстрому формированию дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

Уменьшение индекса симпато-вагального баланса ($p=0,02$) за счет более низкого значения LF у пациентов с АГ и ФР ($p=0,04$) являются проявлением феномена «десимпатизации» или кардиальной автономной нейропатии у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

3.3. Закономерности структурно-функциональных изменений в сердце при АГ в сочетании с ИБС

Общепринятым считается мнение о том, что АГ является основным фактором кардиоваскулярного риска [109]. Дислипидемия является вторым фактором, провоцирующим развитие и прогрессирование ИБС [136]. В настоящем исследовании (глава 3.3.) было показано, что пациенты, не имеющие клинико-инструментальных проявлений коронарной недостаточности, но страдающие АГ и дислипидемией, имеют особые проявления проявления ремоделирования сердца. Причинами дезадаптивной направленности ремоделирования ЛЖ при ДЛП является в первую очередь повышенная жесткость сосудов и повышение КДД в ЛЖ.

На данном этапе работы была поставлена задача выявить маркеры ранней структурно-функциональной перестройки сердца при АГ в сочетании с ИБС. Для решения этой задачи сравнили параметры структурно-функционального состояния сердца и параметры ВРС у пациентов группы 4 (больные АГ в сочетании с ИБС) и контрольной группы. Все пациенты группы 4 ранее медикаментозного лечения не получали.

Из таблицы 14 видно, что при сравнении с контрольной группой пациенты с ИБС имели большую толщину стенок ЛЖ, что сопровождалось увеличением ОТС ($p=0,01$), ИММЛЖ/ППТ и ИММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,01$). Пациенты группы 4 имели больший МСс, д ($p=0,001$ и $0,01$ соответственно) и большую жесткость ЛЖ (в виде повышения КДД ($p=0,001$) и КДНС ($p=0,01$)). Данные изменения сопровождалось нарушением структурно-функциональных взаимоотношений в сердце в виде увеличения показателя стресс-объем в систолу ($p=0,01$ в обоих случаях) и диастолу ($p=0,05$ в группе 4) и снижения показателя ФВ/МС в систолу ($p=0,01$) и диастолу ($p=0,01$).

Таблица 14

**Структурно-геометрические параметры ЛЖ у пациентов группы 4 и
контрольной группы**

	Группа 4 (n=183)	Контрольная группа (n= 106)	p
	1	2	
КДОИ, мл/м ²	62,34±11,92	57,84±10,38	0,001
КСОИ, мл/м ²	21,26±7,76	18,38±5,5	0,001
УОИ, мл/м ²	41,5±8,38	39,56±8,25	0,05
КСР, мм	30,54±3,76	28,31±2,9	0,001
КДР, мм	48,92±4,26	46,32±4,31	0,21
ФВ, %	66,62±5,67	69,06±4,45	0,001
МЖП д, мм	9,89±1,67	7,91±1,08	0,001
ТЭС ЛЖд, мм	10,03±1,4	8,02±1,02	0,001
E _i , м/с	0,62±0,18	0,79±0,15	0,001
A _i , м/с	0,75±0,16	0,54±0,11	0,001
IVRT, мс	93,48±16,11	68,46±10,64	0,001
DecT, мс	226,86±53,57	190,26±37,88	0,001
E/A, ед.	0,86±0,29	1,53±0,39	0,001
ИММЛЖ/ППТ, г/м ²	120,2 (101,02; 143,6)	84,26 (75,08; 99,7)	0,01
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	54,73 (46,01; 65,32)	35,62 (30,95; 42,14)	0,01
ОТС, ед.	0,41 (0,37; 0,45)	0,35 (0,31; 0,38)	0,001
ИСс, ед.	0,49 (0,44; 0,53)	0,47 (0,43; 0,51)	0,52
ИСд, ед.	0,68 (0,63; 0,73)	0,64 (0,6; 0,7)	0,02
МСс, дин/см ²	147,51 (134,2; 184,61)	111,63 (105,9; 119,14)	0,001
МСд, дин/см ²	173,64 (153,77; 199,67)	158,44 (143,01; 172,5)	0,01
КДД, мм рт.ст.	12,78 (11; 16,23)	7,54 (6,11; 8,9)	0,001
КДНС, дин/см ²	15,62 (12,22; 20,08)	11 (9,03; 12,93)	0,01
ИСИР, ед.	98,3 (90,69; 109,13)	104,88 (98,13; 115,71)	0,001
ИДИР, ед.	332,16 (282,71; 380,2)	289,19 (257,11; 332,41)	0,001
МСс/КСОИ, ед.	7,85 (6,58; 9,1)	6,55 (5,51; 7,2)	0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,01 (2,31; 3,84)	2,78 (2,45; 3,09)	0,001
ФВ/МСс, ед.	0,44 (0,36; 0,52)	0,61 (0,57; 0,66)	0,001
ФВ/МСд, ед.	0,39 (0,34; 0,45)	0,43 (0,39; 0,48)	0,001

У пациентов с АГ и ИБС (группа 4) было выявлено изменение геометрии ЛЖ в виде большего КСР и КДР ($p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой). Сферификация ЛЖ сопровождается комплексом дезадаптивных механизмов ремоделирования ЛЖ: индексированный конечно-систолический объем и МСс/КСОИ ($p < 0,01$) оказались статистически значимо выше в группе 4 ($p = 0,04$), что свидетельствует о преобладании объем-зависимых механизмов компенсации (табл. 14).

Отличительной чертой структурно-функциональной перестройки ЛЖ у пациентов на данном этапе сердечно-сосудистого континуума явилось

увеличение диастолического индекса ремоделирования ЛЖ (ИДИР, $p=0,001$ по сравнению с контрольной группой). Это свидетельствует об истощении систолических механизмов компенсации функции ЛЖ, является следствием изменения жесткостных характеристик ЛЖ и формированием эксцентрического ремоделирования ЛЖ.

При анализе 24-часовых записей ВРС видно, что у пациентов группы 4 были более низкие значения LF ($p<0,001$), HF ($p<0,001$), TP ($p<0,001$) и HRVTi (0,04) (табл. 15).

Таблица 15

Параметры вариабельности ритма сердца у пациентов с ИБС в сочетании с АГ (группа 4) и контрольной группы

	Группа 4 (n=183)	Контрольная группа (n=106)	p
SDNN, мс	152 (129; 194)	167 (148; 194)	0,32
LF, мс ²	479 (321; 705)	832 (454; 1413)	<0,001
HF, мс ²	192 (126; 380)	389 (214; 878)	<0,001
LF/HF, мс ²	2,4 (1,4; 3,5)	2,1 (1,6; 2,5)	0,22
TP, мс ²	2298 (1609; 3062)	3516 (2007; 5045)	<0,001
HRVTi, ед	36 (31; 45)	42 (35; 52)	0,04

При сравнении структурно-функциональных параметров группы 4 (ИБС в сочетании с АГ) и группы 1 (АГ) было выявлено, что увеличение толщины МЖПд ($p=0,03$) сопровождалось увеличением ММЛЖ/рост^{2,7} ($p<0,01$).

В группе 4 выявлялось повышение МСс ($p=0,04$ по сравнению с группой 1) и МСд ($p=0,04$ по сравнению с группой 1). Повышение миокардиального сопровождалось увеличением ИСс ($p=0,02$ при сравнении с группой 1) и ИСд ($p=0,04$ при сравнении с группой 1, $p=0,02$ при сравнении с контрольной группой).

Важно отметить, что в обеих группах (1 и 4) выявлялись нарушения диастолической функции в виде снижения пиковых скоростей трансмитрального потока и их соотношения ($p<0,05$ в обеих группах), увеличение времени изоволюмического расслабления (IVRT, $p<0,01$) и DecT ($p<0,01$). Однако, увеличение ИДИР выявлено именно у пациентов с АГ и

ИБС, что позволяет рассматривать данный индекс в качестве маркера дезадаптивного ремоделирования ЛЖ на данном этапе ССК (табл. 16).

Таблица 16

Структурно-геометрические и функциональные параметры у пациентов групп 1, 3 и 4

	Группа 1 (n= 188)	Группа 3 (n=375)	Группа 4 (n=183)	р (Крус каль- Уолли с)	р
	1	2	3		
КДОИ, мл/м ²	58,03±10,45	59,83±9,95	62,34±11,92	0,12	p1-3>0,05
КСОИ, мл/м ²	18,98±4,4	20,26±5,82	21,26±7,76	0,25	p1-3>0,05
КСР, мм	28,33±3,18	32,44±3,54	30,54±3,76	0,53	p1-3>0,05
КДР, мм	46,71±3,89	50,84±4,11	48,92±4,26	0,11	p1-3>0,05
ФВ, %	69,13±4,43	66,53±5,16	66,62±5,67	0,61	p1-3>0,05
МЖП д, мм	8,86±1,71	10,3±1,64	9,89±1,67	0,02	p1-3=0,03
ТЗС ЛЖд, мм	9±1,61	9,99±1,44	10,03±1,4	0,06	p1-3>0,05
IVRT, мс	79,86±23,76	90,18±24,47	93,48±16,11	0,04	p1-3<0,01
DecT, мс	200,38±37,71	217,77±58,46	226,86±53,57	0,01	p1-3<0,01
Е/А, ед.	1,11±0,39	7,18±36,65	0,86±0,29	0,02	p1-3<0,01
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	43,17 (38,83;47,2)	56,37 (50,78; 61,9)	54,73 (46,01; 65,32)	0,04	p1-3<0,01
ОТС, ед.	0,36(0,33;0,43)	0,41 (0,35; 0,44)	0,41 (0,37; 0,45)	0,06	p1-3>0,05
ИСс, ед.	0,42(0,4;0,5)	0,49 (0,46; 0,56)	0,49 (0,44; 0,53)	0,02	p1-3=0,02
ИСд, ед.	0,63(0,57;0,68)	0,69 (0,64; 0,73)	0,68 (0,63; 0,73)	0,04	p1-3=0,04
МСс, дин/см ²	124,76 (112,56; 133,66)	139,85 (129,62; 148,39)	147,51 (134,2; 184,61)	0,02	p1-3=0,04 p2-3=0,04
МСд, дин/см ²	161,91 (145,76; 189,03)	170,53 (143,24; 184,12)	173,64 (153,77; 199,67)	0,73	p1-3>0,05
КДД, мм рт.ст.	11,42(7,2;12,7)	11,49 (8,53; 15,66)	12,78 (11; 16,23)	0,46	p1-3>0,05
КДНС, дин/см ²	12,58(10,78;15,17)	14,1 (10,97; 19,93)	15,62 (12,22; 20,08)	0,71	p1-3>0,05
ИСИР, ед.	111,7 (96;120)	97,95 (86,62; 107,55)	98,3 (90,69; 109,13)	0,01	p1-3>0,05
ИДИР, ед.	312,16 (254,38; 354,91)	296,34 (269,54; 333,96)	332,16 (282,71; 380,2)	0,12	p1-3=0,02 p2-3=0,04
МСс/КСОИ, ед.	7,04(5,54;7,37)	8,5 (6,88; 10,35)	7,85 (6,58; 9,1)	0,01	p1-3<0,01
МСд/КДОИ, ед.	2,93(2,48;3,08)	2,99 (2,89; 3,79)	3,01 (2,31; 3,84)	0,22	p1-3>0,05
ФВ/МСс, ед.	0,55(0,52;0,66)	0,48 (0,43; 0,53)	0,44 (0,36; 0,52)	0,03	p1-3=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,41(0,37;0,47)	0,41 (0,35; 0,46)	0,39 (0,34; 0,45)	0,02	p1-3=0,04

При сравнении больных АГ с множественными факторами риска, (группа 3) и пациентов с АГ в сочетании с ИБС (группа 4) выявлено, что пациенты групп 3 и 4 не различались по основным структурно-геометрическим характеристикам: имели сравнимую толщину стенок ЛЖ, объемы (КДОИ, КСОИ) ЛЖ и ФВ (табл. 16).

Различия между группами 3 и 4 были выявлены лишь по значению МСс, который был статистически значимо выше ($p=0,04$) у пациентов с АГ и ИБС (группа 4). Как упоминалось выше, показатель раннего нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС – ИДИР был выше в группе 4, что еще раз подчеркивает его значимость в качестве маркера дезадаптации.

При сравнении параметров ВРС было выявлено, что общая мощность спектра ВРС и симпатикотония преобладает у пациентов с АГ в сочетании с ИБС ($p=0,02$ для TP, $p=0,04$ для LF) (табл. 17).

Таблица 17

Параметры вариабельности ритма сердца у пациентов групп 1, 3 и 4

	Группа 1 (n= 188)	Группа 3 (n=375)	Группа 4 (n=183)	p (Крускаль-Уоллис)	p
	1	2	3		
SDNN,мс	160,5 (133; 188)	142,5 (116,5; 162,5)	152 (129; 194)	0,12	$p_{1-3}>0,05$
LF,мс ²	757,5 (476; 904)	340 (188; 530,5)	479 (321; 705)	0,01	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,04$
HF,мс ²	277 (168; 427)	157,5 (86,5; 336)	192 (126; 380)	0,04	$p_{1-3}>0,05$
LF/HF,мс ²	2,5 (2,1; 3,5)	1,85 (1,3; 2,4)	2,4 (1,4; 3,5)	0,88	$p_{1-3}>0,05$
TP,мс ²	2918 (2220; 3987)	1674,5 (1131; 2458,5)	2298 (1609; 3062)	0,01	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,03$
HRVTi,ед	39,5 (34; 48)	34 (26,5; 39)	36 (31; 45)	0,05	$p_{1-3}>0,05$

В отличие от пациентов группы 3, где выявлялись тесные ассоциативные связи параметров ремоделирования сердца с общей ВРС (SDSD, SDNN, TP, HRVTi), с уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (табл. 18), у больных с АГ и ИБС данные корреляционные связи отсутствовали. Однако, в группе 4 выявлены ассоциативные связи между объемными параметрами и ИСд с параметрами общей ВРС. структурно-функциональные изменения у больных АГ и ИБС ассоциированы со снижением общей мощности спектра ($p=0,04$) в основном за счет ее низкочастотного компонента ($p=0,02$).

Таким образом, у пациентов с АГ и ИБС: стенокардией напряжения 1-2 ф.кл. были выявлены признаки дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

Таблица 18

**Корреляционные связи параметров ВРС и ремоделирования ЛЖ у
пациентов групп 3 и 4**

<i>Группа 3</i>			<i>Группа 4</i>		
Коррелируемые параметры	r (Spearman)	p	Коррелируемые параметры	r (Spearman)	p
ИДИР: SDNN	0,41	0,02	ИММЛЖ: SDNN	-0,31	<0,01
ММЛЖ: HRVTi	0,38	0,04	ИММЛЖ/рост ^{2,7} : SDNN	0,36	0,02
ФВ/МСс: LF	-0,37	0,05	КДОИ: LF	0,50	<0,01
ФВ/МСс: TP	-0,41	0,03	УОИ: SDNN	0,34	<0,01
ФВ/МСс: TP	-0,52	<0,01	УОИ: TP	0,31	0,05
ФВ/МСс: HRVTi	-0,41	0,02	УОИ: HRVTi	0,30	<0,01
МЖП: Глюкоза крови	0,52	0,01	ИСд: SDNN	0,52	<0,01
ТЗС ЛЖс: Глюкоза крови	0,44	0,04	ИСд: SDANNdx	0,31	0,04
HRVTi : HbA1c	0,70	0,01	ИСд: SDANNdx	0,41	<0,01
МСс/КСОИ: ТГ	-0,59	<0,01			

Повышение миокардиального стресса и сферификация ЛЖ отражают у больных АГ и ИБС преобладание объем-зависимых механизмов компенсации насосной функции ЛЖ. Маркером дезадаптивного ремоделирования на данном этапе является ИДИР, который наиболее точно воспроизводит взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии. Структурно-функциональные изменения у больных АГ и ИБС ассоциированы со снижением общей мощности спектра ($p=0,04$) в основном за счет ее низкочастотного компонента ($p=0,02$).

3.4. Ремоделирование сердца и особенности вегетативных нарушений при дебюте ХСН у пациентов с АГ и ИБС

Хроническая сердечная недостаточность является терминальным этапом сердечно-сосудистого континуума [276]. Американская ассоциация кардиологов рассматривает ХСН как комплекс клинических симптомов, которые могут быть результатом любого структурного или функционального нарушения в сердце, которое нарушает способность левого желудочка к наполнению или выбросу крови [159]. Существенный вклад в изучение процессов ремоделирования ЛЖ при ХСН внесли Беленков Ю.Н. и Мареев В.Ю. [7,45]. Данные их исследований по изучению процессов структурно-функциональной перестройки ЛЖ легли в основу рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению ХСН [48].

При декомпенсации насосной функции ЛЖ и развитии недостаточности кровообращения по малому и большому кругам кровообращения возможности как консервативного, так и хирургического лечения весьма скромны [159]. В этой ситуации особенно важными представляются поиски наиболее ранних признаков развития ХСН и профилактики их прогрессирования.

Задачей данного этапа исследования явилось выяснение закономерностей ремоделирования ЛЖ у больных ХСН I по Василенко-Стражеско в ее дебюте (группа 5) (путем сравнения структурно-функциональных параметров и анализа показателей ВРС у пациентов с АГ и ИБС, ХСН с контрольной группой) и выявления маркеров развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС (в сравнении с больными группы 5 (ИБС в сочетании с АГ)).

Из таблицы 24 видно, что пациенты группы 5 имели большие линейные размеры ЛЖ (КСР, КДР, толщину стенок), объемы ЛЖ (КДОИ, КСОИ).

Структурно-геометрические параметры у пациентов группы контроля и групп 4, 5

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 4 (n=183)	Группа 5 (n=107)	Р (Крускал - Уоллис)	Р
	1	2	3		
КДОИ, мл/м ²	57,84±10,38	62,34±11,92	79,23±32,66	0,02	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,01
КСОИ, мл/м ²	18,38±5,5	21,26±7,76	48,87±27,99	0,02	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КСР, мм	28,31±2,9	30,54±3,76	42,8±12,16	0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КДР, мм	46,32±4,31	49,92±4,26	55,97±7,22	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ФВ, %	69,06±4,45	66,62±5,67	52,91±6,85	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
МЖП д, мм	7,91±1,08	9,89±1,67	11,45±1,95	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ТЗС ЛЖД, мм	8,02±1,02	10,03±1,4	11,1±1,68	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
IVRT, мс	68,46±10,64	93,48±16,11	88,77±16,46	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001
DecT, мс	190,26±37,88	226,86±53,57	221,66±57,12	0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001
Е/А, ед.	1,53±0,39	0,86±0,29	0,92±0,5	<0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001
ИММЛЖ/рост ² , 7, г/м ² ,7	35,62 (30,95; 42,14)	54,73 (46,01; 65,32)	79,41 (62,57; 94,77)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ОТС, ед.	0,35 (0,31; 0,38)	0,41 (0,37; 0,45)	0,41 (0,34; 0,46)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
ИСс, ед.	0,47 (0,43; 0,51)	0,49 (0,44; 0,53)	0,58 (0,5; 0,68)	0,02	p1-2=0,02 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ИСд, ед.	0,64 (0,6; 0,7)	0,68 (0,63; 0,73)	0,71 (0,66; 0,79)	0,01	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	147,51 (134,2; 184,61)	168,55 (126,79; 205,59)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	173,64 (153,77; 199,67)	140,72 (133,31; 162,02)	0,02	p1-2<0,001 p1-3=0,02 p2-3<0,001
КДД, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	12,78 (11; 16,23)	15,77 (11,13; 19,41)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	15,62 (12,22; 20,08)	20,04 (14,16; 24,45)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,04
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	98,3 (90,69; 109,13)	48,24 (41,74; 82,38)	0,82	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ИДИР, ед.	289,19 (257,11; 332,41)	332,16 (282,71; 380,2)	284,84 (251,65; 360,35)	0,04	p1-2=0,01
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	7,85 (6,58; 9,1)	3,88 (3,05; 5,56)	0,04	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
МСд/КДОИ, ед.	2,78 (2,45; 3,09)	3,01 (2,31; 3,84)	2,08 (1,71; 2,48)	0,04	p1-2=0,04 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,44 (0,36; 0,52)	0,19 (0,14; 0,46)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,43 (0,39; 0,48)	0,39 (0,34; 0,45)	0,23 (0,18; 0,49)	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001

Данные структурно-геометрические изменения были статистически значимыми при сравнении группы 5 с контрольной группой и группой 4.

Пациенты группы 5 имели диастолическую дисфункцию ЛЖ: снижение соотношения E/A, увеличения IVRT и DecT (во всех случаях $p < 0,001$ только в сравнении с контрольной группой). Согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН [48] пациенты группы 5 имели ХСН с сохранной систолической функцией: ФВ у них составила $52,91 \pm 6,85\%$ ($p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой и группой 4).

У пациентов группы 5 по сравнению с пациентами контрольной группы повышена ММЛЖ во всех вариантах ее индексации и увеличена ОТС ($p < 0,001$). В группе 5 выявлено повышение миокардиального стресса в систолу ($p < 0,001$) и диастолу ($p = 0,02$), сферификация ЛЖ в систолу и диастолу: выявлено увеличение ИСс ($p < 0,001$), ИСд ($p < 0,001$). Нарушены оказались и жесткостные характеристики ЛЖ: повышение КДД ($p < 0,001$), КДНС ($p < 0,001$). На данном этапе СС континуума у больных АГ выявлены выраженные функциональные нарушения в ЛЖ: снижение ИСИР ($p < 0,001$), ФВ/МСс,д и МСс/КСОИ, МСд/КДОИ (табл. 19).

Диастолический индекс ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС с ХСН статистически значимо не отличался по своему значению от контрольной группы и группы 4 (АГ и ИБС). Полученный результат согласуется с данными литературы. Васюк А.Ю., 2003 г показал, что при эксцентрической ГЛЖ (преобладающий вариант ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН) значение ИДИР было меньше, чем у больных с КГЛЖ и КРЛЖ, что свидетельствует о сочетании глубоких нарушений диастолической функции ЛЖ с увеличением его жесткости и выраженными структурно-геометрическими нарушениями, сопровождающимися увеличением сферичности ЛЖ [38].

При сравнении параметров ремоделирования ЛЖ у пациентов групп 5 и 4 обнаружено, что МСс и КДД статистически значимо не отличались. Однако,

пациенты с ХСН имели большую ММЛЖ, индексы сферичности в систолу ($p < 0,001$) и диастолу ($p < 0,001$), МСд ($p < 0,001$), КДНС ($p = 0,05$) и ИСИР ($p < 0,001$). Структурно-функциональные изменения у пациентов группы 5 также имели дезадаптивную направленность в виде большей степени снижения ФВ/МСс, ФВ/МСд и показателей вклада дилатации в формирование выброса как в систолу, так и в диастолу (МСс/КСОИ, МСд/КДОИ) (табл. 19).

При анализе 24 часовых записей ВРС было выявлено, что в отличие от контрольной группы пациенты с АГ и ИБС с ХСН имели меньшие значения параметров, характеризующих общую ВРС (SDSD, HRVTi, TP), pNN 50 ($p < 0,001$), LF ($p < 0,001$) и HF ($p < 0,001$) (табл. 20).

У пациентов с АГ в сочетании с ИБС при ХСН отмечено уменьшение общей мощности спектра как за счет низкочастотного компонента ($p = 0,03$), так и за счет высокочастотного компонента ($p = 0,03$).

**Параметры вариабельности сердечного ритма у пациентов группы
контроля и групп 4, 5**

Параметр	Контрольная группа (n= 106)	Группа 4 (n=183)	Группа 5 (n=107)	p (Крус- Каль- Уоллис)	p
	1	2	3		
pNN50, ед.	9601 (5325; 15640)	5155 (2343; 9440)	4017 (1390; 7118)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
r-MSSD, мс	39 (30; 51)	31 (22; 50)	40 (20; 47,5)	0,43	p1-3>0,05
SDSD, мс	44 (31; 58)	35 (23; 74)	30,5 (20; 47)	0,01	p1-2=0,04 p1-3<0,001
SDNN, мс	167 (148; 194)	152 (129; 194)	145 (128,5; 185,5)	0,65	p1-3>0,05
LF, мс ²	832 (454; 1413)	479 (321; 705)	292,5 (200; 500)	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,03
HF, мс ²	389 (214; 878)	192 (126; 380)	140,5 (71,5; 319,5)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3<0,001
LF/HF, мс ²	2,1 (1,6; 2,5)	2,4 (1,4; 3,5)	2,55 (1,1; 3,3)	0,52	p1-3>0,05
TP, мс ²	3516 (2007; 5045)	2298 (1609; 3062)	1948,5 (993; 2978,5)	0,03	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,04
HRVTi, ед.	42 (35; 52)	36 (31; 45)	35,5 (26,5; 41)	<0,001	p1-2<0,001 p1-3=0,02

У пациентов группы 5 выявлена тесная отрицательная связь МСс с низкочастотным компонентом спектра ВРС и общей мощностью спектра ВРС, а также с временными параметрами (SDNN, SDANNdx (табл. 21).

Таблица 21

**Корреляционные связи параметров ремоделирования ЛЖ и
вариабельности сердечного ритма у пациентов группы 5**

	r	p
МСс: SDNN	-0,57	0,02
МСс: SDANNdx	-0,50	0,05
ФВ/МСс: LF	0,58	0,02
ФВ/МСс: ЧСС	-0,59	0,02
МСс: TP	-0,59	0,02
МСд/КДОИ: SDANN	0,56	0,04

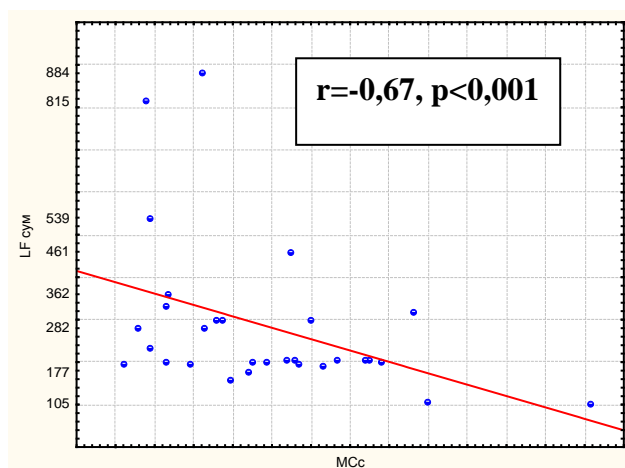


Рис.5. Корреляционные связи MСс и LF у пациентов группы 5

Примечательной чертой данного этапа сердечно-сосудистого континуума является тесная ассоциативная связь MСс, MСд и ФВ/MСс с частотой сердечных сокращений (рис. 7). Эти данные согласуются с результатами иных, в том числе популяционных исследований о том, что ЧСС выступает самостоятельным предиктором продолжительности жизни, что при ХСН приобретает особую значимость [157]. В данном исследовании продемонстрирована значимость ЧСС для ремоделирования сердца в дебюте ХСН (рис 6, 7).

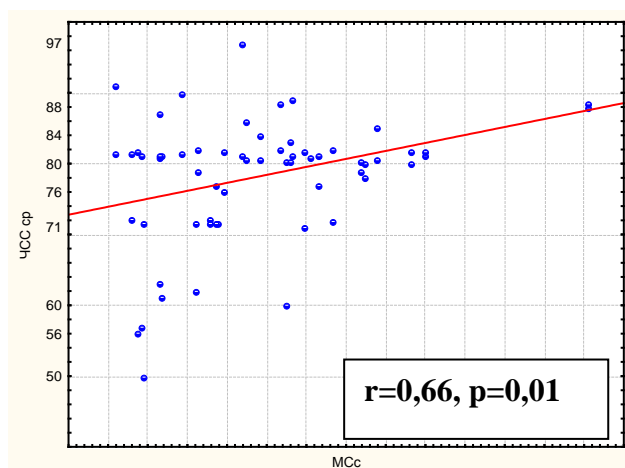


Рис.6. Корреляционные связи MСс и ЧСС у пациентов группы 5

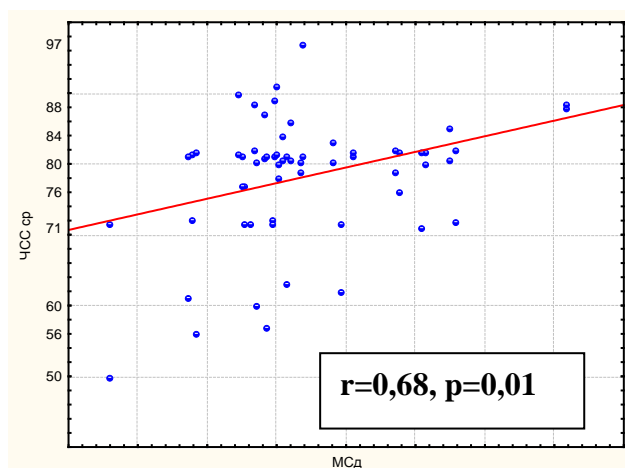


Рис.7. Корреляционные связи МСд и ЧСС у пациентов группы 5.

Таким образом, у больных АГ и ИБС с ХСН на фоне нарушения всех структурно-геометрических характеристик ЛЖ (повышения миокардиального стресса, изменения геометрии ЛЖ, ухудшения его жесткостных свойств) сниженная функция ЛЖ не компенсируется. Большое значение в поддержании ударного объема приобретает сферификация полости ЛЖ и возрастает вклад его дилатации как в систолу, так и в диастолу. Ассоциация указанных структурно-функциональных изменений со снижением ВРС подтверждает их дезадаптивную направленность и увеличение роли вегетативного дисбаланса в патогенезе ремоделирования ЛЖ при дебюте ХСН, увеличение его значимости.

3.5. Варианты ремоделирования сердца. Практическое применение модели ремоделирования сердца

Актуальной проблемой кардиологии является дифференцированный подход к выбору адекватных методов обследования пациентов с АГ, в том числе с использованием диагностически значимых маркеров повреждения миокарда, для своевременной диагностики снижения компенсаторных возможностей миокарда. Используемые в общепринятой практике классификации ремоделирования ЛЖ подразумевают наличие у пациентов гипертрофии ЛЖ [227], его диастолической дисфункции или снижения ФВ [8,230]. Каким же образом выявить структурно-функциональную перестройку сердца на более раннем этапе заболевания, или как обнаружить признаки его усугубления, остается неясным. Однако, в клинической практике важно выявить начальные признаки болезни и ее прогрессирования.

Используя общепринятый подход, мы разделили исследованные нами группы согласно классификации Ganau, и обнаружили что в группах 1-4 большая доля лиц имеет нормальную геометрию ЛЖ (рис. 8). Важно подчеркнуть, что доля лиц, имеющих ГЛЖ, в указанных группах была незначительна, исключение составила группа 5 (больные с АГ и ИБС с ХСН), где пациентов с нормальной геометрией ЛЖ выявлено не было и преобладали больные с ЭГ ЛЖ.

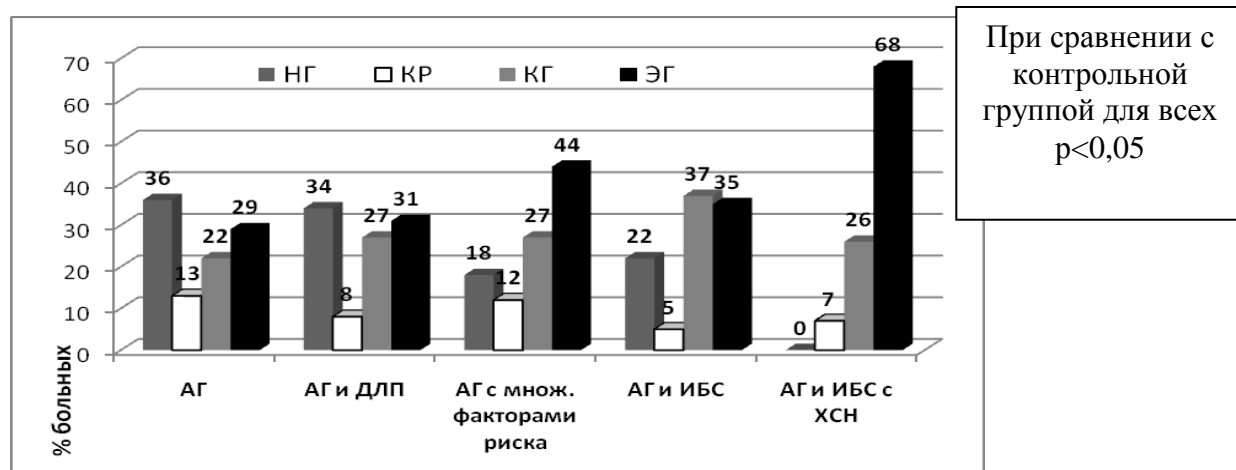


Рис.8. Распределение типов геометрии ЛЖ у пациентов исследованных групп

Означало ли это, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний в группах с нормальной геометрией не сопровождалось перестройкой камеры ЛЖ? Согласно и классификации Беленкова Ю.Н., пациенты данной категории имели адаптивный тип ремоделирования ЛЖ.

Возможно, ремоделирование сердца может быть охарактеризовано иными параметрами, что и явилось поводом для данной части исследования.

Таблица 22

Сравнение параметров ремоделирования ЛЖ у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с пациентами контрольной группы

	Контрольная группа (n=106)	АГ с нормальной геометрией (n=85)	АГД с нормальной геометрией (n=60)	АГ с множеств.ФР с нормальной геометрией (n=37)	АГ и ИБС с нормальной геометрией (n=26)
ММЛЖ, г	146,62 (120,91; 174,82)	160,24 (139,26; 189,65)*	161,03 (142,62; 189,04)*	167,12 (133,82; 197,38)*	166,11 (143,95;200,82)*
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	41,96 (32,05; 46,32)*	41,41 (36,38; 43,87)*	40,68 (35,87; 44,73)*	42,44 (37,89;45,72)*
ОТС, ед.	0,31 (0,29; 0,36)	0,34 (0,3; 0,36)	0,36 (0,33; 0,39)	0,36 (0,3; 0,39)*	0,36 (0,33;0,4)*
ТЗСЛЖд, мм	7,02±1,07	7,97±1,05	8,25±1,2	8,35±1,28	8,33±1,09
МЖПд, мм	8,41±1,23	8,27±1,03	8,69±1,21	8,71±1,42	8,67±0,92
ИСс, ед.	0,47 (0,43; 0,51)	0,45 (0,4; 0,55)	0,47 (0,42; 0,5)	0,47 (0,43; 0,49)	0,47 (0,41;0,50)
ИСд, ед.	0,64 (0,6; 0,7)	0,63 (0,59; 0,73)	0,64 (0,6; 0,71)	0,63 (0,61; 0,68)	0,64 (0,60;0,70)
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	149,21 (133,26; 164,52)*	150,4 (134,42; 167,47)*	145,41 (132,92; 159,28)*	147,51 (137,47;187,82)*
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	206,24 (165; 233,24)*	212,76 (188,66; 237,21)*	203,53 (182,64; 224,98)*	194,80 (170,31;225,85)*
КДД, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	11,25 (9,62; 14,01)*	10,06 (8,09; 13,52)*	11,94 (7,93; 16,97)*	11,65 (10,81;16,97)*
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	16,55 (13;29; 18,99)*	15,45 (11,52; 19,71)*	15,16 (11,1; 22,18)*	17,68 (15,65;25,41)*
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	106 (96,63; 117,62)	104,56 (95,2; 113,57)	107,29 (100,17; 115,83)	103,51 (95,61;121,26)
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	7,02 (6,09; 8,99)*	7,67 (7,04; 9,18)*	8,44 (8,12; 9,94)*	8,67 (7,80;9,81)*
МСд/КДОИ, ед.	2,78 (2,45; 3,09)	3,2 (3,01; 3,99)*	3,53 (3,21; 3,95)*	3,57 (3,16; 3,98)*	3,33 (3,16;3,78)*
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,49 (0,38; 0,62)*	0,46 (0,38; 0,52)*	0,46 (0,41; 0,53)*	0,46 (0,37;0,50)*
ФВ/МСд, ед.	0,43 (0,39; 0,48)	0,3 (0,21; 0,42)*	0,32 (0,28; 0,36)*	0,33 (0,31; 0,39)*	0,46 (0,38; 0,46)*

*-p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Учитывая наличие в каждой из исследованных групп лиц с нормальной геометрией ЛЖ, мы сравнили их с контрольной группой, все пациенты которой имели нормальную геометрию камеры ЛЖ (табл. 22). В группе 5 такие пациенты отсутствовали.

Даже при наличии нормальной геометрии ЛЖ при АГ без других факторов риска, с множественными факторами риска и ИБС в сочетании с АГ пациенты имели большую, чем в контрольной группе ММЛЖ, повышенную его жесткость (увеличение КДД, КДНС) и миокардиальный стресс в систолу и диастолу (для всех показателей $p < 0,05$). У пациентов с АГ и множественными факторами риска, у пациентов с АГ и ИБС также выявлялось увеличение ИДИР ($p < 0,05$), что свидетельствует о предпосылках к нарушению диастолической функции у данной категории больных АГ. Повышение же показателей МСс/КСОИ, МСд/КДОИ и снижение ФВ/МС свидетельствует о дезадаптивной направленности процессов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ, АГ и множественными ФР (табл. 22).

Таким образом, пациенты, отнесенные по классификации Ganaou (1992) к нормальной геометрии ЛЖ во всех группах имели множество иных, более чувствительных маркеров ремоделирования ЛЖ. Указанные маркеры отражают не только процесс гипертрофии, но и позволяют выявить иные проявления ремоделирования: изменение формы полости и объемно-геометрических взаимоотношений, напряжение стенки и его оптимальность, характеристики ранних проявлений систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, миокардиальный стресс, индексы ремоделирования позволяют обнаружить перестройку ЛЖ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Однако, использование в реальной практике врача УЗ диагностики и клинициста столь большого количества индексов не рационально. Целесообразно выделение именно тех характеристик, которые позволят оценить ремоделирование сердца с точки зрения адаптивности процесса.

Для выявления наиболее диагностически значимых параметров были построены регрессионные модели. В регрессионных моделях используется метод нелинейной статистики, позволяющий установить не только взаимосвязь между целым рядом независимых переменных (исходные параметры) и единственной зависимой переменной (исходом), но и их взаимодействия между собой. Предварительно, с помощью корреляционного анализа, мы попытались выявить какие из эхокардиографических параметров наиболее полно отражают систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Как показал проведенный корреляционный анализ, у пациентов с АГ отмечалась наиболее существенная корреляционная связь УО с ИСИР ($r=0,63$; $p<0,001$) и DecT с КДД ($r=-0,67$; $p<0,001$). Остальные корреляции носили слабый характер (КСР: МСс $r=0,43$; $p<0,001$, DecT: КДНС $r=0,25$; $p=0,03$, IVRT: МСд $r=0,37$; $p=0,04$, фракция укорочения (ФУ) и ИСИР $r=0,33$; $p<0,001$)).

Для выявления параметров независимо и наиболее сильно связанных с классическими показателями систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической (Е/А, IVRT, DecT) функции проводился пошаговый многофакторный регрессионный анализ. В модели включались в качестве независимых переменных пол, показатели липидного спектра, глюкозы плазмы, ИМТ, ММЛЖ/ППТ, ИСИР, КДД, МСс, МСд, КДНС. В качестве зависимых переменных учитывались показатели систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической функции (Е/А, IVRT, DecT, V_e , V_a , ETe , ETa). В результате построения модели множественного пошагового регрессионного анализа было получено, что ФВ у пациентов с АГ наиболее сильно взаимосвязана со снижением ИСИР ($R^2=0,61$; $\beta=0,37$; $p=0,03$), а Е/А - с увеличением КДД ($R^2=0,54$; $\beta=0,42$; $p=0,01$). Для оценки построенной модели рассчитывались показатели чувствительности и специфичности для индексов ремоделирования ЛЖ.

Для КДД и ИСИР, а также других маркеров ремоделирования ЛЖ исследовали их операционные характеристики: диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС) по сравнению со стандартно предложенными эхокардиографическими параметрами [58], используемыми для оценки систолической и диастолической функции сердца (табл. 23). Ниже представлены количественные значения чувствительности и специфичности для индексов ремоделирования и графическое их изображение. На графике близость точек, соответствующих чувствительности и специфичности, означает наиболее диагностически значимый параметр, т.к. с позиций статистики важно именно их сочетание (рис. 9).

Таблица 23

Чувствительность и специфичность индексов ремоделирования ЛЖ

Показатель:	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %
ИСс: КСОИ	78,61	59,51
ИСд: КДОИ	85,22	50,35
МСс: ФВ	39,73	29,59
МСд: Е/А	63,74	30,30
КДД: Е/А	92,3	73,2
КДНС: Е/А	42,86	6,76
ИСИР: ФВ	93,97	71,49
ИДИР: Е/А	47,25	35,43
МСс/КСОИ: ФВ	68,04	58,96
МСд/КДОИ: Е/А	51,99	39,86
ФВ/МСс: КСОИ	11,44	46,96
ФВ/МСд: КДОИ	14,78	60,55

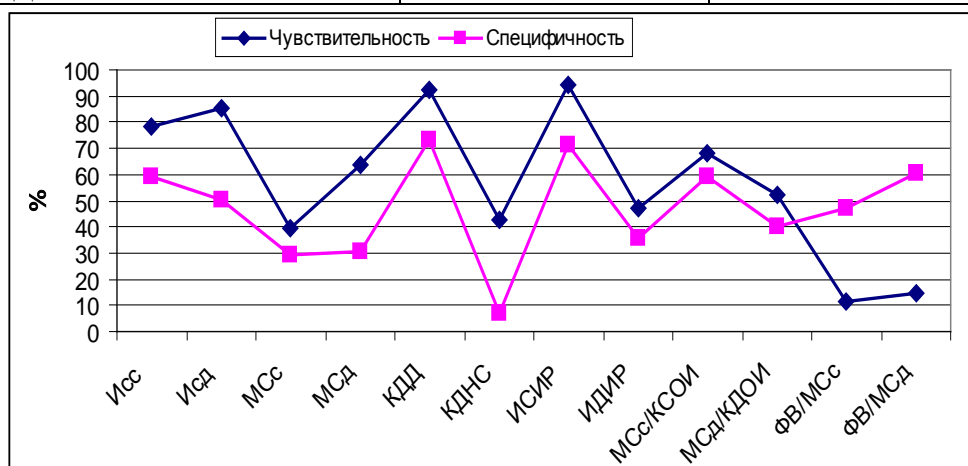


Рис.9. Чувствительность и специфичность индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов всех исследованных групп.

Из рисунка 9 видно, что наиболее ценным в диагностическом плане систолическим параметром оказался ИСИР, а диастолическим – КДД.

Однако, в клинической практике важны не столько чувствительность и специфичность параметров, сколько их прогностическая ценность. Прогностическая ценность теста – это вероятность наличия или отсутствия заболевания при известном результате исследования. Т.е. прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Прогностическую ценность определяют как сами чувствительность и специфичность, так и распространенность заболевания в популяции. Т.к. в нашем исследовании включены как здоровые лица, так и больные ССЗ на всех этапах ССК, исследуемую популяцию можно считать разнородной, что уменьшает вероятность наличия ложноотрицательных результатов. Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). В связи с этим мы проанализировали прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов для индексов ремоделирования (табл. 24).

Таблица 24

Прогностическая ценность индексов ремоделирования сердца

Показатель	ПЦОР, %	ПЦПР, %
ИСс	12,76	44,13
МСс	49,07	21,07
ИСИР	84,69	55,1
МСс/КСОИ	20,41	43,95
ФВ/МСс	43,41	8,07
ИСд	5,52	25,45
МСд	43,23	36,79
КДД	90,06	63,66
КДНС	84,32	22,63
ИДИР	48,65	31,77
МСд/КДОИ	43,75	35,82
ФВ/МСд	21,88	6,94

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата

Из таблицы 24 видно, что имеющие высокую ДЧ и ДС индексы сферичности и МСд/КДОИ имеют низкую ПЦОР и ПЦПР. А ИСИР и КДД демонстрируют высокую ПЦОР, что дополнительно демонстрирует значимость вышеуказанных индексов ремоделирования ЛЖ (маркеров ремоделирования).

Мы также проанализировали прогностическую ценность индексов ремоделирования (табл.25) во всех группах и получили, что КДД и ИСИР сохраняют высокую чувствительность и специфичность у больных АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, и могут быть использованы для описания ремоделирования сердца у всех категорий больных АГ.

Таблица 25

**Операционные характеристики (чувствительность и специфичность)
параметров ремоделирования сердца**

	Группа АГ				Группа АГ с множественными ФР				Группа АГ и ИБС				Группа АГ и ИБС с ХСН			
	ч	с	пцор	пцпр	ч	с	пцор	пцпр	ч	с	пцор	пцпр	ч	с	пцор	пцпр
ИСс: КСОИ	79	65	28	36	84	59	8	41	78	53	22	53	84	33	67	84
ИСд: КДОИ	84	56	24	24	87	43	4	21	95	43	3	33	100	23	22	52
МСс: ФВ	34	39	53	27	33	44	44	23	77	12	44	27	33	14	33	4
МСд: Е/А	67	59	27	52	63	20	66	45	60	22	31	15	25	65	29	20
КДД: Е/А	46	35	92	34	54	62	98	42	55	47	60	52	68	58	100	12
КДНС: Е/А	45	38	88	34	42	7	90	32	35	13	54	9	50	4	80	15
ИСИР: ФВ	75	64	21	58	71	69	18	54,1	62	84	42	61	53	96	67	50
ИДИР: Е/А	50	35	60	44	46	35	62	43	55	31,4	25	15	13	52	39	8
МСс/КСОИ : ФВ	64	66	27	56	67	60	22	46	77	12	44	27	33	89	7	25
МСд/КДОИ : Е/А	53	43	53	49	56	30	60	46	30	44	27	11	13	91	25	33
ФВ/МСс: КСОИ	20	36	37	8	49	42	40	10	6	70	48	11	4	33	92	20
ФВ/МСд: КДОИ	20	56	19	7	16	63	17	6	20	63	27	14	0	53	61	0

Ч – чувствительность; С – специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Таким образом, из параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, наиболее высокую чувствительность и специфичность, а также прогностическую ценность отрицательного результата на всех этапах сердечно-сосудистого континуума имеет КДД, а из систолических – ИСИР (табл.25).

Следующим нашим шагом был поиск точки разделения для значений данных индексов (рис. 10,11).

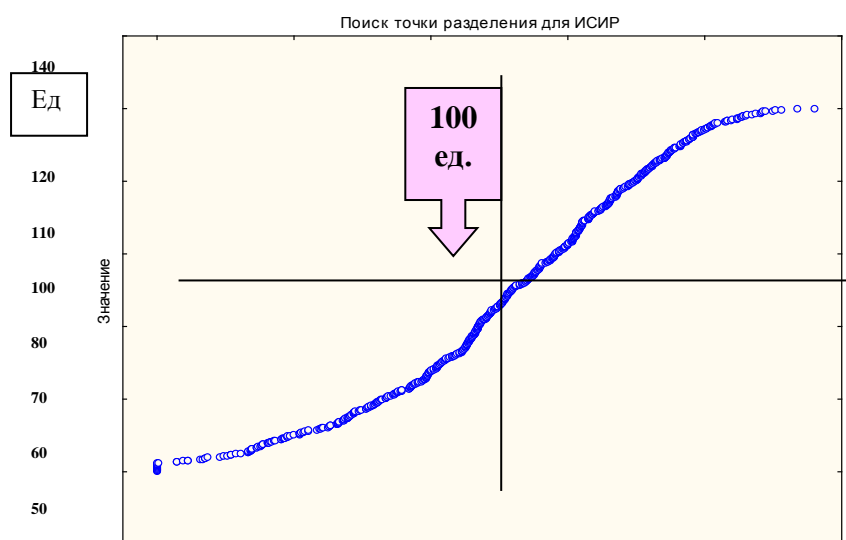


Рис. 10. Точка разделения для ИСИР.

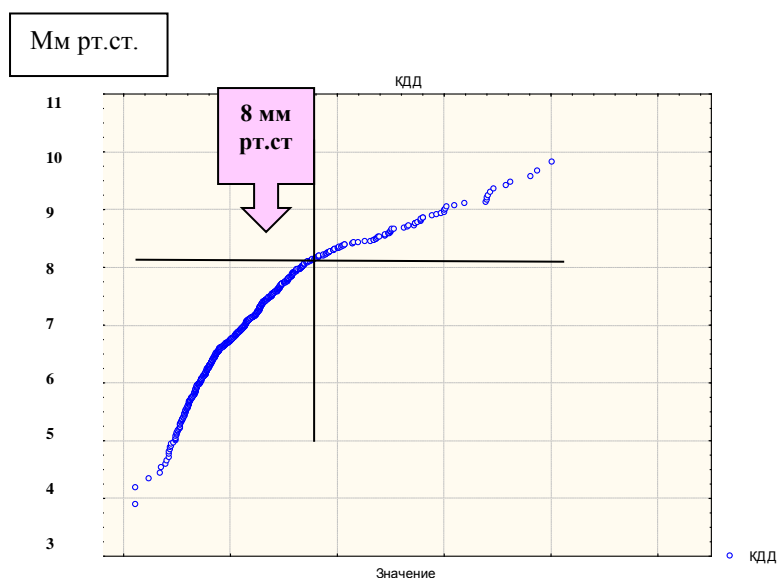


Рис. 11. Точка разделения для КДД.

Полученные точки разделения КДД и ИСИР соответствовали тем нормативным значениям, которые были получены при описании структурно-геометрических характеристик контрольной группы (табл. 26).

Таблица 26

Значения количественных индексов ремоделирования сердца при Эхо-КГ в контрольной группе

Параметр	Среднее (мин, макс)
ИСс, ед.	0,47 (0,33-0,66)
ИСд, ед.	0,64 (0,5-0,82)
МСс, дин/см ²	121,48 (81,58-149,36)
МСд, дин/см ²	151,22 (105,72-197,94)
КДД, мм рт.ст	7,87 (3,43-18,31)
КДНС, дин/см ²	10,91 (4,04-18,8)
ИСИР, ед.	104,71 (84,53-142,12)
ИДИР, ед.	288,24 (143,41-385)
МСс/КСОИ, ед.	6,71 (3,93-11,05)
МСд/КДОИ, ед.	2,67 (1,87-4,6)
ФВ/МСс, ед.	0,55 (0,43-0,92)
ФВ/МСд, ед.	0,44 (0,33-0,68)

На основании выявления наиболее диагностически значимых маркеров ремоделирования ЛЖ сформулирована классифицирующая модель ремоделирования ЛЖ для больных, не имеющих дисфункции сердца и его гипертрофии (табл. 27).

Таблица 27

Варианты функционального ремоделирования ЛЖ сердца*

	1 тип	2 тип адаптивный	3 тип дезадаптивный
ИСИР, ед.	Нормальный (≥100)	Нормальный (≥100)	Снижен (<100)
КДД, мм рт.ст.	Нормальный (≤8)	Повышен (>8)	Повышен (>8)

при условии сохранной ФВ и отсутствии ДДЛЖ

Таким образом, нами разработана классифицирующая модель ремоделирования сердца, которая отражает тип ремоделирования ЛЖ и позволяет оценить его характер. При 1 типе можно считать, что задействованные механизмы полностью компенсируют патологические проявления и структурная перестройка отсутствует. При 2 типе компенсаторные механизмы эффективны, направлены на поддержание насосной функции. Характер перестройки ЛЖ при 3 типе изначально неблагоприятен и характеризуется и нарастанием КДД, и снижением ИСИР.

Преимущества данной модели заключаются в том, что область ее применения можно экстраполировать на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в их дебюте, что будет ориентировать практических врачей на формирование групп больных повышенного риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний для более раннего назначения препаратов с кардиопротективным действием, а также даст возможность оценить наиболее ранние характеристики эффективности и качества лечения.

При помощи данной классификации мы описали исследованную выборку больных (рис. 12).

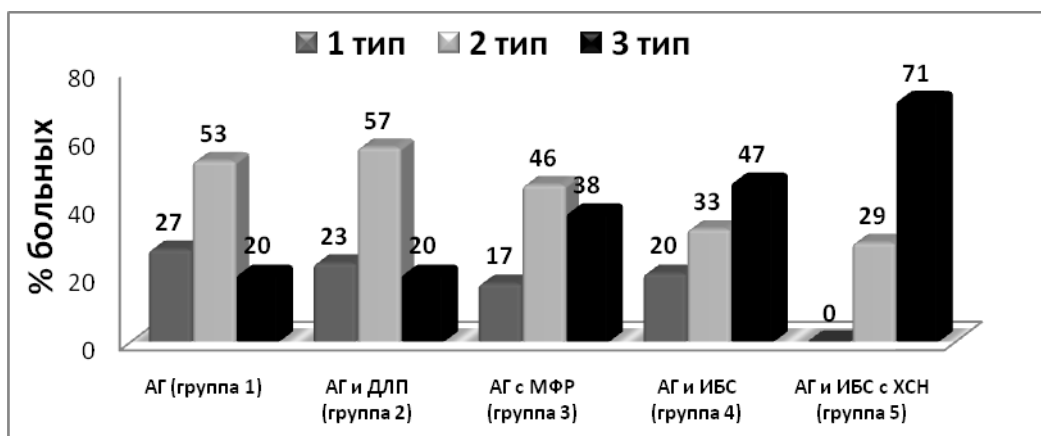


Рис. 12. Функциональный характер ремоделирования сердца у пациентов исследованных групп

В каждой из групп (кроме 5) представлены все варианты ремоделирования. Первый тип, то есть состояние компенсации, максимально представлен в группе 1 (27% больных), наименьшее количество компенсированных вариантов выявлено в группах 3 и 4 (16,5 и 20,8%

соответственно). Группа 5 (больные с ХСН) вообще не имела в своем составе пациентов с компенсированным вариантом ремоделирования ЛЖ. В группах 1 и 2 (пациенты с АГ и АГ с ДЛП) отмечен наибольший процент больных с эффективным ремоделированием (53 и 56,84% соответственно). В группах 4 и 5 наибольшее количество больных имело 3 тип ремоделирования – неэффективное ремоделирование (47,36 и 70,97%, соответственно).

Таким образом, построенная модель позволяет углубить представления об ремоделировании ЛЖ, происходящем на доклиническом этапе, и дополняет общепринятые классификации, не противореча им.

В каждой их групп 1-4 присутствовало некоторое количество больных с 1 типом ремоделирования, при котором ИСИР и КДД оставались в рамках нормальных значений. Для того чтобы выяснить, имели ли данные пациенты проявления собственно «ремоделирования», то есть структурно-функциональной перестройки ЛЖ, проведено сравнение значений всех ранее рассмотренных маркеров ремоделирования больных с 1 его типом и контрольной группы (табл. 28).

Таблица 28

**Индексы ремоделирования ЛЖ у пациентов с 1 типом
(компенсированным) РС и контрольной группы**

	Контрольная группа	Пациенты с ССЗ и 1 типом РС	p
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	84,26 (75,08; 99,7)	100,35 (89,27; 115,88)	0,01
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	49,71 (41,72; 54,09)	<0001
ИСс, ед.	0,47 (0,43; 0,51)	0,44 (0,42; 0,56)	0,09
ИСд, ед.	0,64 (0,6; 0,7)	0,62 (0,59; 0,69)	0,11
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	129,31 (122,51; 148,01)	<0001
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	147,18 (131,81; 198,1)	0,86
КДД, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	6,16 (5,79; 8,88)	0,22
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	8,38 (7,05; 12,96)	0,85
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	109,1 (104,34; 112,67)	0,08
ИДИР, ед.	289,19 (257,11; 332,41)	331,16 (266,14; 345,88)	0,32
ОТС, ед.	0,35 (0,31; 0,38)	0,46 (0,34; 0,51)	0,04
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	8,84 (6,07; 8,97)	0,03
МСд/КДОИ, ед.	2,78 (2,45; 3,09)	2,72 (2,14; 3,1)	0,88
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,54 (0,47; 0,57)	<0001
ФВ/МСд, ед.	0,43 (0,39; 0,48)	0,47 (0,34; 0,52)	0,75

Из таблицы 28 видно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющие компенсированный вариант раннего РС,

статистически значимо отличаются от контрольной группы по ряду параметров: ОТС ($p=0,04$), ИММЛЖ и ММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,01$ и <0001 , соответственно), МСс и ФВ/МСс ($p <0001$), МСс/КСОИ ($p=0,03$).

Таким образом, компенсация функции ЛЖ на ранних этапах развития заболевания осуществляется за счет данных проявлений ремоделирования ЛЖ.

Таблица 29

Индексы ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ, АГ с множественными факторами риска и ИБС с 1 (компенсированным) типом ремоделирования левого желудочка

	Контрольная группа	Пациенты с АГ и 1 типом РС	p*	Пациенты с АГ и множественным и ФР и 1 типом РС	p*	Пациенты с ИБС и 1 типом РС	p*
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	84,26 (75,08; 99,7)	102,43 (96,34; 110,6)	0,09	90,76 (89; 99,73)	0,53	123,73 (105,01; 141,14)	<0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	35,62 (30,95; 42,14)	45,6 (41,31; 51,36)	0,05	47,56 (43,53; 51,38)	0,05	54,09 (51,92; 65,7)	<0,001
ИСс, ед.	0,47 (0,43; 0,51)	0,46 (0,4; 0,48)	0,15	0,44 (0,43; 0,45)	<0,05	0,45 (0,44; 0,48)	0,40
ИСд, ед.	0,64 (0,6; 0,7)	0,63 (0,59; 0,68)	0,08	0,6 (0,6; 0,62)	0,02	0,67 (0,63; 0,7)	0,76
МСс, дин/см ²	111,63 (105,9; 119,14)	122,13 (113,7; 133,94)	<0,001	134,42 (130,24; 145,35)	<0,001	136,49 (109,98; 179,37)	<0,001
МСд, дин/см ²	158,44 (143,01; 172,5)	157,28 (146,33; 184,56)	0,29	143,8 (132,83; 223,23)	0,82	165,71 (127,44; 172,97)	0,91
КДД, мм рт.ст.	7,54 (6,11; 8,9)	7,04 (6,08; 7,52)	0,54	6,88 (5,79; 7,44)	0,23	6,31 (6; 7,14)	0,17
КДНС, дин/см ²	11 (9,03; 12,93)	9,26 (8,19; 12,93)	0,33	8,83 (7,97; 9,76)	0,16	8,38 (7,87; 12,39)	0,08
ИСИР, ед.	104,88 (98,13; 115,71)	107,74 (104,56; 113,12)	0,40	109,23 (107,35; 118,28)	0,07	104,34 (102,05; 109,51)	0,53
ИДИР, ед.	289,19 (257,11; 332,41)	290,28 (272,33; 350,15)	0,30	290,89 (232; 335,29)	0,92	334,42 (254,89; 370,12)	0,23
ОТС, ед.	0,35 (0,31; 0,38)	0,37 (0,33; 0,43)	0,52	0,38 (0,33; 0,41)	0,47	0,4 (0,37; 0,44)	<0,001
МСс/КСОИ, ед.	6,55 (5,51; 7,2)	6,26 (5,51; 7,2)	0,79	8,43 (7,68; 8,95)	<0,001	8,04 (5,34; 9,08)	0,04
МСд/КДОИ, ед.	2,78 (2,45; 3,09)	2,75 (2,35; 3,09)	0,69	2,98 (2,66; 3,13)	0,13	2,48 (2,09; 2,83)	0,23
ФВ/МСс, ед.	0,61 (0,57; 0,66)	0,55 (0,5; 0,61)	<0,001	0,51 (0,48; 0,55)*	<0,001	0,51 (0,4; 0,65)	0,02
ФВ/МСд, ед.	0,43 (0,39; 0,48)	0,41 (0,35; 0,47)	0,12	0,46 (0,34; 0,47)	0,48	0,44 (0,38; 0,56)	0,91

*р по отношению к контрольной группе

Согласно данным, представленным в таблице 29 видно, что во всех случаях имеются сходные проявления ремоделирования: повышение МСс, снижение ФВ/МСс. У пациентов с АГ и множественными факторами риска

(МФР) и ИБС отмечено увеличение МСс/КСОИ, обусловленное более значимым, чем у больных с неосложненной АГ, нарастанием миокардиального стресса. У пациентов с АГ и множественными ФР выявлено увеличение ИСс ($p < 0,05$) и ИСд ($p = 0,02$), при этом в других группах указанные изменения отсутствовали.

В группе больных ИБС выявлены статистически значимые увеличения ОТС, ИММЛЖ и ММЛЖ/рост^{2,7} ($p < 0001$, во всех случаях) (табл. 29).

Таким образом, выявлены маркеры ремоделирования сердца, имеющие наиболее высокую чувствительность и специфичность прогностическую ценность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума: КДД и ИСИР. КДД наиболее точно отражает диастолическую функцию ЛЖ, ИСИР – систолическую. Получены точки разделения КДД и ИСИР, они соответствовали нормативным значениям, ранее рассчитанных при описании структурно-геометрических характеристик контрольной группы. Сформулирована классифицирующая модель ремоделирования ЛЖ для больных, не имеющих дисфункции сердца и его гипертрофии. Выделены 3 варианта ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивное ремоделирование, 3 тип – дезадаптивное ремоделирование.

Данная модель имеет клиническое применение, в частности при диагностике ремоделирования ЛЖ сердца при АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и может быть применена в оценке динамики структурно-функционального состояния ЛЖ под влиянием лечебных воздействий.

Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ПЕРЕСТРОЙКУ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

4.1. Анализ возможностей применения блокаторов РААС при АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II являются в настоящее время одними из главных средств антигипертензивной терапии у больных АГ и рекомендуются экспертами Комитета по борьбе с артериальной гипертензией Всемирной Организации Здравоохранения в качестве препаратов первого ряда. По литературным данным, эти препараты увеличивают показатели выживаемости больных с хронической артериальной гипертензией, снижают риск развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности; уменьшая гиперплазию интимы артерий, они способны предотвращать развитие атеросклероза и повышать качество жизни больных АГ [72,90,97,112,150,211].

Результаты рандомизированных клинических исследований с участием иАПФ показывают, что данная группа препаратов обеспечивает положительное влияние на конечные точки, в том числе общую смертность, при различных ССЗ [150,151,275,280]. Преимущество АРА II перед иАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и более селективную блокаду РААС [103]. Однако, основанием для применения АРА II, зачастую в клинической практике становится лишь индивидуальная непереносимость иАПФ. Между тем анализ информации о влиянии препаратов этих классов на

течение сердечно-сосудистых заболеваний позволяет более четко определить клинические задачи, для решения которых предпочтительно применение того или иного класса блокаторов РААС [275]. Оба класса блокаторов РААС доказано обладают антиремоделирующим эффектом. Но в основном данные эффекты изучены в отношении влияния на выраженность ГЛЖ [150,211]. Несмотря на достаточную изученность в крупных клинических исследованиях обеих групп блокаторов РААС, открытым остается вопрос о влиянии их на структурно-функциональную перестройку сердца.

4.1.1. Кардиопротективные свойства АРА II и иАПФ: влияние на ремоделирование сердца у больных изолированной АГ 1-2 степени

В данном разделе изучено влияние блокаторов РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) на структурно-функциональную перестройку сердца у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ).

После инициального обследования пациенты группы I были рандомизированы методом конвертов для назначения иАПФ либо АРА II.

Таблица 30

Сравнение исходного состояния групп иАПФ (IA₁) и АРА II (IB₁) до лечения

	группа IA ₁ исходно n=35	группа IB ₁ исходно n=35	p
Возраст, лет	50±9,08	47,29±11,26	0,13
Мужчины/женщины	18/17	19/16	0,12
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	136,81±8,94	0,32
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	94,6±6,23	0,53
КСР, мм	29,85±2,97	29,62±3,53	0,16
КДР, мм	48,06±3,54	48,28±3,69	0,43
ФВ, %	67,3±4,6	67,93±4,63	0,14
МЖП д, мм	9,19±1,57	9,35±1,53	0,25
ТЗС ЛЖд, мм	9,37±1,39	9,63±1,27	0,48
Ei, м/с	0,81±0,62	0,54±0,18	0,31
Ai, м/с	0,67±0,17	0,67±0,15	0,11
IVRT, мс	83,85±18,22	81,77±16,52	0,57
DecT, мс	202,83±42,27	202,24±38,51	0,56
E/A, ед.	1,06±0,17	1,07±0,87	0,37
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,23 (42,12; 53,59)	48,3 (41,34; 57,51)	0,35
ИСс, ед.	0,46 (0,41; 0,5)	0,46 (0,42; 0,49)	0,67
ИСд, ед.	0,64 (0,61; 0,68)	0,63 (0,59; 0,68)	0,62
МСс, дин/см ²	154,29 (136,66; 182,09)	150,8 (132,83; 168,64)	0,07
МСд, дин/см ²	196,21 (173,79; 226,67)	185,53 (167,17; 210,94)	0,31
КДД, мм рт.ст.	11,24 (7,75; 12,81)	11,64 (7,96; 14,79)	0,68
КДНС, дин/см ²	13,92 (11,05; 17,25)	14,15 (10,27; 19,86)	0,78
ИСИР, ед.	102,92 (95,2; 113,56)	108,33 (99,69; 117,68)	0,41
ИДИР, ед.	304 (259,93; 368,67)	311,47 (276,9; 369,64)	0,21
ОТС, ед.	0,39 (0,35; 0,43)	0,4 (0,36; 0,43)	0,32
КДОИ, мл/м ²	58,91 (52,97; 64,44)	59,52 (53,15; 66,24)	0,99
КСОИ, мл/м ²	18,71 (15,95; 21,9)	18,03 (15,87; 22,64)	0,75
УОИ, мл/м ²	38,72 (34,56; 45,11)	40,88 (36,39; 44,73)	0,28
МСс/КСОИ, ед.	8,08 (7,43; 9,76)	8,2 (6,93; 9,3)	0,85
МСд/КДОИ, ед.	3,42 (2,93; 3,78)	3,22 (2,84; 3,65)	0,11
ФВ/МСс, ед.	0,42 (0,36; 0,51)	0,45 (0,38; 0,54)	0,79
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,3; 0,39)	0,36 (0,33; 0,4)	0,09

Сформированные таким образом подгруппы IA₁ и IB₁ были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД. В исходном состоянии характеристики ЛЖ сердца групп иАПФ и АРА II (IA₁ и IB₁) были сравнимы (табл. 30).

Антигипертензивная эффективность лечения в подгруппах IA₁ и IB₁ оказалась сравнима: целевые значения АД достигались в обоих вариантах лечения к концу 4 недели терапии (рис. 13).

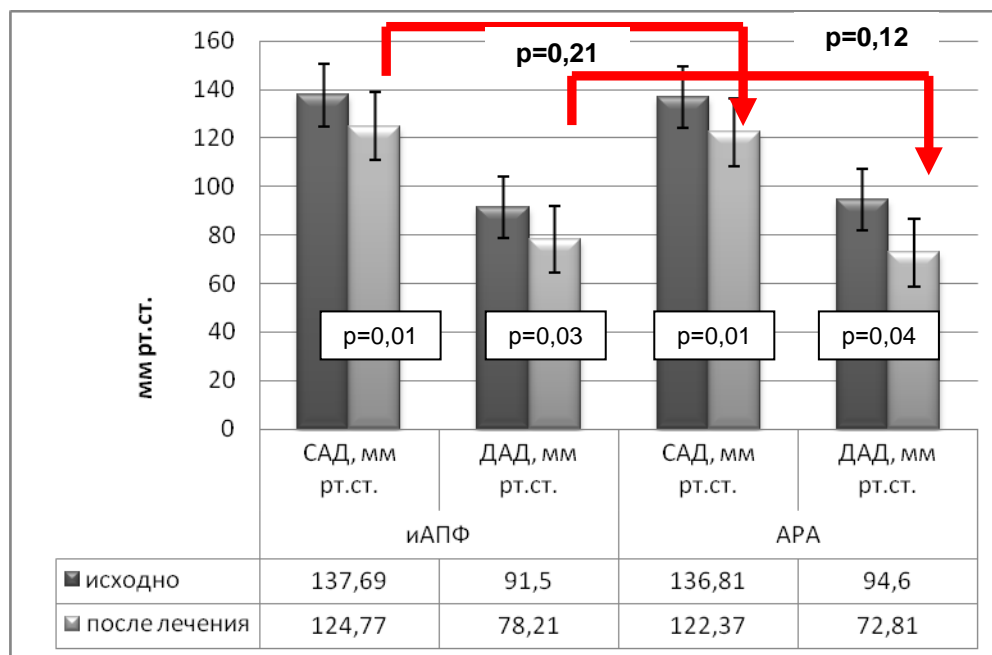


Рис.13. Сравнение антигипертензивной эффективности лечения иАПФ и АРА II в группах IA₁ и IB₁.

Пациенты исследованных групп не имели нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 30).

При рутинном ЭхоКГ обследовании после регулярной эффективной антигипертензивной терапии значимых изменений размеров, объемов ЛЖ, ФВ, диастолической функции ЛЖ не выявлялось (табл. 31). Однако, при исследовании динамики маркеров ремоделирования ЛЖ в группе IA₁ были обнаружены статистически значимое снижение МСс (на 22%, $p < 0,001$) и МСд (на 7%, $p < 0,001$), что привело также к оптимизации функционально-геометрических взаимоотношений в ЛЖ (статистически значимое снижение МСдКДОИ и МСс/КСОИ на 21 и 22% соответственно, $p < 0,001$) и улучшению соотношения ФВ/МСс и ФВ/МСд (демонстрирующих адекватность

миокардиального стресса при формировании выброса) на 36 и 42% соответственно ($p < 0,001$) (табл. 31).

Таблица 31

**Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ сердца
после лечения в группе иАПФ (IA₁)**

Параметр	Исходно IA ₁ исходно n=35	после терапии IA ₁ n=35	p
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	102,46 (90,24; 114,02)	100,14 (90,52; 113,69)	0,96
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,23 (42,12; 53,59)	46,13 (39,85; 51,61)	0,86
ИСс, ед.	0,46 (0,41; 0,5)	0,43 (0,41; 0,53)	0,42
ИСд, ед.	0,64 (0,61; 0,68)	0,6 (0,56; 0,67)	0,64
МСс, дин/см ²	154,29 (136,66; 182,09)	117,71 (112,19; 131,53)	<0,001
МСд, дин/см ²	196,21 (173,79; 226,67)	147,77 (137,65; 153,65)	<0,001
КДД, мм рт.ст.	11,24 (7,75; 12,81)	10,79 (8,77; 11,86)	0,55
КДНС, дин/см ²	13,92 (11,05; 17,25)	12,77 (9,8; 16,81)	0,31
ИСИР, ед.	102,92 (95,2; 113,56)	109,05 (95,08; 120,64)	0,91
ИДИР, ед.	304 (259,93; 368,67)	340,49 (230,79; 406,56)	0,64
ОТС, ед.	0,39 (0,35; 0,43)	0,4 (0,38; 0,45)	0,33
КДОИ, мл/м ²	58,91 (52,97; 64,44)	53,67 (48,61; 60,2)	0,28
КСОИ, мл/м ²	18,71 (15,95; 21,9)	17,84 (14,46; 19,03)	1,00
УОИ, мл/м ²	38,72 (34,56; 45,11)	36,59 (30,25; 42,34)	0,33
МСс/КСОИ, ед.	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)	<0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)	<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)	<0,001

В группе IB₁, пациенты которой получали АРА II, после лечения были также выявлены позитивные изменения: статистически значимое снижение МСс и МСд (на 13 и 18% соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях), МСд/КДОИ (на 26%, $p = 0,01$) и МСс/КСОИ (на 23%, $p < 0,001$) и увеличение соотношения ФВ/МСс (на 37% для ФВ/МСс и 40%, ($p < 0,001$ в обоих случаях)), демонстрирующие оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Данные изменения были аналогичными тем, что произошли в группе лечения иАПФ. В подгруппе IB₁ выявлены статистически значимые уменьшения толщины стенок ЛЖ (ОТС на 10%, $p = 0,02$) и массы миокарда (ММЛЖ/ППТ снижалась на 22,08 г/м², $p = 0,02$) (табл. 32), что выгодно отличает эффект лечения АРА II от иАПФ.

**Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ у
пациентов с АГ сердца после лечения АРА II (ІБ₁)**

Параметр	Исходно ІБ ₁ исходно n=35	после терапии ІБ ₁ n=35	p
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	106,49 (93,29; 126,11)	91,7(79; 118,69)	0,02
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	48,3 (41,34; 57,51)	43,39 (37,06; 51,64)	0,04
ИСс, ед.	0,46 (0,42; 0,49)	0,45 (0,39; 0,48)	0,14
ИСд, ед.	0,63 (0,59; 0,68)	0,6 (0,57; 0,67)	0,11
IVRT, мс	81,77±16,52	73,88±13,72	0,02
МСс, дин/см ²	150,8 (132,83; 168,64)	117,43 (106,24; 129,31)	<0,001
МСд, дин/см ²	185,53 (167,17; 210,94)	133,74 (125,23; 167,44)	<0,001
КДД, мм рт.ст.	11,64 (7,96; 14,79)	10,5 (6,54; 14,09)	0,44
КДНС, дин/см ²	14,15 (10,27; 19,86)	17,55 (9,7; 24,99)	0,27
ИСИР, ед.	108,33 (99,69; 117,68)	115,18 (99,65; 128,72)	0,19
ИДИР, ед.	311,47 (276,9; 369,64)	338,77 (287,69; 384,47)	0,22
ОТС, ед.	0,4 (0,36; 0,43)	0,37 (0,33; 0,4)	0,02
КДОИ, мл/м ²	59,52 (53,15; 66,24)	54,64 (50,97; 61,9)	0,21
КСОИ, мл/м ²	18,03 (15,87; 22,64)	17,11(14,05; 21,58)	0,16
УОИ, мл/м ²	40,88 (36,39; 44,73)	38,23 (36,72; 45,04)	0,78
МСс/КСОИ, ед.	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)	0,01
МСд/КДОИ, ед.	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)	<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)	<0,001

Основным отличием в группах лечения было более выраженное в группе АРА II (ІБ₁) снижение МСс (при лечении АРАII его снижение произошло в большей степени, чем при лечении иАПФ (на 18% в группе ІБ₁ и на 7% в группе ІА₁, p=0,04), значимое снижение ИММЛЖр (p=0,02) и более выраженное увеличение ИДИР (p=0,02), тогда как данный эффект отсутствовал в группе ІА₁ (лечения иАПФ) (табл. 33, рис. 14).

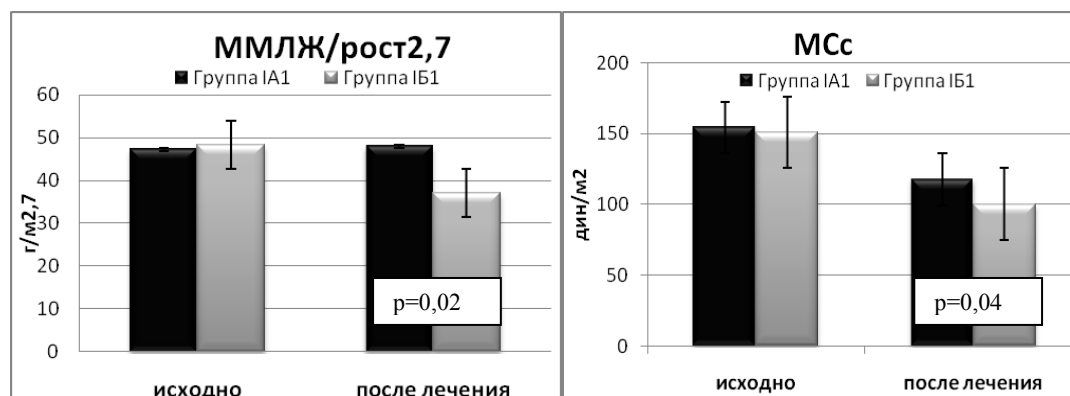


Рис. 14. Динамика индексов ремоделирования у пациентов с АГ при лечении иАПФ или АРА II

**Сравнение структурно-функциональных параметров ЛЖ после
терапии в группах иАПФ (IA₁) и АРА II (IB₁)**

Параметр	после терапии IA ₁ n=35	после терапии IB ₁ n=35	p
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	100,14 (90,52; 113,69)	91,7(79; 118,69)	0,45
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	46,13 (39,85; 51,61)	43,39 (37,06; 46,64)	0,02
ИСс, ед.	0,43 (0,41; 0,53)	0,45 (0,39; 0,48)	0,06
ИСд, ед.	0,6 (0,56; 0,67)	0,6 (0,57; 0,67)	0,82
IVRT, мс	117,71 (112,19; 131,53)	117,43 (106,24; 129,31)	0,21
МСс, дин/см ²	147,77 (137,65; 153,65)	133,74 (125,23; 167,44)	0,04
МСд, дин/см ²	10,79 (8,77; 11,86)	13,5 (6,54; 20,09)	0,34
КДД, мм рт.ст.	12,77 (9,8; 16,81)	10,5 (6,54; 14,09)	0,09
КДНС, дин/см ²	109,05 (95,08; 120,64)	115,18 (99,65; 128,72)	0,08
ИСИР, ед.	340,49 (230,79; 406,56)	338,77 (287,69; 384,47)	0,61
ИДИР, ед.	0,4 (0,38; 0,45)	0,37 (0,33; 0,4)	0,02
ОТС, ед.	53,67 (48,61; 60,2)	54,64 (50,97; 61,9)	0,28
КДОИ, мл/м ²	17,84 (14,46; 19,03)	17,11(14,05; 21,58)	0,86
КСОИ, мл/м ²	36,59 (30,25; 42,34)	38,23 (36,72; 45,04)	0,11
УОИ, мл/м ²	6,81 (6,06; 8,04)	6,8 (5,24; 8,74)	0,58
МСс/КСОИ, ед.	2,6 (2,39; 2,89)	2,71 (2,39; 3,05)	0,33
МСд/КДОИ, ед.	0,57 (0,52; 0,62)	0,58 (0,5; 0,66)	0,19
ФВ/МСс, ед.	0,5 (0,43; 0,53)	0,45 (0,4; 0,5)	0,31

Полученные результаты позволяют сделать заключение о более выраженном влиянии АРА II на миокардиальный стресс, диастолическую функцию ЛЖ (снижение ИДИР) и профилактику развития ГЛЖ (снижение ММЛЖ). Это согласуется с данными других исследователей. Так, в исследовании А. Суосою и соавт. с применением эхокардиографического метода и радионуклидного мониторинга диастолической функции ЛЖ у 24 больных с мягкой и умеренной АГ, разделенных на две группы по величине исходной пиковой скорости наполнения ЛЖ, авторы отметили, что только валсартан достоверно изменял этот параметр (как при исследовании в покое, так и в ответ на нагрузку) в группе с высокими значениями показателя, чем отличался от эффектов эналаприла. Эти различия в действии двух классов препаратов, влияющих на активность РААС, могут быть связаны с особенностями механизмов воздействия на концентрацию цитозольного кальция в миоцитах. В экспериментальных исследованиях было показано, что изменения в уровне кальция в диастолу приводят к повышению его

концентрации и ионной активности в саркоплазматическом ретикулуме и увеличению транзиторного кальциевого ответа, что наблюдалось во время изменений частоты электрической стимуляции миоцитов и концентрации внеклеточного кальция [125].

Далее исследовали структуру распределения больных по вариантам ремоделирования ЛЖ (глава 3.7). Выявлена нормализация значений ИСИР и КДД в обеих группах лечения (табл. 32, 33). После терапии в обеих группах увеличилось количество лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ (на 8% при лечении иАПФ, на 26,65% при лечении АРА II, $p < 0,001$ в обоих случаях) и уменьшилась доля лиц: со 2 типом (на 4% при лечении иАПФ ($p = 0,06$), на 17,65% при лечении АРА II ($p = 0,04$)) в пользу 1 типа) и 3 типом РС (на 4%, $p = 0,07$ в группе IA₁; на 9%, $p = 0,01$ в группе IB₁) (рис.15).

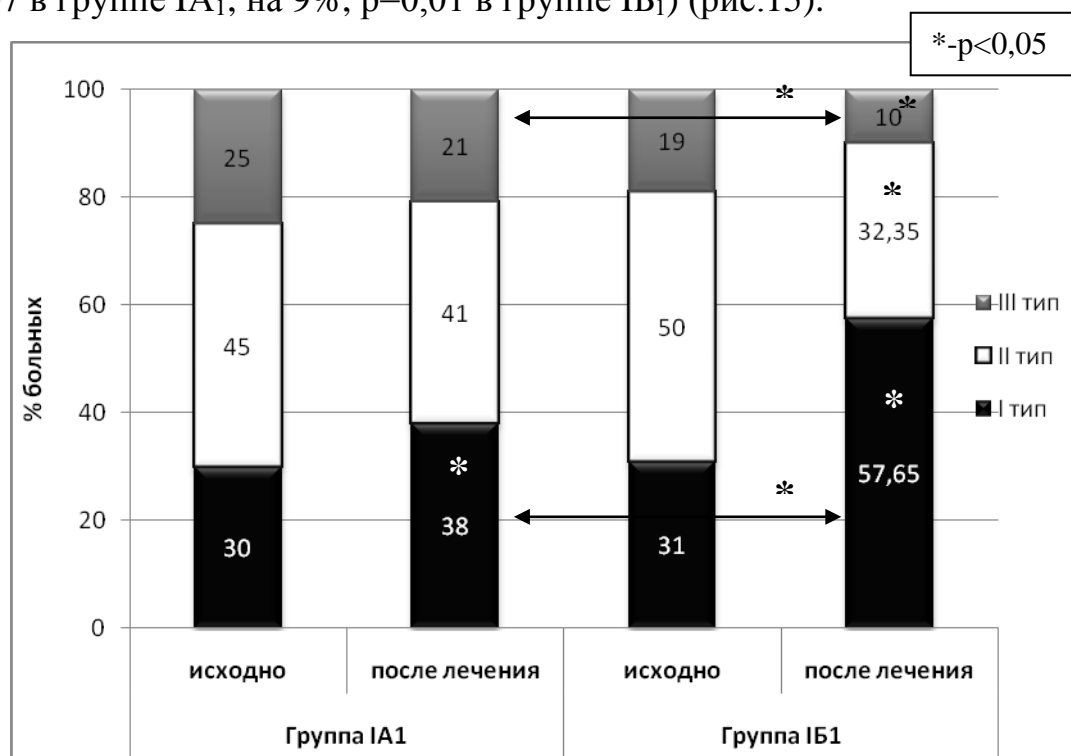


Рис.15. Динамика типов инициального ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ при лечении иАПФ или АРА II.

При сравнительном анализе эффективности двух видов блокаторов РААС получено, что при лечении АРА II отмечен достоверно больший прирост доли лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ (на 26,65%) ($p = 0,04$) и

более значимое уменьшение количества лиц, имеющих 3 тип ремоделирования ЛЖ (на 9%), ($p=0,03$). Данные изменения свидетельствуют о более выраженном влиянии АРА II на факторы дезадаптивного ремоделирования.

Таким образом, выявлены кардиопротективные возможности блокаторов РААС при лечении больных с АГ – их влияние на факторы, вызывающие ремоделирование ЛЖ и способствующие трансформации дезадаптивного ремоделирования в адаптивное. При лечении иАПФ и АРАII статистически значимые снижения МСс и МСд, МСд/КДОИ и МСс/КСОИ и увеличение соотношения ФВ/МС при обоих вариантах лечения демонстрируют оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Однако, кардиопротективные эффекты АРАII доминируют в сравнении с иАПФ при лечении больных изолированной АГ. АРАII имеют больше возможностей профилактики развития гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, снижения систолического миокардиального стресса, способствуют увеличению доли лиц с компенсаторным вариантом ремоделирования ЛЖ и уменьшение – с дезадаптивным типом ремоделирования сердца у больных изолированной АГ.

4.1.2. Влияние иАПФ и АРА II на ремоделирование сердца у больных АГ с множественными факторами риска

Лечение антигипертензивными препаратами при АГ в сочетании с МФР является компонентом патогенетической терапии. Одними из препаратов выбора у больных с метаболическим синдромом являются иАПФ, поскольку в ряде крупных многоцентровых исследованиях было достаточно убедительно доказаны их метаболическая нейтральность и органопротективные свойства [151,211,271,280]. Очевидные преимущества АРА II при лечении пациентов с АГ множественными факторами риска - высокая антигипертензивная активность и хорошая переносимость - были причиной того, что эксперты ВОЗ и ВНОК включили их в число лекарств первого ряда для лечения артериальной гипертензии [27]. АРА II способны улучшать показатели углеводного обмена и снижать инсулинорезистентность [175], кроме того они обладают выраженным нефропротективным свойством [275]. У больных нарушениями углеводного обмена улучшают функцию почек, снижая протеинурию и улучшая почечную гемодинамику [228]. В отношении липидного обмена антагонисты рецепторов ангиотензина II также нейтральны.

Однако основные клинические и патогенетические эффекты иАПФ и АРА II имеют много общего. Необходимость выбора обоснованной индивидуализированной терапии каждого больного требует уточнения наличия эффектов, различных для этих двух групп блокаторов РААС, что и послужило поводом для проведения данной части исследования. Проведено сравнительное исследование влияния лечения иАПФ и АРА II на структурно-функциональную перестройку сердца у пациентов с АГ и множественными факторами риска (ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена).

Пациенты группы II (АГ с МФР) были рандомизированы методом конвертов для назначения иАПФ (группа IIА₁) или АРА II (группа IIБ₁).

До начала лечения группы ПА₁ и ПБ₁ были сравнимы по возрасту, половому составу, параметрам общей гемодинамики, характеристикам структурно-функционального состояния ЛЖ (табл. 34).

Таблица 34

Сравнительная характеристика исходного состояния пациентов групп ПА₁ и ПБ₁

	Группа ПА ₁ исходно n=56	Группа ПБ ₁ исходно n=59	p
Возраст, лет	51,93±11,01	49,29±10,2	0,81
Пол, ж/м	30/26	27/32	0,14
САД, мм рт.ст.	134,19±9,18	138,25±7,44	0,16
ДАД, мм рт.ст.	96,22±6,35	99,54±5,61	0,68
ОТ, см	102,08±9,45	105,13±12,64	0,62
ФВ, %	66,85±5,12	65,85±6,89	0,13
МЖП д, мм	10,12±1,76	10,06±1,61	0,65
ТЗС ЛЖд, мм	10,2±1,38	10,03±1,4	0,92
Ei, м/с	0,68±0,16	0,69±0,21	0,52
Ai, м/с	0,77±0,24	0,75±0,15	0,88
IVRT, мс	89,56±14,04	83,54±15,9	0,65
DecT, мс	224,55±61,14	206,41±44,04	0,71
E/A, ед.	0,94±0,34	0,94±0,33	0,16
ММЛЖ/ПШТ, г/м ²	123,44 (106,06; 147,83)	114,25 (104,45; 131,31)	0,81
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	64,51 (55,37; 69,71)	57,41 (50,59; 67,92)	0,17
ИCc, ед.	0,47 (0,44; 0,54)	0,48 (0,44; 0,52)	0,26
ИCd, ед.	0,68 (0,63; 0,74)	0,66 (0,61; 0,7)	0,14
МСс, дин/см ²	165,08 (151,22; 190,61)	166,93 (144,23; 186,57)	0,37
МСд, дин/см ²	190,35 (173,64; 206,21)	196,39 (179,43; 220,98)	0,65
КДД, мм рт.ст.	12,9 (10,2; 16,22)	12,61 (10,47; 14,83)	0,42
КДНС, дин/см ²	16,18 (13,46; 20,08)	15,28 (12,11; 19,17)	0,11
ИСИР, ед.	98,29 (88,94; 108,68)	97,24 (91,47; 109,5)	0,26
ИДИР, ед.	317,04 (273,36; 356,94)	298,5 (280,77; 345,1)	0,93
ОТС, ед.	0,41 (0,38; 0,43)	0,4 (0,35; 0,43)	0,26
КДОИ, мл/м ²	60,48 (55,29; 68,73)	61,23 (54,08; 65,84)	0,24
КСОИ, мл/м ²	20,78 (15,69; 23,54)	20,56 (16,47; 23,57)	0,13
МСс/КСОИ, ед.	7,92 (7,24; 11,67)	8,5 (6,91; 10,21)	0,17
МСд/КДОИ, ед.	3,1 (2,7; 3,46)	3,24 (2,77; 3,79)	0,51
ФВ/МСс, ед.	0,39 (0,32; 0,48)	0,39 (0,35; 0,47)	0,80
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,33; 0,37)	0,34 (0,3; 0,38)	0,62

Антигипертензивный эффект после лечения на фоне титрования доз препаратов в обеих группах был сравнимым (рис.16).

При анализе результатов лечения иАПФ и АРА II пациентов АГ с множественными факторами риска достигнуто снижение МСс (на 27%, p<0,001), МСд (на 20%, p<0,001), увеличение ФВ/МСс и ФВ/МСд (на 44% (p<0,001) и 38% (p<0,001) соответственно) (табл. 37).

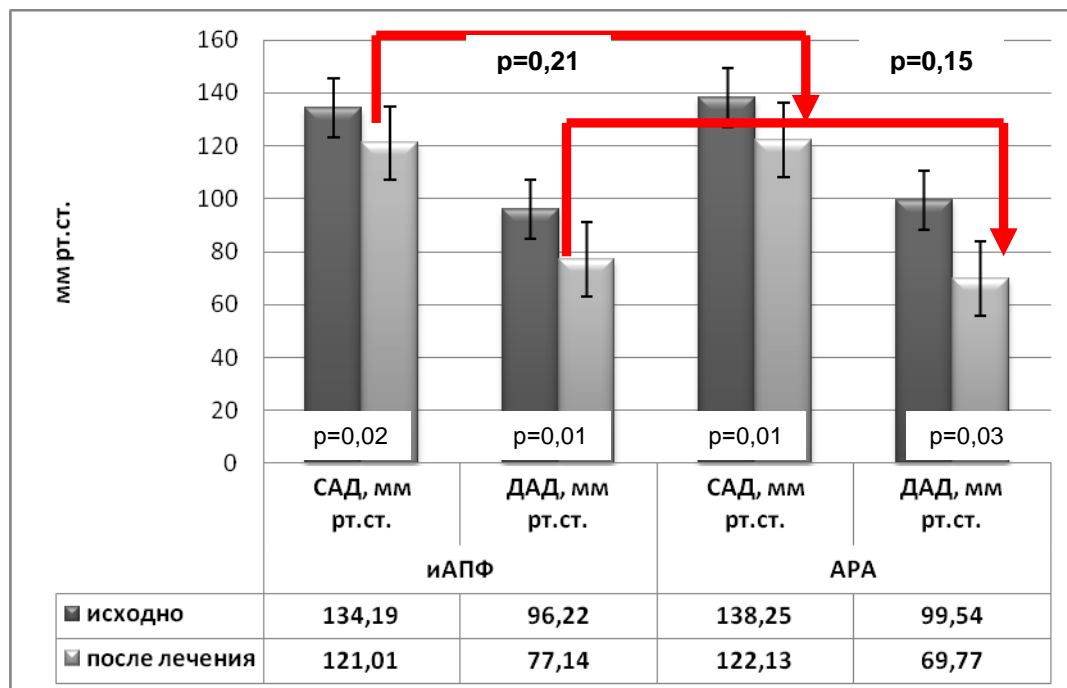


Рис. 16. Сравнение антигипертензивной эффективности лечения иАПФ и АРА II у пациентов с АГ и МФР (группы IIА₁ и IIБ₁)

Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение ИММЛЖ (на 12,84 г/м², $p < 0,001$) (табл. 35). Тогда как при лечении пациентов с изолированной АГ (группа IIА₁) иАПФ влияния на параметры массы миокарда ЛЖ не оказывали (глава 4.1.). Следует отметить при этом, что пациенты, страдающие АГ со множественными факторами риска (группа IIА₁) в отличие от группы IA₁ (пациенты с неосложненной АГ) имели уже развившуюся ГЛЖ (ИММЛЖ 123,44 (106,06; 147,83) г/м²).

Отмечено статистически значимое увеличение ФВ после лечения ($p = 0,02$), однако учитывая, что и исходное значение ФВ ($66,85 \pm 5,12\%$), и значение после лечения ($72,24 \pm 4,37\%$) находились в диапазоне нормы, изменение трактовано как клинически незначимое (табл. 35).

**Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ сердца
пациентов группы II A₁ на фоне лечения иАПФ**

	Группа II A ₁ исходно n=56	Группа II A ₁ после лечения n=56	p
КДР, мм	50,15±4,99	46,18±3,71	0,05
ФВ, %	66,85±5,12	72,24±4,37	0,02
МЖП д, мм	10,12±1,76	8,55±0,82	0,05
ТЗС ЛЖд, мм	10,2±1,38	8,91±0,94	0,02
IVRT, мс	89,56±14,04	77,91±20,67	0,24
DecT, мс	224,55±61,14	207,73±19,98	0,34
Е/А, ед.	0,94±0,34	1,09±0,26	0,65
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	123,44 (106,06; 147,83)	83,9 (80,57; 87,38)	<0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	64,51 (55,37; 69,71)	39,86 (37,56; 43,92)	<0,001
ИСс, ед.	0,47 (0,44; 0,54)	0,44 (0,4; 0,49)	0,14
ИСд, ед.	0,68 (0,63; 0,74)	0,66 (0,64; 0,66)	0,37
МСс, дин/см ²	165,08 (151,22; 190,61)	119,29 (114,56; 124,38)	<0,001
МСд, дин/см ²	190,35 (173,64; 206,21)	143,61 (140,22; 150,24)	<0,001
КДд, мм рт.ст.	12,9 (10,2; 16,22)	9,96 (9,14; 10,75)	0,11
КДНС, дин/см ²	16,18 (13,46; 20,08)	11,64 (11,22; 15,45)	0,26
ИСИР, ед.	98,29 (88,94; 108,68)	115,2 (109,64; 120,21)	0,03
ИДИР, ед.	317,04 (273,36; 356,94)	292,36 (281,52; 367,83)	0,26
ОТС, ед.	0,41 (0,38; 0,43)	0,35 (0,35; 0,43)	0,24
КДОИ, мл/м ²	60,48 (55,29; 68,73)	46 (42,04; 56,65)	0,03
КСОИ, мл/м ²	20,78 (15,69; 23,54)	13,65 (13,16; 16,62)	<0,001
УОИ, мл/м ²	40,96 (35,94; 43,99)	32,72 (28,39; 43,49)	0,17
МСс/КСОИ, ед.	7,92 (7,24; 11,67)	6,92 (6,89; 9,45)	0,51
МСд/КДОИ, ед.	3,1 (2,7; 3,46)	2,87 (2,54; 3,64)	0,80
ФВ/МСс, ед.	0,39 (0,32; 0,48)	0,62 (0,62; 0,63)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,33; 0,37)	0,48 (0,47; 0,53)	<0,001

После лечения АРАП в группе II B₁ статистически значимо снизился миокардиальный стресс в систолу (на 25%, p<0,001) и диастолу (на 14%, p<0,001), также отмечено улучшение структурно-функциональных взаимоотношений в сердце: увеличилось соотношение ФВ/МСс (на 47%, p<0,001) и ФВ/МСд (на 31%, p<0,001). Выявлено также статистически значимое увеличение ФВ после лечения (p=0,02). Данные изменения были аналогичными тем, которые произошли при лечении иАПФ. Однако, в группе II B₁ снижения индексов массы миокарда ЛЖ не отмечено (табл. 36).

**Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ сердца у
пациентов группы ПБ₁ на фоне лечения АРА II**

	Группа ПБ ₁ исходно n=59	Группа ПБ ₁ после лечения n=59	p
КДР, мм	50,73±3,77	51,61±2,06	0,47
ФВ, %	65,85±6,89	69,83±4,81	0,02
МЖП д, мм	10,06±1,61	9,33±1,03	0,13
ТЗС ЛЖд, мм	10,03±1,4	9,94±2,04	0,38
IVRT, мс	83,54±15,9	73±17,97	0,03
DecT, мс	206,41±44,04	189,44±30,9	0,30
Е/А, ед.	0,94±0,33	1,04±0,24	0,14
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	114,25 (104,45; 131,31)	117,39 (102,56; 122,15)	0,65
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	57,41 (50,59; 67,92)	54,93 (47,52; 70,54)	0,78
ИСс, ед.	0,48 (0,44; 0,52)	0,47 (0,45; 0,49)	0,50
ИСд, ед.	0,66 (0,61; 0,7)	0,68 (0,65; 0,73)	0,08
МСс, дин/см ²	166,93 (144,23; 186,57)	133,46 (118,18; 148,93)	<0,001
МСд, дин/см ²	196,39 (179,43; 220,98)	165,66 (146,2; 179,7)	<0,001
КДд, мм рт.ст.	12,61 (10,47; 14,83)	8,08 (7,75; 14,25)	0,13
КДНС, дин/см ²	15,28 (12,11; 19,17)	13,51 (10,27; 18,81)	0,41
ИСИР, ед.	97,24 (91,47; 109,5)	102,61 (98,27; 104,55)	0,56
ИДИР, ед.	298,5 (280,77; 345,1)	292,69 (211,59; 321,88)	0,14
ОТС, ед.	0,4 (0,35; 0,43)	0,37 (0,33; 0,4)	0,27
КДОИ, мл/м ²	61,23 (54,08; 65,84)	63,15 (56,83; 69,46)	0,53
КСОИ, мл/м ²	20,56 (16,47; 23,57)	18,92 (17,66; 21,59)	0,20
УОИ, мл/м ²	39,5 (35,36; 44,07)	44,75 (36,48; 48,73)	0,13
МСс/КСОИ, ед.	8,5 (6,91; 10,21)	6,77 (6,43; 7,66)	<0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,24 (2,77; 3,79)	2,56 (2,36; 2,96)	0,02
ФВ/МСс, ед.	0,39 (0,35; 0,47)	0,55 (0,44; 0,57)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,34 (0,3; 0,38)	0,43 (0,37; 0,49)	<0,001

При сравнении групп ПА₁ и ПБ₁ между собой выявлено, что иАПФ приводят к более существенному снижению индекса массы миокарда ЛЖ: ММЛЖ/ППТ (p<0,001), ММЛЖ/рост^{2,7} (p<0,001) по сравнению с эффектами АРА II на указанные параметры (табл. 37, рис. 17).

Полученный результат в отношении профилактики ГЛЖ согласуется с данными других исследователей. Увеличение массы миокарда связывают не только с его гипертрофией, но и с нарастанием фиброза. Так, было показано, что лечение лизиноприлом в течение 6 месяцев нормализует сывороточную концентрацию маркера фиброза, что свидетельствует о процессе торможения образования фиброза в миокарде и улучшения жесткостных характеристик миокарда [158]. В. Dahlof et al. (1992) провели метаанализ 109 исследований, включающих в общей сложности 2357 больных АГ. Оценивалась

эффективность диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция (АК) и иАПФ. Эффект уменьшения ГЛЖ был наиболее выражен в группе пациентов, получающих иАПФ. На основании 32 исследований G.Jennings и J.Wong [182] также отметили наибольший эффект снижения ГЛЖ в группе пациентов, получающих иАПФ. Способность иАПФ вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка выявлена и в метаанализах, проведенных R. Schmieder et al. (1996, 1998), J. Cruickhunk et al. (1992) [238, 250]. В литературе представлено большое количество научных исследований, выявивших регресс гипертрофии левого желудочка при применении эналаприла [72,213].

Таблица 37

Сравнение структурно-геометрических параметров и параметров ремоделирования сердца пациентов с АГ и множественными факторами риска при лечении иАПФ и АРА II

	Группа II А ₁ после лечения n=56	Группа II Б ₁ после лечения n=59	p
ФВ, %	67,88±5,75	69,83±4,81	0,48
МЖП д, мм	9,06±1,81	9,33±1,03	0,05
ТЗС ЛЖд, мм	9,63±1,5	9,94±2,04	0,12
IVRT, мс	91,06±36,85	73±17,97	0,14
DecT, мс	211,19±49,12	189,44±30,9	0,12
Е/А, ед.	1,05±0,36	1,04±0,24	1
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	100,14 (90,52; 113,69)	117,39 (102,56; 122,15)	<0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	46,13 (39,85; 51,61)	54,93 (47,52; 70,54)	<0,001
ИСс, ед.	0,43 (0,41; 0,53)	0,47 (0,45; 0,49)	0,15
ИСд, ед.	0,6 (0,56; 0,67)	0,68 (0,65; 0,73)	0,04
МСс, дин/см ²	117,71 (112,19; 131,53)	133,46 (118,18; 148,93)	0,09
МСд, дин/см ²	137,77 (127,65; 153,65)	165,66 (146,2; 179,7)	0,03
КДД, мм рт.ст.	10,79 (8,77; 11,86)	8,08 (7,75; 14,25)	0,58
КДНС, дин/см ²	12,77 (9,8; 16,81)	13,51 (10,27; 18,81)	0,88
ИСИР, ед.	115,2 (109,64; 120,21)	102,61 (98,27; 104,55)	0,03
ИДИР, ед.	340,49 (230,79; 406,56)	292,69 (211,59; 321,88)	0,08
ОТС, ед.	0,4 (0,38; 0,45)	0,37 (0,33; 0,4)	0,93
МСс/КСОИ, ед.	6,81 (6,06; 8,04)	6,77 (6,43; 7,66)	0,29
МСд/КДОИ, ед.	2,6 (2,39; 2,89)	2,56 (2,36; 2,96)	0,05
ФВ/МСс, ед.	0,57 (0,52; 0,62)	0,55 (0,44; 0,57)	0,04
ФВ/МСд, ед.	0,5 (0,43; 0,53)	0,43 (0,37; 0,49)	0,29

Более выраженным оказался эффект лечения иАПФ по сравнению с АРА II в отношении снижения МСд (p=0,03) и нормализации структурно-функциональных взаимоотношений в виде более эффективного снижения соотношения ФВ/МСс (p=0,04) и увеличения ИСИР (p=0,03) (рис. 17). Т.е.

иАПФ при лечении пациентов с АГ и МФР более значимо влияли на факторы дезадаптивного ремоделирования (МСд, ИСИР), чем АРА II, способствуя реверсии дезадаптивного ремоделирования в адаптивное.

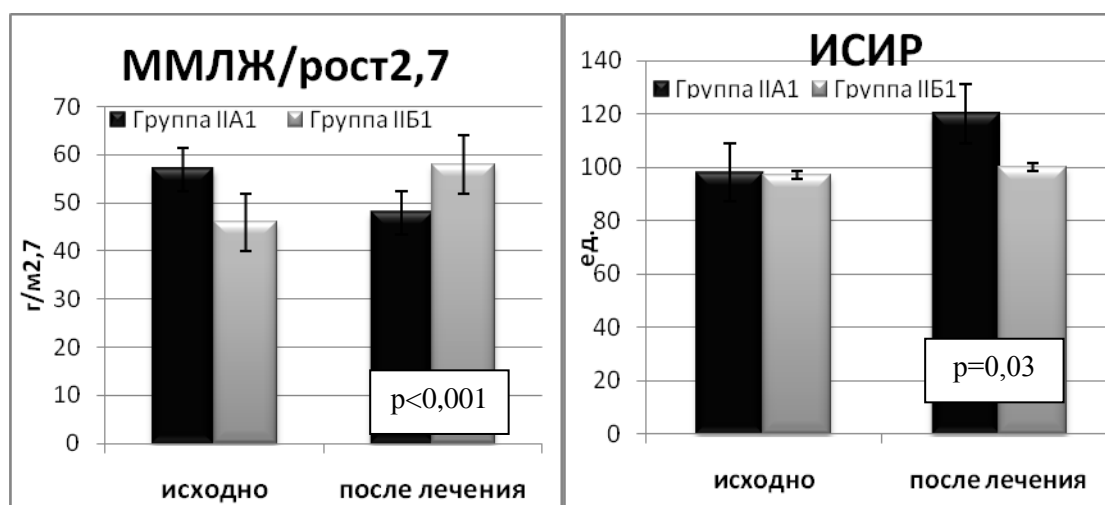


Рис. 17. Влияние иАПФ и АРА II на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР.

При исследовании распределения типов ремоделирования ЛЖ согласно предложенным в главе 3.6. вариантам выявлено, что после терапии как иАПФ, так и АРА II увеличивалась доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ и уменьшалась доля лиц со 2 и 3 типами ремоделирования (рис.18). Указанные изменения были сравнимы в обеих группах лечения. Не смотря на статистически более выраженное увеличение такого маркера дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, как ИСИР, при лечении иАПФ, перераспределение типов РС значимо не различалось в группах лечения.

Таким образом, иАПФ и АРА II оказывают кардиопротективное действие при лечении больных с АГ, отягощенной множественными факторами риска – ожирением, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена.

Снижение миокардиального стресса и нормализация структурно-геометрических характеристик ЛЖ (уменьшение МСс/КСОИ, МСд/КДОИ, ФВ/МСс, ФВ/МСд) выявлены при лечении и иАПФ, и АРА II. При обоих вариантах терапии блокаторами РААС выявлено также сравнимо более

благоприятное перераспределение функциональных вариантов ремоделирования ЛЖ.

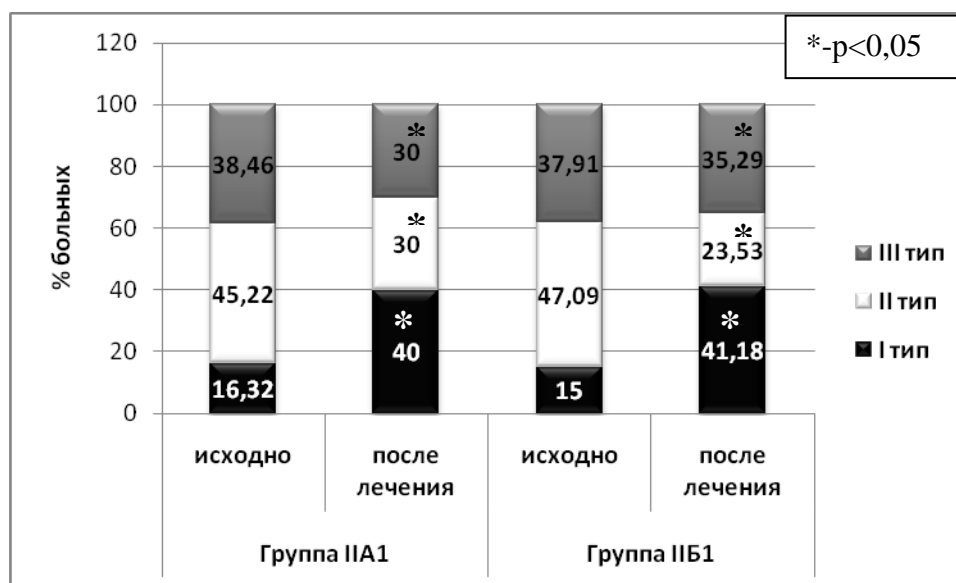


Рис.18. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и множественными факторами риска в группах II A₁ и II B₁

Однако, при лечении иАПФ у данной категории пациентов выявлено их более значимое влияние на индексы массы миокарда ЛЖ (снижение ММЛЖ/ППТ ($p < 0,001$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($p < 0,001$), улучшение систолической функции ЛЖ (увеличение ИСИР). Полученные данные свидетельствуют о сравнимых эффектах обеих групп блокаторов РААС в лечении больных АГ с множественными факторами риска, однако предпочтение иАПФ у данной категории больных можно отдать пациентам с гипертрофией ЛЖ и начальными проявлениями систолической дисфункции ЛЖ.

4.1.3. Кардиопротективные эффекты АРАII и иАПФ при АГ 1-2 степени в сочетании с ИБС: стенокардией напряжения 1 функционального класса

Улучшение состояния больных АГ в сочетании с ИБС на фоне полноценной антигипертензивной терапии прежде всего связано с их возможным влиянием на повышенный уровень АД, ГЛЖ, фиброз и ишемию миокарда с поддержанием оптимального кровенаполнения левого желудочка без снижения сердечного выброса [151,280].

Результаты крупных клинических исследований по изучению эффектов иАПФ при ИБС демонстрируют их влияние на исход болезни во всех возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенного в прошлом ИМ [28,150]. Однако влияние блокаторов РААС на маркеры неблагоприятной структурно-функциональной перестройки ЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с ИБС изучены недостаточно, что и послужило поводом для данной части исследования.

Пациенты группы III в сравнении с группами I и II исходно имели неблагоприятный характер ремоделирования ЛЖ (глава 3.5). Гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция, дилатация и сферификация ЛЖ у данных больных не вызывали, однако, на момент обследования нарушений систолической функции ЛЖ (таблица 14). Эта категория пациентов в клинической практике, как правило, вызывает наибольшие сомнения в выборе лечения.

Рандомизировав пациентов с АГ в сочетании с ИБС: стенокардией напряжения 1 ф.кл. (группа III) для лечения иАПФ и АРА II, мы сформировали подгруппы IIIA₁ и IIIB₁, соответственно. Исходное состояние групп до лечения было сравнимо (табл. 38) как по возрастным и гендерным

характеристикам, так и по параметрам общей и внутрисердечной гемодинамики, структурно-геометрическим характеристикам ЛЖ.

Таблица 38

Сравнение исходного состояния пациентов групп ША₁ и ШБ₁

	Группа Ш А ₁ исходно n=43	Группа Ш Б ₁ исходно n=43	p
Возраст, лет	62,25±4,44	56,6±10,54	0,72
Пол, ж/м	21/26	24/29	0,12
САД, мм рт.ст.	138,75±8,32	132,4±8,21	0,22
ДАД, мм рт.ст.	96,75±6,78	94,2±4,02	0,31
КСР, мм	33,93±1,83	31,4±1,39	0,81
КДР, мм	54,3±1,92	50,2±2,71	0,38
ФВ, %	62,97±4,37	66,56±4,45	0,97
МЖП д, мм	10,55±1,36	9,6±1,05	0,20
ТЭС ЛЖд, мм	10,6±1,05	9,8±0,77	0,16
E _i , м/с	0,52±0,13	0,61±0,17	0,53
A _i , м/с	0,72±0,07	0,74±0,19	0,71
IVRT, мс	104,95±8,52	97,6±11,27	0,97
DecT, мс	242,1±43,66	229,8±47,48	0,81
E/A, ед.	0,72±0,16	0,83±0,14	0,38
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	148,14 (129,3; 172,06)	138,18 (106,1; 141,26)	0,32
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	77,18 (59,29; 85,33)	66,01 (44,63; 68,07)	0,65
ОТС, ед.	0,39 (0,37; 0,42)	0,39 (0,36; 0,42)	0,88
ИСс, ед.	0,47 (0,45; 0,52)	0,45 (0,43; 0,49)	0,16
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,68)	0,65 (0,61; 0,7)	0,58
КДОИ, мл/м ²	67,14 (58,53; 85,44)	61,44 (53,65; 62,21)	0,33
КСОИ, мл/м ²	22,69 (18,95; 27,23)	20,17 (19,29; 22,29)	0,30
УОИ, мл/м ²	42,62 (39,25; 50,34)	39,15 (33,5; 41,7)	0,45
МСс, дин/см ²	194,1 (159,58; 219,15)	206,15 (170,26; 218,75)	0,43
МСд, дин/см ²	193,42 (178,72; 205,62)	206,72 (181,51; 208,18)	0,14
КДД, мм рт.ст.	15,06 (11,97; 21,35)	14,38 (11; 20,79)	0,54
КДНС, дин/см ²	19,49 (14,38; 26,22)	14,98 (14,72; 24,43)	0,84
ИСИР, ед.	98,09 (92,59; 103,16)	103,51 (88,75; 113,92)	0,59
ИДИР, ед.	343,94 (329,76; 433,33)	318,08 (283,19; 405,84)	0,12
МСс/КСОИ, ед.	8,38 (7,53; 8,9)	8,83 (7,96; 9,25)	0,14
МСд/КДОИ, ед.	2,88 (2,12; 3,37)	3,36 (3,3; 3,44)	0,09
ФВ/МСс, ед.	0,33 (0,29; 0,4)	0,34 (0,31; 0,4)	0,68
ФВ/МСд, ед.	0,32 (0,31; 0,35)	0,32 (0,31; 0,35)	0,31

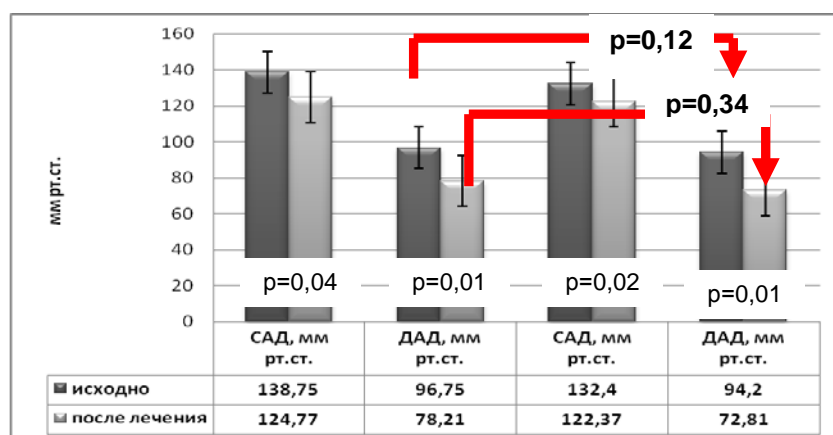


Рис. 19. Антигипертензивная эффективность иАПФ и АРА II у пациентов с АГ и ИБС (в группах ША₁ и ШБ₁)

Антигипертензивный эффект у пациентов с АГ и ИБС при лечении АРА и иАПФ был сравним в обеих группах (рис. 19).

Таблица 39

Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов с АГ и ИБС при лечении иАПФ (группа ША₁)

	Группа ША ₁ исходно n=43	Группа ША ₁ после терапии n=43	p
ФВ, %	62,97±4,37	67,72±4,38	0,10
МЖП д, мм	10,55±1,36	9,38±0,94	<0,001
ТЗС ЛЖд, мм	10,6±1,05	9,78±0,72	<0,001
E _i , м/с	0,52±0,13	0,69±0,16	0,02
A _i , м/с	0,72±0,07	0,81±0,17	0,15
IVRT, мс	104,95±8,52	72,62±8,3	<0,001
DecT, мс	242,1±43,66	224,08±59,01	0,25
E/A, ед.	0,72±0,16	0,86±0,16	0,02
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	148,14 (129,3; 172,06)	118,38 (102,61; 120,86)	<0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	77,18 (59,29; 85,33)	51,88 (43,58; 54,45)	<0,001
ИСс, ед.	0,47 (0,45; 0,52)	0,45 (0,42; 0,5)	0,02
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,68)	0,66 (0,61; 0,68)	0,60
МСс, дин/см ²	194,1 (159,58; 219,15)	119,14 (106,69; 131,36)	<0,001
МСд, дин/см ²	193,42 (178,72; 205,62)	167,92 (148,31; 178,37)	0,02
КДД, мм рт.ст.	15,06 (11,97; 21,35)	13,04 (13,04; 14,28)	0,02
КДНС, дин/см ²	19,49 (14,38; 26,22)	15,71 (14,72; 18,02)	0,04
ИСИР, ед.	98,09 (92,59; 103,16)	104,36 (98,89; 111,85)	0,09
ИДИР, ед.	343,94 (329,76; 433,33)	316 (290,22; 352,66)	0,70
ОТС, ед.	0,39 (0,37; 0,42)	0,4 (0,34; 0,42)	0,46
КДОИ, мл/м ²	67,14 (58,53; 85,44)	68,14 (52,32; 71,48)	0,07
КСОИ, мл/м ²	22,69 (18,95; 27,23)	21,1 (15,74; 23,47)	0,12
УОИ, мл/м ²	42,62 (39,25; 50,34)	43,16 (29,91; 48,01)	0,20
МСс/КСОИ, ед.	8,38 (7,53; 8,9)	6,89 (4,77; 7,98)	0,03
МСд/КДОИ, ед.	2,88 (2,12; 3,37)	2,77 (2,11; 3,24)	0,92
ФВ/МСс, ед.	0,33 (0,29; 0,4)	0,56 (0,53; 0,63)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,32 (0,31; 0,35)	0,4 (0,39; 0,44)	0,02

При лечении иАПФ был отмечен ряд позитивных изменений в характере ремоделирования ЛЖ. Под действием иАПФ после терапии наблюдалось снижение МСс (p=0,01) и МСд (p=0,01), что при неизменной ФВ сопровождалось неадекватным напряжением стенки ЛЖ в систолу и диастолу (p<0,001) (табл. 39).

Уменьшение МСс/КСОИ (p=0,03) с учетом снижения МС свидетельствует об уменьшении вклада объемных механизмов компенсации в формирование насосной функции ЛЖ. ИСс также статистически значимо снизился на 15% от исходного (p=0,02) (табл. 39).

На фоне лечения уменьшение толщины стенок ЛЖ (МЖПд $p < 0,001$) и ЗСЛЖд ($p < 0,001$) сопровождалось снижением ММЛЖ/ППТ ($p < 0,001$) и ММЛЖ/рост^{2,7} ($p < 0,001$), что свидетельствует о возможности профилактики развития или уменьшения степени гипертрофии ЛЖ при лечении иАПФ больных ИБС и АГ. Улучшение диастолической функции ЛЖ отражено снижением КДД ($p = 0,02$) и КДНС ($p = 0,04$), укорочением IVRT ($p < 0,001$), увеличением E/A ($p = 0,02$) (табл.39).

Данные о благоприятном влиянии иАПФ на диастолическую функцию сердца получены в большинстве проведенных исследований. Положительное действие эналаприла на диастолическую функцию сердца выявили J.Gonzales-Juanates et al., M.Sasaki et al., M.Deljanin-Ilic et al., О.М. Моисеев и соавт., Е.М. Евсиков и соавт. и др. [23,74,245]. Улучшение диастолической функции ЛЖ наблюдается в большинстве исследований уже через 8—16 недель терапии. Аналогичный результат был получен в нашем исследовании при лечении пациентов с АГ в сочетании с ИБС уже через 3 мес терапии иАПФ.

В нашем исследовании показано, что данный эффект препараты имеют уже тогда, когда собственно проявления дисфункции еще незначительны.

При анализе динамики структурно-функционального состояния ЛЖ в группе ШБ₁ (лечение АРА II) также выявлено снижение МСс ($p < 0,001$) и МСд ($p = 0,01$), что при неизменной ФВ сопровождалось снижением напряжения стенки при формировании выброса: снижение ФВ/МСс ($p < 0,001$) и ФВ/МСд ($p = 0,02$) (табл. 40) и уменьшением показателя стресс-объем в систолу ($p = 0,001$) и диастолу ($p < 0,001$). Снижение показателей стресс-объем в систолу и диастолу также было сопряжено не с уменьшением объемов камер сердца, а с уменьшением миокардиального стресса (табл. 40).

**Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов с
АГ и ИБС при лечении АРА II (группа IIIБ₁)**

	Группа III Б ₁ исходно n=43	Группа III Б ₁ после терапии n=43	p
КДР, мм	50,2±2,71	54±1,07	0,07
ФВ, %	66,56±4,45	62,95±0,27	0,26
МЖП д, мм	9,6±1,05	8,5±0,53	1,00
ТЗС ЛЖд, мм	9,8±0,77	9,5±0,53	1,00
Ei, м/с	0,61±0,17	0,47±0,12	0,01
Ai, м/с	0,74±0,19	0,65±0,19	0,26
IVRT, мс	97,6±11,27	79±1,07	0,01
DecT, мс	229,8±47,48	228±7,48	0,26
E/A, ед.	0,83±0,14	0,83±0,43	1,00
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	138,18 (106,1; 141,26)	122,79 (98,59; 146,99)	0,26
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	66,01 (44,63; 68,07)	58,89 (41,47; 64,32)	0,16
ИСс, ед.	0,45 (0,43; 0,49)	0,54 (0,51; 0,58)	0,01
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,7)	0,69 (0,65; 0,73)	0,26
МСс, дин/см ²	206,15 (170,26; 218,75)	131,2 (130,16; 132,24)	<0,001
МСд, дин/см ²	206,72 (181,51; 208,18)	165,78 (154,66; 176,9)	0,01
КДд, мм рт.ст.	14,38 (11; 20,79)	20,01 (8,21; 27,81)	0,26
КДНС, дин/см ²	14,98 (14,72; 24,43)	27,94 (12,54; 29,35)	0,26
ИСИР, ед.	103,51 (88,75; 113,92)	91,04 (85,5; 96,59)	0,16
ИДИР, ед.	318,08 (283,19; 405,84)	330,26 (301,36; 359,15)	0,26
ОТС, ед.	0,39 (0,36; 0,42)	0,33 (0,31; 0,46)	0,06
КДОИ, мл/м ²	61,44 (53,65; 62,21)	64,63 (62,36; 66,91)	0,26
КСОИ, мл/м ²	20,17 (19,29; 22,29)	23,84 (22,93; 24,75)	0,26
УОИ, мл/м ²	39,15 (33,5; 41,7)	40,57 (39,43; 41,7)	0,07
МСс/КСОИ, ед.	8,83 (7,96; 9,25)	5,51 (5,34; 5,68)	<0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,36 (3,3; 3,44)	2,56 (2,48; 2,64)	<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,34 (0,31; 0,4)	0,48 (0,47; 0,49)	<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,32 (0,31; 0,35)	0,38 (0,35; 0,41)	0,02

При этом продолжалась сферификация ЛЖ: ИСс возрос от 0,45 (0,43; 0,49) исходно до 0,54 (0,51; 0,58) после лечения, p=0,01, тогда как в группе лечения IIIА₁ ИСс достоверно снизился после лечения иАПФ (табл. 40, рис. 20).

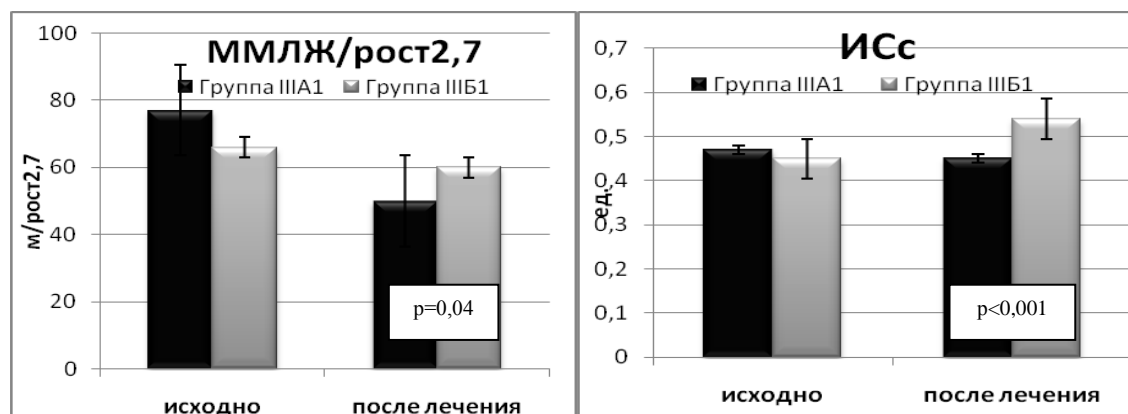


Рис. 20. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС при лечении иАПФ или АРА II

Данные изменения подчеркивают более существенную роль иАПФ, нежели АРА II в профилактике структурно-функциональной перестройки ЛЖ у данной категории пациентов.

Таблица 41

Сравнение структурно-геометрических параметров и параметров ремоделирования сердца пациентов с ИБС при лечении иАПФ (группа ША₁) и АРА II (группа ШБ₁)

	Группа Ш А ₁ 9 мес терапии n=43	Группа Ш Б ₁ после терапии n=43	p
КДР, мм	50,23±3,9	54±1,07	0,12
ФВ, %	67,72±4,38	62,95±0,27	0,05
МЖП д, мм	9,38±0,94	8,5±0,53	0,05
ТЗС ЛЖд, мм	9,78±0,72	9,5±0,53	1,00
IVRT, мс	72,62±8,3	79±1,07	0,44
DecT, мс	224,08±59,01	228±7,48	0,26
Е/А, ед.	0,86±0,16	0,83±0,43	0,95
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	118,38 (102,61; 120,86)	122,79 (98,59; 146,99)	0,02
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	51,88 (43,58; 54,45)	58,89 (41,47; 64,32)	0,04
ИСс, ед.	0,45 (0,42; 0,5)	0,54 (0,51; 0,58)	<0,001
ИСд, ед.	0,66 (0,61; 0,68)	0,69 (0,65; 0,73)	0,05
МСс, дин/см ²	119,14 (106,69; 131,36)	131,2 (130,16; 132,24)	0,37
МСд, дин/см ²	167,92 (148,31; 178,37)	165,78 (154,66; 176,9)	0,26
КДД, мм рт.ст.	13,04 (13,04; 14,28)	20,01 (8,21; 27,81)	0,03
КДНС, дин/см ²	15,71 (14,72; 18,02)	27,94 (12,54; 29,35)	0,01
ИСИР, ед.	104,36 (98,89; 111,85)	91,04 (85,5; 96,59)	0,04
ИДИР, ед.	316 (290,22; 352,66)	330,26 (301,36; 359,15)	0,07
ОТС, ед.	0,4 (0,34; 0,42)	0,33 (0,31; 0,46)	0,12
КДОИ, мл/м ²	68,14 (52,32; 71,48)	64,63 (62,36; 66,91)	0,68
КСОИ, мл/м ²	21,1 (15,74; 23,47)	23,84 (22,93; 24,75)	0,17
УОИ, мл/м ²	43,16 (29,91; 48,01)	40,57 (39,43; 41,7)	0,95
МСс/КСОИ, ед.	6,89 (4,77; 7,98)	5,51 (5,34; 5,68)	0,14
МСд/КДОИ, ед.	2,77 (2,11; 3,24)	2,56 (2,48; 2,64)	0,31
ФВ/МСс, ед.	0,56 (0,53; 0,63)	0,48 (0,47; 0,49)	0,11
ФВ/МСд, ед.	0,4 (0,39; 0,44)	0,38 (0,35; 0,41)	0,86

При сравнении эффектов терапии иАПФ и АРА II (табл. 41) следует отметить более выраженное влияние первых на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ: КДД и ИСИР более эффективно нормализовались именно при лечении иАПФ (рис. 21).

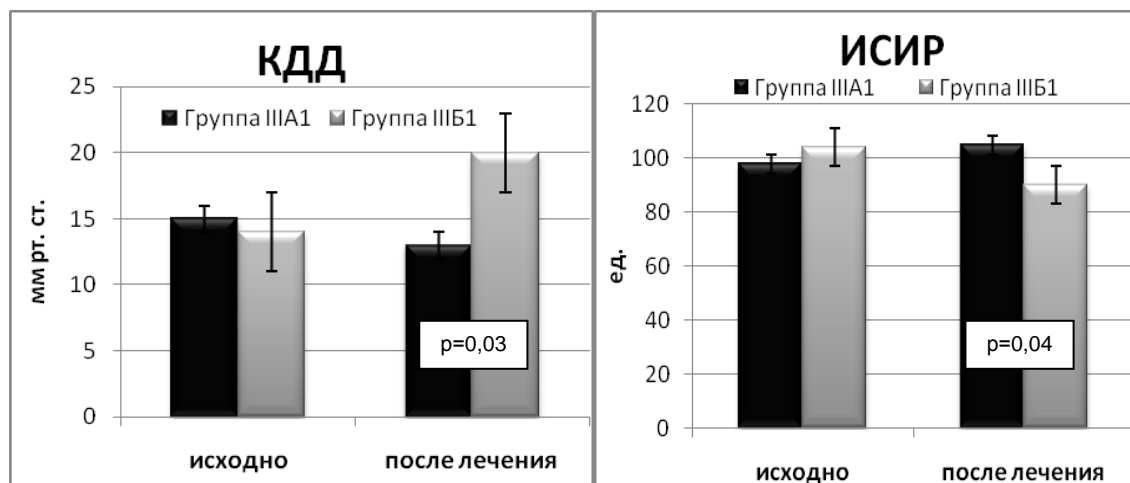


Рис. 21. Влияние иАПФ и АРА II на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС.

При сравнении динамики распределения типов ремоделирования ЛЖ по предложенной в главе 3 модели у пациентов при лечении иАПФ или АРА II было выявлено различное влияние иАПФ и АРА II на изучаемые показатели (табл. 41).

При наличии примерно одинакового количества больных с 1 типом ремоделирования сердца в сравниваемых группах (20% в группе иАПФ и 19% в группе АРА II), после лечения мы выявляли значительные отличия в полученных результатах. При лечении иАПФ отмечалась четкая динамика в виде достоверного увеличения количества больных с 1 типом РС (49,6%, $p < 0,001$), а в группе АРА II такой динамики не отмечено (19% исходно и 11,53% после лечения). Т.е. лечение иАПФ приводит к более выраженной нормализации структурно-геометрических свойств ЛЖ.

Более активное влияние иАПФ на процессы ремоделирования у больных этой группы подтверждается достоверным уменьшением количества больных со 2 и 3 типом РС. При лечении иАПФ уменьшилась группа пациентов со 2 типом РС с 35% исходно до 28,65% в конце наблюдения, $p = 0,04$ и с 3 типом РС с 45% исходно до 21,75% в результате лечения, $p = 0,02$. У больных с 2 и 3 типом РС маркеры ремоделирования свидетельствовали о переходе дезадаптивного типа ремоделирования ЛЖ в адаптивный (рис. 24).

При лечении АРА II динамика распределения типов РС была иной. Лечение АРАII практически не влияло на количество лиц с первым типом РС (компенсаторным) ($p=0,85$) (рис. 24). Однако увеличивалась доля лиц со 2 типом РС ($p=0,02$) (адаптивное ремоделирование) и снизилась для пациентов имеющих 3 вариант ремоделирования (дезадаптивное ремоделирование) ($p=0,04$).

При лечении иАПФ был отмечен статистически значимый прирост доли лиц с 1 типом РС ($p<0,001$) и уменьшение количества пациентов, имеющих 2 ($p=0,01$) и 3 ($p=0,02$) типы РС (рис.22).

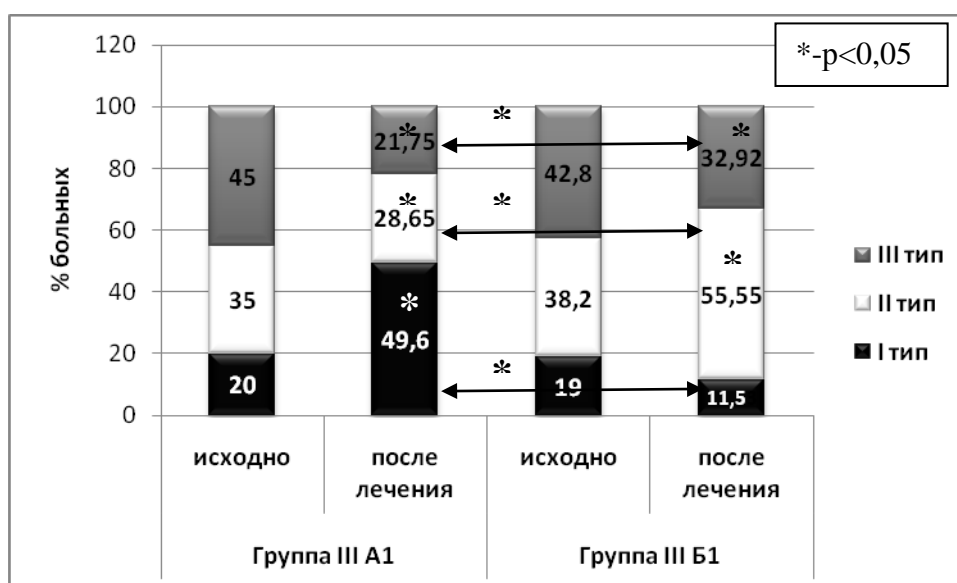


Рис.22. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИБС при лечении иАПФ и АРА (группы III А1 и III Б1)

Полученные результаты имеют под собой доказательную основу, т.к. кардиопротективное действие иАПФ при лечении пациентов с АГ в сочетании с ИБС проявляется и в антиишемических эффектах иАПФ. Клинически это подтверждается результатами исследований HOPE, EUROPA [150,265]. В исследовании HOPE у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при приеме иАПФ наблюдалось статистически достоверное снижение смертности, частоты инфарктов миокарда и инсульта. Еще более значимые результаты получены в исследовании EUROPA. В него включались лица со стабильной ИБС без признаков сердечной

недостаточности. Выявлено снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%, фатального и нефатального инфаркта миокарда — на 24%, первичного выхода на сердечную недостаточность — на 39%. Положительное действие отмечено в равной степени у больных с АГ и без нее [150,265].

Таким образом, очевидно, что при АГ в сочетании с ИБС ингибиторы РААС (иАПФ и АРА II) проявляют свой кардиопротективный эффект в снижении миокардиального стресса и улучшении структурно-геометрических свойств ЛЖ (снижении МСд/КДОИ и МСс/КСОИ и увеличении соотношения ФВ/МС) при обоих вариантах лечения. Данный кардиопротективный эффект может осуществляться через выраженное вазопротекторное действие, которое оказывают блокаторы РААС, приводя к артериальной и венозной вазодилатации, и, как следствие, снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Вазодилатации способствуют улучшение функции эндотелия, усиление образования в стенках сосудов оксида азота, простагландинов, снижение образования эндотелина [39,75]. Данные процессы доказано влияют на факторы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ при лечении пациентов с АГ и ИБС.

Однако, у данной категории больных (пациентов с АГ и ИБС) иАПФ более эффективно профилактируют развитие ГЛЖ (снижение ММЛЖ/ППТ, $p=0,02$; ММЛЖ/рост^{2,7}, $p=0,04$) и способствуют улучшению диастолических свойств ЛЖ: снижение КДД ($p=0,02$) и КДНС ($p=0,04$) отмечалось только при лечении иАПФ.

4.1.4. Возможности влияния иАПФ и АРАII на ремоделирование сердца у больных АГ и ИБС с дебютом ХСН

Проблема лечения ХСН тесно связана с АГ. Как показали результаты исследования Euro Heart Survey в Европе, до 53% больных с ХСН имеют причиной (или одной из причин) развития декомпенсации повышение АД [159]. В то же время в России этот показатель еще выше – 67%, а по данным Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–О–ХСН достигает 80,2% [13]. Показано, что эти 30% различия связаны с недостаточно агрессивным лечением гипертензии [13].

Вопросы патогенеза, своевременной диагностики и учета динамики функционального состояния миокарда при лечении больных АГ сегодня продолжают оставаться достаточно актуальными. Прежде всего это связано с результатами длительных многоцентровых исследований по фармакотерапевтическому контролю за повышенным уровнем артериального давления, в которых показано увеличение частоты кардиальных осложнений, в частности сердечной недостаточности, нередко протекающей при артериальной гипертензии по типу диастолической дисфункции левого желудочка (ХСН с сохранной систолической функцией) [7].

Одним из возможных путей решения этой проблемы считается раннее и длительное использование лекарственных антигипертензивных средств (блокаторов РААС), способствующих не только нормализации артериального давления и обратному развитию гипертрофии левого желудочка, но и коррекции имеющихся нарушений процесса расслабления мышцы сердца, выступающих в ряде случаев маркерами его раннего поражения. В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (ELITE II [231], OPTIMAAL [131], VALIANT [296], RESOLVD [122]) не было выявлено существенных различий в клинической эффективности АРА и иАПФ при лечении ХСН. Препараты обоих классов могут с равным успехом применяться для улучшения прогноза больных и контроля АД у больных с

ХСН. Несмотря на многочисленные сравнительные исследования иАПФ и АРА [66,121,154,274,277,288], накопленный опыт их использования, отчетливых клинических рекомендаций по выбору между указанными группами блокаторов РААС на сегодняшний день не существует, что определяет актуальность исследований в данном направлении. В настоящем разделе изучались эффекты иАПФ (группа IVA₁) и АРА II (группа IVБ₁) на структурно-функциональную перестройку ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС при дебюте ХСН.

Таблица 42

Сравнение исходного состояния пациентов групп IVA₁ и IVБ₁

	Группа IVA ₁ исходно n=22	Группа IVБ ₁ исходно n=26	p
Возраст, лет	61,42±10,3	60,2±9,32	0,82
Пол, ж/м	10/12	11/15	0,22
САД, мм рт.ст.	137,2±8,24	139,55±8,22	0,31
ДАД, мм рт.ст.	95,25±7,74	94,6±7,35	0,84
КСР, мм	42,9±11,96	45,97±10,87	0,77
КДР, мм	55,97±7,1	57,42±6,16	0,15
ФВ, %	52,91±9,85	58,03±9,15	0,78
МЖП д, мм	11,45±1,95	10,71±1,57	0,67
ТЗС ЛЖд, мм	11,1±1,68	10,39±1,48	0,35
E _i , м/с	0,36±0,19	0,23±0,57	0,77
A _i , м/с	0,71±0,17	0,74±0,17	0,52
IVRT, мс	98,77±16,46	92,55±17,59	0,29
DecT, мс	221,66±57,12	239,94±62,81	0,45
E/A, ед.	0,92±0,05	0,9±0,08	0,77
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	86,67 (69,36; 96,79)	79,32 (59,76; 94,77)	0,34
ИСС, ед.	0,64 (0,58; 0,81)	0,67 (0,57; 0,79)	0,77
ИСд, ед.	0,71 (0,65; 0,87)	0,73 (0,68; 0,82)	0,09
МСс, дин/см ²	191,48 (169,35; 235,32)	189,17 (146,81; 225)	0,77
МСд, дин/см ²	143,66 (136,17; 182,43)	155,71 (135,51; 181,27)	0,15
КДд, мм рт.ст.	16,54 (13,01; 20,4)	15,01 (10,38; 19,51)	0,77
КДНС, дин/см ²	21,51 (16,26; 34,42)	19,71 (12,84; 28,44)	0,72
ИСИР, ед.	53,91 (33,81; 76)	51,45 (47,25; 73,42)	0,77
ИДИР, ед.	286,06 (221,29; 392)	323,25 (242,36; 394,18)	0,15
ОТС, ед.	0,38 (0,31; 0,4)	0,37 (0,32; 0,42)	0,78
КДОИ, мл/м ²	77,1 (62,09; 108,46)	87,13 (65,87; 102,34)	0,67
МСс/КСОИ, ед.	3,76 (2,96; 4,07)	3,66 (2,7; 5,02)	0,52
МСд/КДОИ, ед.	2,06 (1,68; 2,31)	1,87 (1,43; 2,34)	0,61
ФВ/МСс, ед.	0,21 (0,11; 0,38)	0,22 (0,18; 0,38)	0,82
ФВ/МСд, ед.	0,19 (0,17; 0,41)	0,27 (0,22; 0,45)	0,65

Пациенты группы IV (ХСН) исходно имели неблагоприятные структурно-функциональные изменения в сердце в виде увеличенных линейных размеров, массы миокарда ЛЖ, более сферичной его формы, что

сопровождалось нарушением как систолической (в виде уменьшения ИСИР), так и диастолической функции ЛЖ (глава 3.6).

Рандомизировав пациентов группы IV для лечения иАПФ и АРА II, мы сформировали подгруппы IVA₁ и IVБ₁, соответственно. Исходно группы были сравнимы по возрастным и гендерным характеристикам, по параметрам общей и внутрисердечной гемодинамики, структурно-геометрическим характеристикам ЛЖ (табл. 42).

Антигипертензивный эффект при лечении пациентов с АГ и ИБС с ХСН был сравним как при лечении иАПФ, так и при лечении АРА II (рис.23).

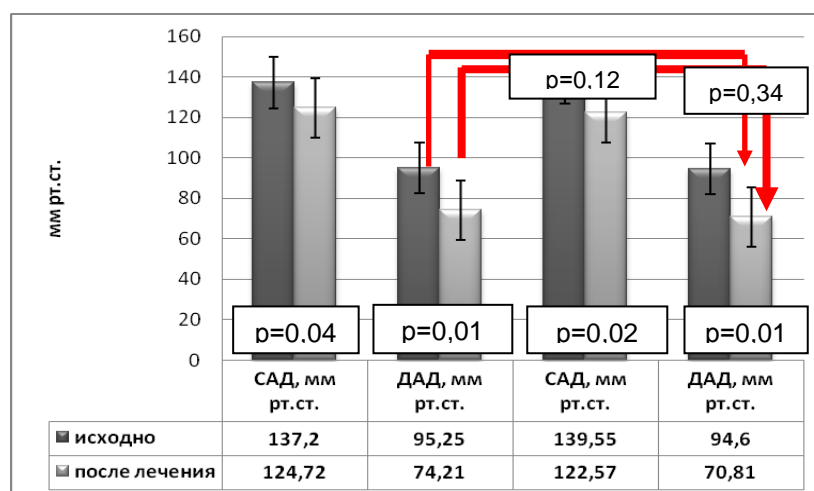


Рис. 23. Антигипертензивная эффективность иАПФ и АРА после лечения у пациентов с АГ и ИБС с ХСН (группы IVA₁ и IVБ₁)

После лечения в группе IV А₁ (пациенты с АГ и ИБС с ХСН, получавшие иАПФ) отмечалось лишь увеличение систолического утолщения задней стенки ЛЖ (p=0,01), уменьшилась ММЛЖ/ППТ (p=0,04) (см.таб. 43).

**Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов
группы IVA₁**

	Группа IVA ₁ исходно	Группа IVA ₁ после лечения	p
КСР, мм	42,9±11,96	46,17±8,87	0,23
КДР, мм	55,97±7,1	59±8,31	1,00
ФВ, %	52,91±9,85	61,98±7,85	0,01
МЖП д, мм	11,45±1,95	10,42±2,23	0,29
ТЗС ЛЖд, мм	11,1±1,68	10,5±1,31	0,72
ТЗС ЛЖс, мм	14,13±2,26	16,25±2,34	0,01
IVRT, мс	98,77±16,46	121,67±28,4	0,68
DecT, мс	221,66±57,12	262,17±56,89	0,34
Е/А, ед.	0,92±0,05	0,86±0,25	1,00
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	168,13 (139,79; 201,6)	151,32 (144,78; 160,87)	0,04
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	86,67 (69,36; 96,79)	83,47 (72,94; 87,71)	0,77
ИСс, ед.	0,64 (0,58; 0,81)	0,59 (0,59; 0,69)	0,72
ИСд, ед.	0,71 (0,65; 0,87)	0,77 (0,65; 0,83)	0,72
МСс, дин/см ²	191,48 (169,35; 235,32)	146,59 (133,55; 171,52)	0,04
МСд, дин/см ²	143,66 (136,17; 182,43)	158,42 (139,44; 175,66)	0,77
КДд, мм рт.ст.	16,54 (13,01; 20,4)	12,35 (9,78; 19,14)	0,09
КДНС, дин/см ²	21,51 (16,26; 34,42)	21,67 (16,14; 22,98)	0,09
ИСИР, ед.	53,91 (33,81; 76)	66 (59,73; 89,06)	0,01
ОТС, ед.	0,38 (0,31; 0,4)	0,33 (0,3; 0,41)	0,55
КДОИ, мл/м ²	77,1 (62,09; 108,46)	101,32 (90,04; 119,7)	0,15
КСОИ, мл/м ²	52,24 (42,82; 71,66)	46,39 (40,8; 53,18)	0,77
МСс/КСОИ, ед.	3,76 (2,96; 4,07)	3,26 (2,89; 4,2)	0,77
МСд/КДОИ, ед.	2,06 (1,68; 2,31)	1,59 (1,45; 1,98)	0,77
ФВ/МСс, ед.	0,21 (0,11; 0,38)	0,34 (0,27; 0,35)	0,01
ФВ/МСд, ед.	0,19 (0,17; 0,41)	0,29 (0,26; 0,35)	0,02

Важно отметить, что при лечении иАФП (группа IVA₁) после лечения улучшалась систолическая функция ЛЖ: увеличение ФВ (p=0,01) сопровождалось увеличением ИСИР (p=0,01) и снижением МСс (p=0,04). Также оптимизировались структурно-функциональные взаимоотношения в ЛЖ: увеличились показатели, характеризующие адекватность систолической функции нагрузке на ЛЖ (ФВ/МСс (p=0,01) и ФВ/МСд (p=0,02)) (см.табл. 43).

После лечения АРА II пациентов с АГ и ИБС с ХСН мы отметили тенденцию к уменьшению толщины МЖПд (p=0,05) и увеличению толщины ЗСЛЖс (p=0,05), что косвенно отражает улучшение сократимости ЛЖ (см. табл. 44). Однако достоверного уменьшения ММЛЖ при лечении АРА II, в отличии от группы лечения иАПФ, не произошло.

**Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов
группы IVБ₁**

	Группа IVБ ₁ исходно	Группа IVБ ₁ после лечения	p
КСР, мм	45,97±10,87	43,33±4,98	0,07
КДР, мм	57,42±6,16	60,67±6,07	0,55
ФВ, %	58,03±9,15	65,08±5,48	0,01
МЖП д, мм	10,71±1,57	9,5±1,38	0,05
ТЗС ЛЖд, мм	10,39±1,48	9,83±0,94	0,29
ТЗС ЛЖс, мм	14,61±2,3	16,33±2,27	0,05
Ei, м/с	0,23±0,57	0,44±0,25	0,77
Ai, м/с	0,74±0,17	0,71±0,1	0,23
IVRT, мс	92,55±17,59	106,92±18,75	0,55
DecT, мс	239,94±62,81	264,33±56	0,77
E/A, ед.	0,9±0,08	0,91±0,33	0,77
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	165,03 (131,41; 192,69)	169,55 (141,47; 193,16)	0,39
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	79,32 (59,76; 94,77)	78,26 (66,46; 84,36)	0,39
Исс, ед.	0,67 (0,57; 0,79)	0,69 (0,59; 0,71)	0,12
Исд, ед.	0,73 (0,68; 0,82)	0,79 (0,69; 0,92)	0,77
МСс, дин/см ²	189,17 (146,81; 225)	152,23 (143,12; 168,02)	0,04
МСд, дин/см ²	155,71 (135,51; 181,27)	168,55 (155,74; 206,15)	0,39
КДД, мм рт.ст.	13,01 (10,38; 17,51)	12,22 (9,08; 16,51)	0,15
КДНС, дин/см ²	16,71 (12,84; 24,44)	19,71 (12,84; 28,44)	0,77
ИСИР, ед.	51,45 (47,25; 73,42)	67,31 (64,04; 70,54)	0,02
ИДИР, ед.	323,25 (242,36; 394,18)	300,69 (264,67; 424,45)	0,77
ОТС, ед.	0,37 (0,32; 0,42)	0,31 (0,29; 0,34)	0,15
КДОИ, мл/м ²	87,13 (65,87; 102,34)	105,92 (92,12; 119,23)	0,78
КСОИ, мл/м ²	47,01 (36,89; 66,17)	52,79 (40,95; 58,73)	0,67
УОИ, мл/м ²	32,75 (21,94; 45,46)	29,38 (26,77; 35,32)	0,35
МСс/КСОИ, ед.	3,66 (2,7; 5,02)	2,94 (2,64; 4,07)	0,77
МСд/КДОИ, ед.	1,87 (1,43; 2,34)	1,75 (1,52; 1,98)	0,52
ФВ/МСс, ед.	0,22 (0,18; 0,38)	0,34 (0,31; 0,39)	0,01
ФВ/МСд, ед.	0,27 (0,22; 0,45)	0,31 (0,24; 0,45)	0,02

В отношении влияния на систолическую функцию ЛЖ изменения в группе IV Б₁ были аналогичны таковым в группе IVA₁: отмечено повышение ФВ (p=0,01), ИСИР (p=0,02) и ФВ/МС в систолу (p=0,01) и диастолу (p=0,02) и снижение МСс (p=0,04) (табл.45).

При сравнении структурно-функциональных параметров в группах IVA₁ и IVБ₁ после лечения выявлено лишь статистически значимое снижение ММЛЖ/ППТ, более выраженное в группе IVA₁ (ММЛЖ/ППТ снизилась на 7% от исходного при лечении иАПФ, p=0,03), а при лечении АРА II на 0,2% (p>0,05) (табл. 45).

**Сравнение структурно-геометрических параметров и параметров
ремоделирования сердца пациентов групп IVA₁ и IVБ₁**

	Группа IVA ₁ после лечения	Группа IVБ ₁ после лечения	p
ФВ, %	61,98±7,85	65,08±5,48	0,09
МЖП д, мм	10,42±2,23	9,5±1,38	0,05
ТЗС ЛЖд, мм	10,5±1,31	9,83±0,94	0,29
Ei, м/с	0,55±0,22	0,44±0,25	0,07
Ai, м/с	0,72±0,11	0,71±0,1	0,23
IVRT, мс	121,67±28,4	106,92±18,75	0,09
DecT, мс	262,17±56,89	264,33±56	0,77
E/A, ед.	0,86±0,25	0,91±0,33	0,03
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	151,32 (144,78; 160,87)	169,55 (141,47; 193,16)	0,03
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	83,47 (72,94; 87,71)	78,26 (66,46; 84,36)	0,09
ИСс, ед.	0,59 (0,59; 0,69)	0,69 (0,59; 0,71)	0,12
ИСд, ед.	0,77 (0,65; 0,83)	0,79 (0,69; 0,92)	0,77
МСс, дин/см ²	146,59 (133,55; 171,52)	152,23 (143,12; 168,02)	0,54
МСд, дин/см ²	158,42 (139,44; 175,66)	168,55 (155,74; 206,15)	0,09
КДД, мм рт.ст.	12,35 (9,78; 19,14)	12,22 (9,08; 16,51)	0,15
КДНС, дин/см ²	21,67 (16,14; 22,98)	18 (15,38; 24,84)	0,77
ИСИР, ед.	66 (59,73; 89,06)	67,31 (64,04; 70,54)	0,72
ИДИР, ед.	298,39 (264,53; 489,41)	300,69 (264,67; 424,45)	0,77
ОТС, ед.	0,33 (0,3; 0,41)	0,31 (0,29; 0,34)	0,15
КДОИ, мл/м ²	101,32 (90,04; 119,7)	105,92 (92,12; 119,23)	0,78
КСОИ, мл/м ²	46,39 (40,8; 53,18)	52,79 (40,95; 58,73)	0,67
УОИ, мл/м ²	28,21 (26,23; 29,61)	29,38 (26,77; 35,32)	0,35
МСс/КСОИ, ед.	3,26 (2,89; 4,2)	2,94 (2,64; 4,07)	0,77
МСд/КДОИ, ед.	1,59 (1,45; 1,98)	1,75 (1,52; 1,98)	0,52
ФВ/МСс, ед.	0,34 (0,27; 0,35)	0,34 (0,31; 0,39)	0,61
ФВ/МСд, ед.	0,29 (0,26; 0,35)	0,31 (0,24; 0,45)	0,82

Влияние же обоих вариантов лечения на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (ИСИР и КДД) было сравнимым (рис. 24).

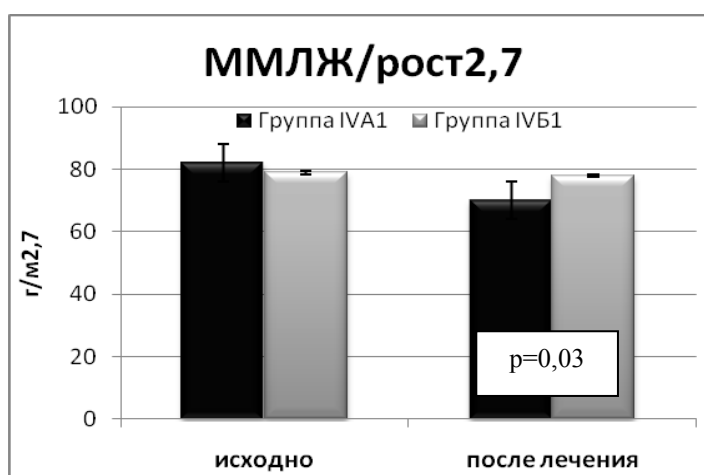


Рис. 24. Влияние иАПФ и АРА II на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС с ХСН.

Полученные нами результаты в отношении влияния блокаторов РААС на маркеры ремоделирования ЛЖ (КДД и ИСИР) согласуются с данными теоретических и экспериментальных исследований. Так, было показано, что единственным классом антигипертензивных препаратов, которые в эксперименте способны предотвращать дилатацию ЛЖ и снижать образование коллагена, являются ингибиторы АПФ. В обзоре экспериментальных работ J.P. Oliver и соавт. было констатировано, что в большинстве исследований при терапии этими препаратами была отмечена регрессия повышенного содержания коллагена в миокарде, при хронической его перегрузке повышенным АД [72]. В работе F.R. Eberli и соавт. было показано, что добавление эналаприлата приводило к снижению конечно-диастолического давления в гипертрофированных, но не в нормальных сердцах крыс [72]. L. Rothermund и соавт. на модели гипертензивных трансгенных крыс TGR со сверхэкспрессией гена ренина и гипертрофией ЛЖ пришли к выводу о возможности влиять на показатели диастолической функции ЛЖ и с помощью другого класса ингибиторов активности ренин-ангиотензиновой системы – блокатора ангиотензин-1 (АТ-1) рецепторов – препарата эпросартана [72].

При сравнении динамики распределения типов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп IVA₁ и IVB₁ было выявлено, что как исходно, так и после лечения в группе IV пациентов с первым типом ремоделирования не было. Это объясняется исходной тяжестью больных и более выраженными изменениями параметров структурно-геометрической перестройки ЛЖ, а также недостаточным приростом ИСИР после лечения (в группе IVA₁ он составил 66 (59,73; 89,06) ед., в группе IVB₁ 67,31 (64,04; 70,54) ед.)). Пациентов же со 2 типом (эффективное ремоделирование) статистически значимо выше стало в группе IVA₁ ($p < 0,001$) (исходно 0%, после лечения 83%, $p < 0,001$, тогда как в группе IVB₁ исходно 6%, после лечения 26%, $p = 0,03$). При лечении иАПФ было отмечено более значительное уменьшение пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ (100% исходно, 17% после

терапии, $p=0,01$) в сравнении с группой IVБ₁ (исходно 94%, 74% после лечения, $p=0,04$) (см. рис.25).

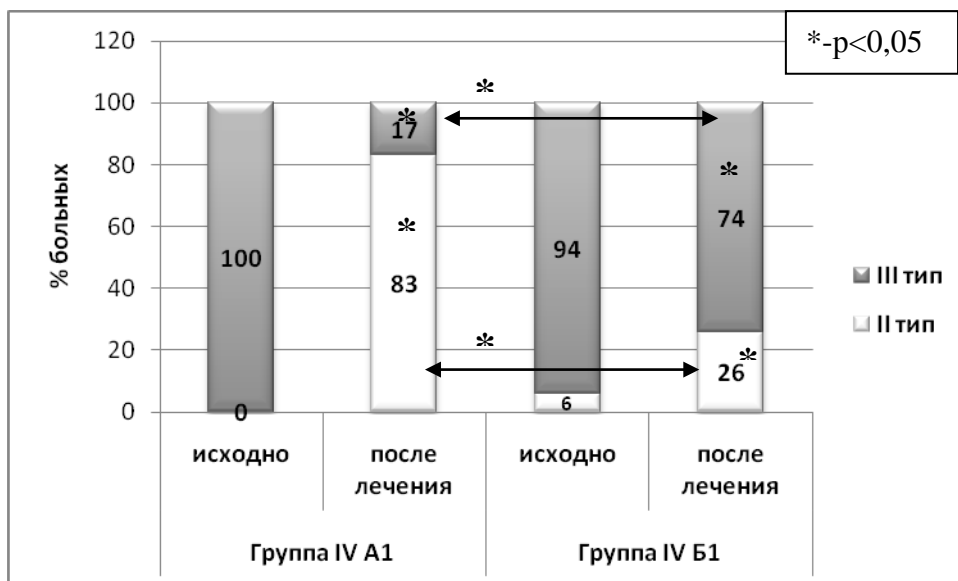


Рис. 25. Распределение типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с АГ и ИБС с ХСН при лечении иАПФ или АРА II

То есть, при сравнимом влиянии на систолическую функцию ЛЖ у больных ХСН иАПФ оказывали более выраженное влияние на характер ремоделирования ЛЖ. Высокая эффективность ингибиторов АПФ связана в первую очередь с уменьшением гипертрофии левого желудочка и улучшением эластических характеристик миокарда, что обусловлено как их прямым влиянием на миокард через блокаду локальной ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, так и опосредованным воздействием – за счет снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ [1268,280]. Не последнюю роль в положительном «диастолическом» действии играет характерное для иАПФ снижение давления заполнения ЛЖ, связанное со способностью этих препаратов усиливать влияние вазодилатирующих простагландинов [72]. Тем не менее убедительных клинических примеров эффективного применения иАПФ при хронической сердечной недостаточности немного. По данным ретроспективного исследования MISHF, иАПФ слабо снижают смертность

больных диастолической хронической сердечной недостаточностью, но все же достоверно замедляют прогрессирование декомпенсации ХСН [72].

Таким образом, и иАПФ, и АРАП имеют положительное влияние на показатели ремоделирования сердца у больных с ХСН. При обоих вариантах лечения отмечено улучшение систолической функции ЛЖ (прирост ФВ, увеличение ИСИР, увеличение ФВ/МС на фоне снижения МС). Указанный эффект оказался сравним в обеих группах. Однако, при лечении иАПФ было выявлено преобладание более благоприятных вариантов (компенсация и адаптивное ремоделирование) и уменьшение доли лиц с наименее неблагоприятным типом (дезадаптивное ремоделирование) за счет влияния на провоцирующие его факторы.

4.2. Дополнительные эффекты статинов: влияние на ремоделирование ЛЖ сердца

Вопрос применения статинов у больных АГ долгие годы обсуждался и не был решен окончательно. Исследование ASCOT [296] поставило точку в обсуждении данной проблемы, убедительно показав пользу применения статинов в лечении больных АГ не зависимо от проводимой базовой антигипертензивной терапии и исходных уровней ХС ЛПНП. Вполне вероятно, что снижение смертности и осложнений АГ в группе больных, получавших статины, обусловлено не их прямым гиполипидемическим действием, а другими, так называемыми плеiotропными эффектами [266].

Целесообразным представляется исследовать влияние лечения статинами на факторы ремоделирования сердца в сочетании со стандартной антигипертензивной терапией блокаторами РААС у пациентов на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума в возможности использования их для оценки эффективности данного вида терапии.

4.2.1. Исследование влияния статинов на ремоделирование ЛЖ больных АГ

В реальной клинической практике гораздо чаще назначается антигипертензивная терапия, нежели сочетанное лечение со статинами для больных АГ [285]. Например, по данным Schwartz J.S. и соавт. [91], у пациентов, одновременно страдающих АГ и дислипидемией, в 36% случаев вообще не назначается ни антигипертензивная, ни гиполипидемическая терапия, а лечение только АГ и только дислипидемии осуществляется в 32 и 9% случаев соответственно. При этом лишь у 23% больных осуществлялось воздействие на два ФР одновременно. Более того, даже если больным АГ и дислипидемией одновременно будет назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, в дальнейшем возникает проблема приверженности к длительному лечению этими препаратами. Так, по данным

Law M. и соавт. [192], из 8406 больных, находящихся на двух режимах лечения, через 6 месяцев только 36% больных остается на антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В доступной литературе нам практически не встретилось работ по изучению влияния статинов при лечении больных с изолированной АГ без дислипидемии на структурно-функциональную перестройку ЛЖ, что и послужило поводом для исследования в данном направлении [76].

В данном разделе изучено влияние статинов на структурно-функциональную перестройку сердца у пациентов с изолированной артериальной гипертензией (АГ) (n=120, средний возраст 49,14±10,02 лет).

После повторной рандомизации пациенты групп IA и IB были рандомизированы методом конвертов для назначения статина, либо продолжения диетотерапии. Сформированные таким образом подгруппы IA₂ и IB₂ оказались сравнимы не только по возрасту, уровню АД, различий в исходном состоянии характеристик сердца в группах до лечения выявлено не было (табл. 46).

Таблица 46

**Клинико-демографические показатели у пациентов с АГ
в группах IA_{1,2} и IB_{1,2}**

	IA ₁ исходно n=35	IA ₂ исходно n=28	IB ₁ исходно n=35	IB ₂ исходно n=22	р Крускаль- Уоллис, χ^2
Возраст	50±9,08	53,34±7,12	47,29±11,26	51,08±7,03	0,21
Мужчины/женщины	18/17	13/15	19/16	12/10	0,63
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	139,52±7,22	136,81±8,94	132,07±9,13	0,87
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	90,01±9,12	94,6±6,23	92,14±8,62	0,12
ЧСС, уд в мин	68,27±9,98	74,12±11,72	70,09±12,06	69,65±10,19	0,09

Антигипертензивный эффект в группах IA₁ и IA₂ (при лечении иАПФ и АРА II в сочетании со статином) оказался сравним (табл. 47).

Исходное состояние групп IA₁ и IA₂ статистически значимо не отличалось (табл. 47).

Сравнение параметров гемодинамики, липидного обмена и ремоделирования ЛЖ у пациентов групп IA₁ и IA₂

Параметр	Исходно IA ₁	После терапии IA ₁	Исходно IA ₂	После терапии IA ₂	p
№	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	124,77±9,21	139,52±7,22	116,52±10,2	p1-2=0,01 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	78,21±9,96	90,01±9,12	69,87±9,64	p1-2=0,01 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	5,2±0,09	4,4±0,04	5,03±0,11	4,21±0,01	p1-2=0,04 p3-4=0,03 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,1	2,04±0,06	2,4±0,11	1,7±0,02	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,37	1,21±0,04	1,21±0,55	1,31±0,42	p1-2=0,04 p3-4=0,04 p1-4>0,05
ТГ, ммоль/л	1,98±0,01	1,76±0,02	2,01±0,02	1,23±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	102,46 (90,24; 114,02)	100,14 (90,52; 113,69)	112,54 (89,56; 121,59)	104,16 (100,55; 112,84)	p1-4>0,05
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,23 (42,12; 53,59)	46,13 (39,85; 51,61)	50,85 (43,75; 63,01)	50 (44,95; 52,08)	p1-4>0,05
ИСс, ед.	0,46 (0,41; 0,5)	0,43 (0,41; 0,53)	0,45 (0,4; 0,47)	0,48 (0,44; 0,51)	p1-4>0,05
ИСд, ед.	0,64 (0,61; 0,68)	0,6 (0,56; 0,67)	0,65 (0,59; 0,71)	0,66 (0,65; 0,68)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	154,29 (136,66; 182,09)	117,71 (112,19; 131,53)	147,64 (130,73; 179,32)	101,06 (92,06; 109,35)	p1-2<0,001 p3-4 <0,001 p2-4=0,04
МСд, дин/см ²	196,21 (173,79; 226,67)	147,77 (137,65; 153,65)	184,87 (160,22; 205,41)	139,93 (119,14; 146,2)	p1-2<0,001 p3-4 <0,001 p2-4=0,02
КДД, мм рт.ст.	11,24 (7,75; 12,81)	10,79 (8,77; 11,86)	12,86 (11,13; 15,47)	9,85 (9,6; 16,24)	p1-4>0,05
КДНС, дин/см ²	13,92 (11,05; 17,25)	12,77 (9,8; 16,81)	16,61 (12,32; 21,08)	14,7 (12,5; 18,55)	p1-4>0,05
ИСИР, ед.	102,92 (95,2; 113,56)	109,05 (95,08; 120,64)	112,7 (97,54; 120,53)	119,84 (103,08; 126,8)	p1-4>0,05
ИДИР, ед.	304 (259,93; 368,67)	340,49 (230,79; 406,56)	319,2 (265,41; 340,3)	311,19 (271,05; 315,31)	p1-4>0,05
ОТС, ед.	0,39 (0,35; 0,43)	0,4 (0,38; 0,45)	0,4 (0,35; 0,47)	0,35 (0,35; 0,39)	p1-4>0,05
КДОИ, мл/м ²	58,91 (52,97; 64,44)	53,67 (48,61; 60,2)	54,95 (51,32; 68,7)	58,83 (56,85; 62,91)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	18,71 (15,95; 21,9)	17,84 (14,46; 19,03)	16,46 (13,94; 19,43)	18,42 (15,29; 21,99)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)	9,67 (7,95; 10,31)	5,63 (4,97; 6,62)	p1-2<0,001 p3-4 =0,02 p2-4=0,04
МСд/КДОИ, ед.	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)	3,3 (2,94; 3,54)	2,16 (2,08; 2,28)	p1-2<0,001 p3-4 <0,001 p2-4=0,04
ФВ/МСс, ед.	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)	0,45 (0,38; 0,57)	0,69 (0,63; 0,81)	p1-2<0,001 p3-4=0,02 p2-4=0,03
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)	0,38 (0,37; 0,41)	0,58 (0,48; 0,69)	p1-2<0,001 p3-4 <0,001 p2-4=0,04

После комбинированной терапии в группе IA₂ (лечение иАПФ и статином) было отмечено статистически значимое снижение IVRT (от

87,92±19,41 мс до 73,67±9,64 мс, $p=0,02$), миокардиального стресса в систолу ($p<0,001$) и диастолу ($p<0,001$) (рис. 26), что привело к снижению стресс-объемных показателей (МСс/КСОИ, $p=0,02$, МСд/КДОИ, $p<0,001$) и повышению ФВ/МС (в систолу, $p=0,02$ и диастолу, $p<0,001$). Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии иАПФ на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

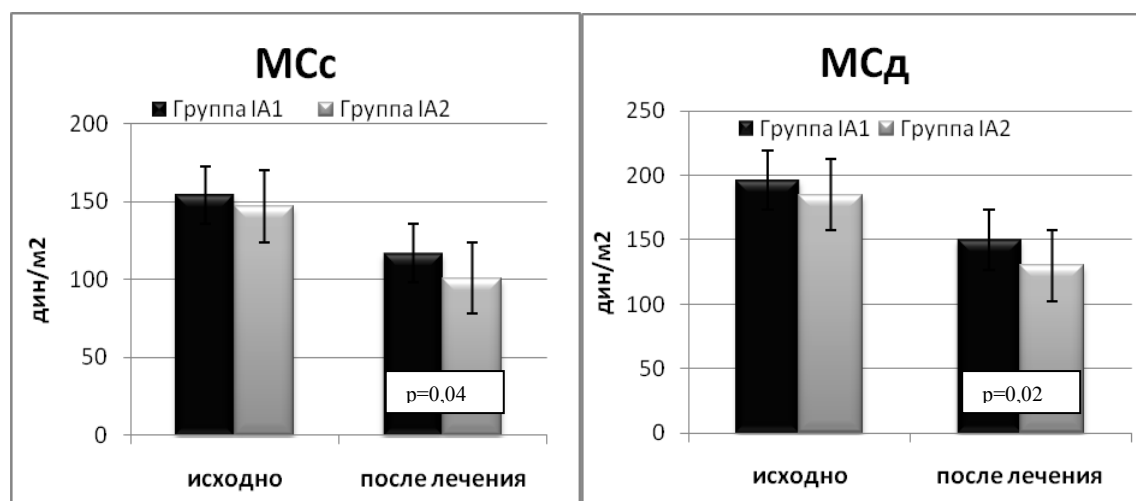


Рис. 26. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ при лечении иАПФ или иАПФ и статином

При сравнении групп I A₁ и I A₂ после лечения было выявлено, что в группе I A₂ (комбинированная терапия иАПФ и статином) значительно больше снижался МСс ($p=0,04$) и МСд ($p=0,02$), что сопровождалось также достоверно более выраженным снижением показателя стресс-объем (в систолу и диастолу, $p=0,04$) и повышением показателя ФВ/МС (в систолу, $p=0,03$ и диастолу, $p=0,04$) (табл. 47). Данный эффект реализуется посредством дополнительных эффектов статинов, которые включает в себя улучшение эндотелиальной функции, связанную с индукцией синтетазы оксида азота, снижение оксидативного стресса и торможением ингибитора активатора плазминогена, не зависящее от снижения ЛПНП [266].

После терапии в группе IA₂ (комбинированная терапия иАПФ и статином) статистически значимо уменьшилось количество лиц со 2 (на 2%, $p=0,08$) и 3 типом (на 14%, $p=0,04$) ремоделирования ЛЖ по сравнению с

пациентами группы IA₁, где уменьшение доли лиц со 2 типом РС составило 4% (p=0,06), с 3 типом - 4% (p=0,07). Увеличилось количество лиц с первым (компенсированным) типом ремоделирования ЛЖ (в группе IA₁ на 8% (p<0,001), на в группе IA₂ на 16% , p=0,03)) (рис. 27). Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии комбинированной терапии иАПФ и статином на маркеры дезадаптивного ремоделирования (ИСИР, КДД).

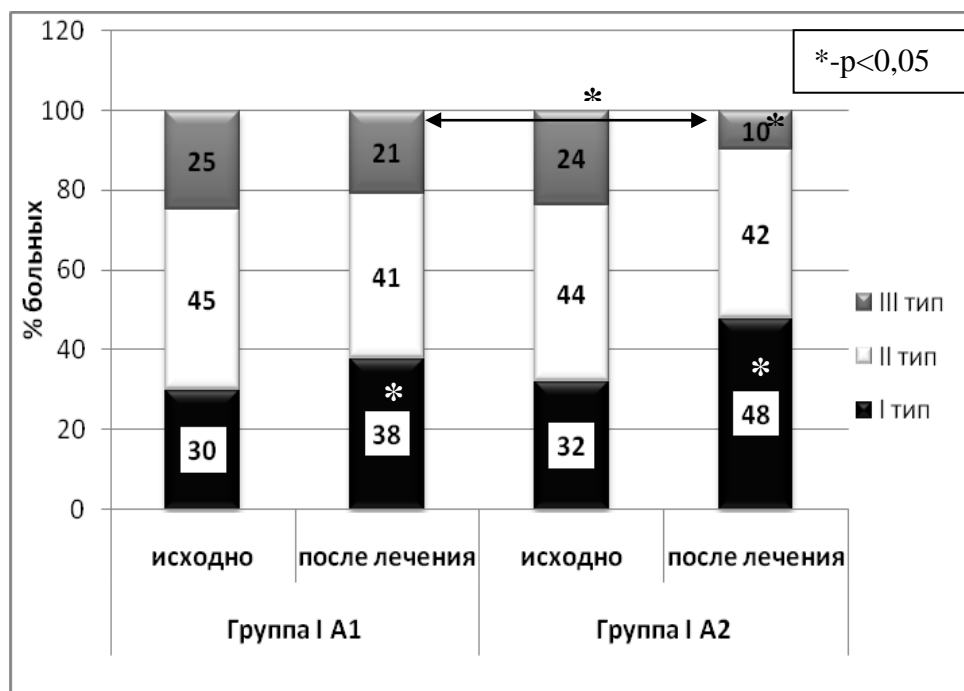


Рис 27. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с АГ, получавших иАПФ (группа IA₁) или комбинированную терапию иАПФ и статином (группа IA₂)

Нельзя не отметить тот факт, что изучение синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии уже становилось предметом ряда клинических исследований (основное внимание в этих работах уделялось контролю АД) [232]. Например, по данным R.H. Charman и соавт. [92], трехмесячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и гиперхолестеринемией, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3 \pm 3 / -10,6 \pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($6,6 \pm 2 / -6,1 \pm 2\%$, p<0,05). Примечательно, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов

кальция, но не β -адреноблокаторов (в основном ателолола) и диуретиков [92]. Чтобы выяснить, имеются ли дополнительные эффекты при комбинированной терапии АРА II и статином при изолированной АГ, исследовали влияние комбинированной терапии на параметры ремоделирования ЛЖ.

Антигипертензивный эффект лечения в группах $I\beta_1$ (лечение АРА II) и $I\beta_2$ (лечение АРА II и статином) оказался сравним (табл. 48) после лечения.

Исходное состояние групп $I\beta_1$ и $I\beta_2$ статистически значимо не отличалось (табл.48).

После терапии в группе $I\beta_2$ (комбинированная терапия АРА II и статином) снизилась ММЛЖ/ППТ ($p=0,01$), МММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,03$) и ОТС ($p=0,01$). Изменения геометрии ЛЖ сопровождалось снижением МС в систолу ($p=0,01$) и диастолу ($p=0,03$), снижением ИДИР ($p=0,04$) и улучшением структурно-функциональных параметров ЛЖ (уменьшением стресс-объемных показателей, $p<0,001$ в обоих случаях и увеличением показателей ФВ/МС, $p=0,01$) (табл. 48).

При сравнении групп $I\beta_1$ и $I\beta_2$ после лечения было выявлено, что в группе $I\beta_2$ (комбинированная терапия АРА II и статином) более значимо уменьшалась ММЛЖ/ППТ ($p=0,02$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,02$) и ОТС ($p=0,04$). Более выраженное снижение МСс было выявлено в группе $I\beta_2$ ($p=0,03$) (рис. 28), что сопровождалось снижением МСс/КСОИ ($p=0,03$) и увеличением ФВ/МСс ($p=0,04$). В отличие от группы $I\beta_1$, в группе $I\beta_2$ выявлялось снижение ИДИР ($p=0,02$).

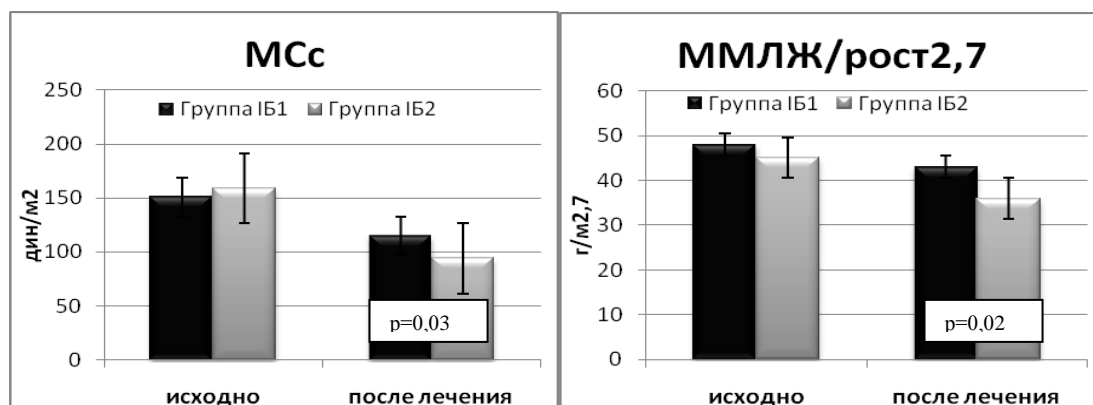


Рис. 28. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ при лечении АРА II и АРА II и статином.

Таблица 48

**Сравнение параметров ремоделирования ЛЖ
у пациентов с изолированной АГ при монотерапии АРА II (ІБ₁) и
комбинированной терапии АРА II и статином (ІБ₂)**

Параметр	ІБ ₁ исходно	после терапии ІБ ₁	ІБ ₂ исходно	ІБ ₂ после терапии	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	136,81±8,94	101,5±11,21	132,07±9,13	113,16±10,7	p1-2=0,01 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	94,6±6,23	78,21±9,96	92,14±8,62	70,07±9,51	p1-2=0,01 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	5,6±0,04	4,05±0,02	5,54±0,08	4,85±0,01	p1-2>0,05 p3-4=0,03 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,77±0,05	2,24±0,16	2,61±0,01	1,06±0,02	p1-2>0,05 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,15	1,27±0,04	1,09±0,55	1,67±0,42	p1-2>0,05 p3-4=0,04 p1-4>0,05
ТГ, ммоль/л	1,9±0,01	1,34±0,01	1,99±0,02	1,43±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	106,49 (93,29; 126,11)	91,7(79; 118,69)	98,44 (77,29; 108,64)	90,63 (76,91; 94,9)	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p2-4=0,02
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	48,3 (41,34; 57,51)	43,39 (37,06; 51,64)	45,09 (34,85; 51,61)	35,95 (34,45; 44,64)	p1-2=0,04 p3-4=0,03 p2-4=0,02
ИСс, ед.	0,46 (0,42; 0,49)	0,45 (0,39; 0,48)	0,47 (0,43; 0,48)	0,45 (0,42; 0,53)	p1-4>0,05
ИСд, ед.	0,63 (0,59; 0,68)	0,6 (0,57; 0,67)	0,62 (0,61; 0,63)	0,68 (0,65; 0,72)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	150,8 (132,83; 168,64)	117,43 (106,24; 129,31)	159,17 (159,15; 188,8)	94 (86,65; 106,64)	p1-2<0,001 p3-4=0,01 p2-4=0,03
МСд, дин/см ²	185,53 (167,17; 210,94)	133,74 (125,23; 167,44)	195,16 (182,64; 202,28)	126,77 (149,82; 204,76)	p1-2<0,001 p3-4=0,03
КДД, мм рт.ст.	11,64 (7,96; 14,79)	10,5 (6,54; 14,09)	11,21 (7,69; 11,72)	9,43 (7,35; 12,33)	p1-4>0,05
КДНС, дин/см ²	14,15 (10,27; 19,86)	17,55 (9,7; 24,99)	12,33 (9,61; 16,29)	14,26 (12,24; 19,59)	p1-4>0,05
ИСИР, ед.	108,33 (99,69; 117,68)	115,18 (99,65; 128,72)	104,28 (100,09; 107,88)	109,72 (88,17; 121,95)	p1-4>0,05
ИДИР, ед.	311,47 (276,9; 369,64)	338,77 (287,69; 384,47)	299,29 (295,24; 371,3)	274,43 (251,36; 284,33)	p3-4=0,04 p2-4=0,02
ОТС, ед.	0,4 (0,36; 0,43)	0,37 (0,33; 0,4)	0,4 (0,384; 0,43)	0,33 (0,3; 0,33)	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p2-4=0,04
КДОИ, мл/м ²	59,52 (53,15; 66,24)	54,64 (50,97; 61,9)	57,5 (51,68; 70,46)	65,08 (60,33; 76,3)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	18,03 (15,87; 22,64)	17,11(14,05; 21,58)	19,65 (17,67; 23,65)	17,69 (14,58; 24,57)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)	8,69 (8,1; 9,01)	5,06 (4,34; 5,63)	p1-2=0,01 p3-4<0,001 p2-4=0,03
МСд/КДОИ, ед.	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)	3,52 (2,4; 4,27)	2,85 (2,03; 3,22)	p1-2=0,01 p3-4<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)	0,39 (0,37; 0,41)	0,73 (0,64; 0,82)	p1-2<0,001 p3-4=0,01 p2-4=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)	0,33 (0,32; 0,36)	0,41 (0,37; 0,45)	p1-2<0,001 p3-4=0,01

В группе IB_2 после лечения снизилось количество лиц с 3 ($p<0,001$) и вторым ($p=0,04$) типом ремоделирования ЛЖ и возросла доля лиц с инициальным (первым) типом ремоделирования ЛЖ ($p<0,001$) (рис. 29). При сравнении распределения вариантов ремоделирования ЛЖ обнаружено, что в группе IB_2 после лечения произошло более значимое увеличение доли лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,03$) и снижение количества пациентов, имеющих 3 тип ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$).

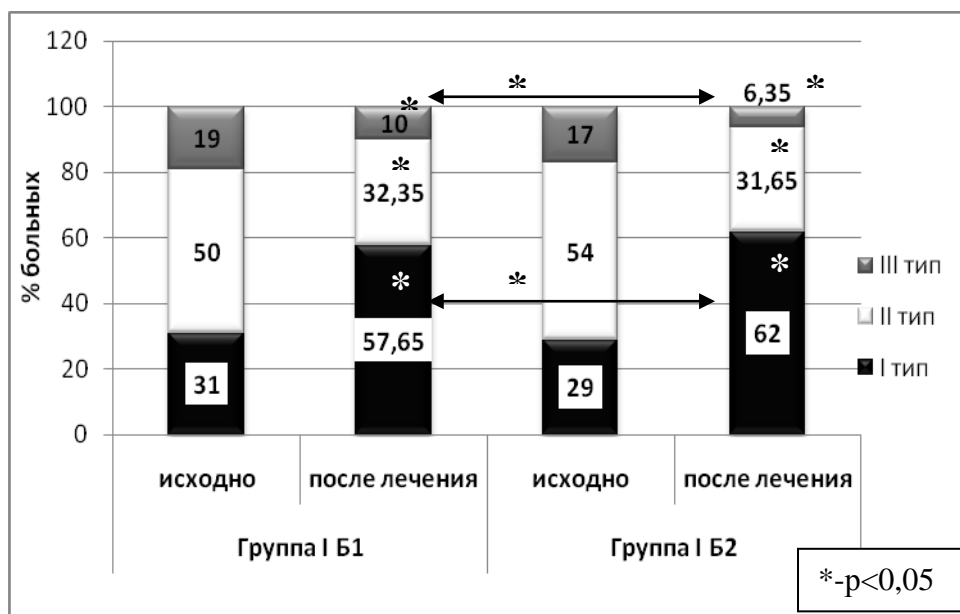


Рис. 29. Распределение типов РС в группах монотерапии АРА II (IB_1) и комбинированной терапии АРА II и статином (IB_2)

Таким образом, в обоих случаях комбинированного лечения блокаторами РААС и статинами показано независимое влияние гиполипидемических средств на ремоделирование сердца и синергизм эффектов с блокаторами РААС (в виде снижения миокардиального стресса, показателей стресс-объем, массы миокарда ЛЖ и увеличения показателей ФВ/МС).

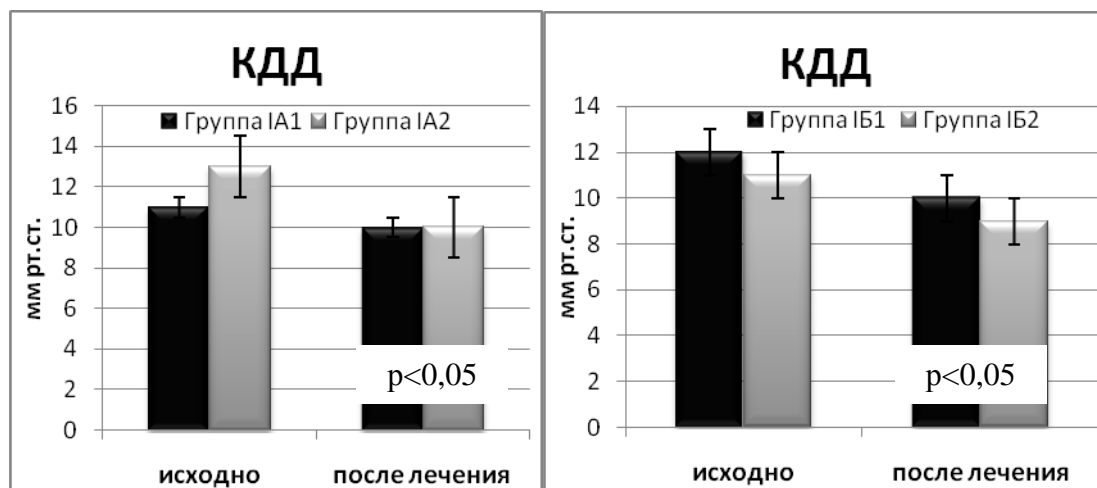


Рис. 30. Динамика КДД у пациентов с АГ при лечении иАПФ или АРА II в монотерапии и в комбинации со статином.

Таким образом, показано, что при лечении больных АГ статины имеют кардиопротективный эффект, не зависящий от изученной базовой терапии. Он выражен во влиянии на маркеры ремоделирования: снижение ИДИР, IVRT, уменьшения индексов массы миокарда ЛЖ, миокардиального стресса в систолу и диастолу, оптимизации соотношения ФВ/МС. Полученные данные о синергизме эффектов антигипертензивной и гиполипидемической терапии в очередной раз подтверждают возможность использования данной комбинации для достижения основной цели лечения больных АГ, а именно – максимального снижения риска развития сердечно–сосудистых осложнений и смерти от них. Комбинация АРА II со статинами у данной категории пациентов позволяет достичь большего кардиопротективного эффекта, что согласуется с данными иных исследований [92].

Для поиска наиболее эффективной комбинации блокаторов РААС со статином проводилось сравнение эффектов указанных комбинаций после лечения в группах IA₂ и IB₂. При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином обнаружено, что при неосложненной АГ комбинация АРА II со статином вызывала большее снижение ММЛЖ, индексированной как к ППТ (на 3% в группе IA₂, и на 9% в группе IB₂, $p < 0,001$), так и к росту^{2,7} (на 2,5% в группе, на 6% в группе IB₂, $p = 0,01$) (рис. 31). Таким образом, комбинация АРА II и статинов у больных с

изолированной АГ имеет более значимое влияние на профилактику гипертрофии ЛЖ.

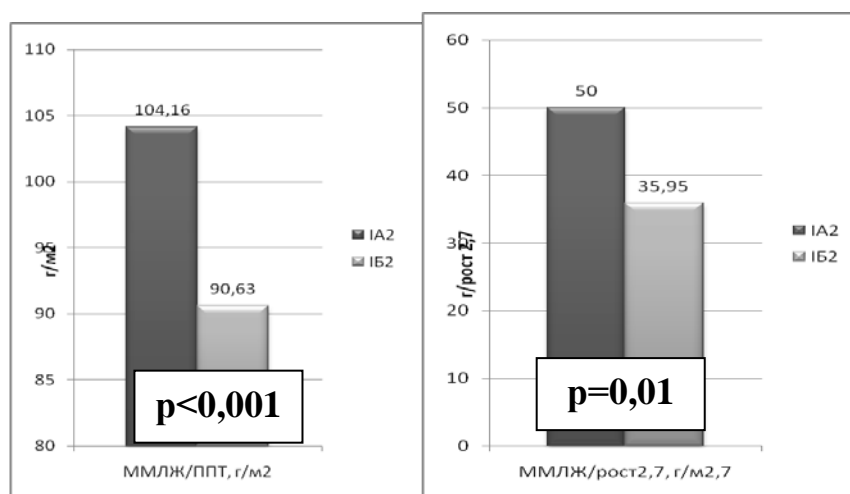


Рис. 31. Сравнение влияния комбинированной терапии у пациентов с АГ при лечении иАПФ и статином (группа IA₂) и АРА II и статином (группа IB₂) на снижение массы миокарда ЛЖ

После лечения выявлен статистически значимо больший прирост доли лиц с 1 типом РС ($p=0,01$) и снижение пациентов с 3 типом РС ($p=0,03$) в группе IB₂, что свидетельствует о более эффективной кардиопротекции при лечении АРА II и статином (рис. 32).

Т.е. комбинированная терапия АРА II и статином у больных с АГ даже в отсутствии дислипидемии имеет более значимое влияние на факторы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, чем комбинация иАПФ и статина.

Во многих экспериментальных работах было показано, что статины могут способствовать регрессу гипертрофии сердца и его фиброза путем воздействия на механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ремоделирования сердечной мышцы, например воздействием на сигнальные молекулы, осуществляющие контроль за функцией сократительных белков [239] и принимающие участие в процессе ремоделирования сердца посредством влияния на коллаген I, а также на тяжелоцепочечные энзимы фатального миозина [176], или снижением эффекта накопления внутриклеточного Ca²⁺, связанного с аноксией [263].

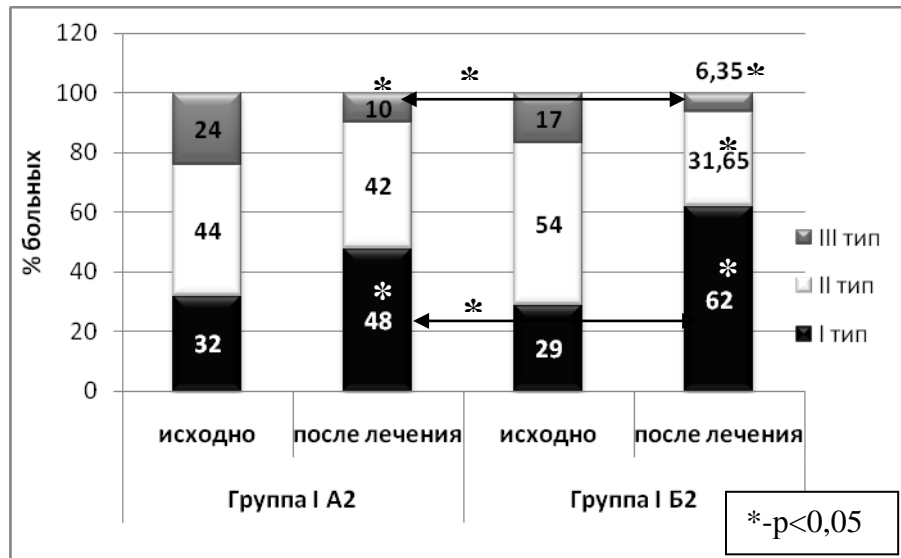


Рис. 32. Распределение типов ремоделирования ЛЖ у пациентов группе комбинированной терапии иАПФ и статином (IA₂) и комбинированной терапии АРА II и статином (IB₂) после лечения

4.2.2. Влияние статинов на характер ремоделирования ЛЖ у больных АГ с множественными факторами риска

Высокая частота встречаемости сочетания АГ и других факторов сердечно-сосудистого риска в России что значительно повышает риск развития ИБС [30]. Это положение подтверждается исследованной когортой больных. Так, из 984 больных АГ у 375 была выявлена АГ в сочетании с несколькими факторами риска (дислипидемия, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена). В исследовании INTERHEART [207] с участием 15 152 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и 14 820 пациентов без коронарных заболеваний (группа контроля) отмечено, что присутствие любого из основных факторов риска (курение, сахарный диабет - СД, АГ, дислипидемия) связано с повышением добавочного риска острого ИМ в 2 раза. Сочетание 3 основных факторов риска увеличивает добавочный риск до 53%, а 4 - до 75,8%. При сочетании основных факторов риска с абдоминальным ожирением, отсутствием в диете фруктов и овощей, регулярным потреблением алкоголя, психосоциальными факторами наблюдается увеличение риска до 90 и 94% у мужчин и женщин соответственно [160,187].

У пациентов с АГ наблюдается удвоение, а при сочетании АГ и дислипидемии - утроение риска сердечно-сосудистой смерти. По данным исследования NHANES, только 40% пациентов с АГ имеют показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $<3,4$ ммоль/л (<130 мг/дл) [219].

В данном разделе изучено влияние статинов на структурно-функциональную перестройку сердца у пациентов с АГ и множественными факторами риска.

После инициального обследования пациенты группы ПА и ПБ были рандомизированы методом конвертов для назначения статина, либо продолжения диетотерапии. Подгруппы ПА₂ и ПБ₂ были сопоставимы не только по возрасту, уровню АД, но и не имели различий в исходном состоянии характеристик сердца до лечения (табл. 49).

Таблица 49

Клинико-демографические показатели у пациентов с АГ и МФР в группах П А_{1,2} и П Б_{1,2}

	ПА ₁ исходно n=56	ПА ₂ исходно n=41	ПБ ₁ исходно n=59	ПБ ₂ исходно n=43	р Крускаль- Уоллис, χ^2
Возраст	51,93±11,01	51,33±10,45	49,29±10,2	52,21±17,9	0,26
Мужчины/женщины	36/26	22/19	20/32	18/25	0,16
САД, мм рт.ст.	134,19±9,18	139,98±8,28	138,25±7,44	136,25±9,2	0,82
ДАД, мм рт.ст.	96,22±6,35	91,57±7,96	99,54±5,61	92,99±9,24	0,27
ЧСС, уд в мин	75,22±10,02	65,94±12,33	77,37±12,11	70,12±10,31	0,34

Антигипертензивный эффект в группах ПА₁ и ПА₂ оказался сравним (табл. 50). В группе комбинированной со статинами терапии (группа ПА₂) все пациенты достигли целевых значений параметров липидного спектра, чем отличались от пациентов группы диетотерапии (группа ПА₁).

Сравнение параметров гемодинамики, липидного спектра и ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР при лечении иАПФ (группа ПА₁) и иАПФ и статином (группа и ПА₂)

	Группа ПА ₁ исходно n=56	Группа ПА ₁ после лечения n=56	Группа ПА ₂ исходно n=41	Группа ПА ₂ после лечения n=41	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	134,19±9,18	96,22±10,21	139,98±8,28	101,11±7,22	0,21
ДАД, мм рт.ст.	96,22±6,35	77,14±9,98	91,57±7,96	71,57±7,96	0,97
ОХС, ммоль/л	6,42±0,01	5,92±0,04	6,8±0,11	4,4±0,11	p1-2>0,05 p3-4=0,03 p1-4=0,03
ЛПНП, ммоль/л	4,22±0,1	3,34±0,01	4,7±0,01	2,36±0,22	p1-2>0,05 p3-4=0,01 p1-4=0,03
ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,37	0,92±0,14	1±0,57	1,31±0,42	p1-2>0,05 p3-4=0,04 p1-4=0,04
ТГ, ммоль/л	2,31±0,01	2,14±0,12	2,87±0,02	1,67±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ЛПТ, г/м ²	123,44 (106,06; 147,83)	83,9 (80,57; 87,38)	120,74 (102,83; 137,42)	94,28 (91,15; 112,31)	p1-2<0,001 p3-4=0,03
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	64,51 (55,37; 69,71)	39,86 (37,56; 43,92)	58,66 (50,6; 67,62)	40,16 (47,69; 53,07)	p1-2<0,001 p3-4=0,03
ИСс, ед.	0,47 (0,44; 0,54)	0,44 (0,4; 0,49)	0,47 (0,43; 0,51)	0,48 (0,4; 0,51)	p1-5>0,05
ИСд, ед.	0,68 (0,63; 0,74)	0,66 (0,64; 0,66)	0,68 (0,61; 0,7)	0,61 (0,6; 0,65)	p1-5>0,05
МСс, дин/см ²	165,08 (151,22; 190,61)	119,29 (114,56; 124,38)	157,11 (139,01; 186,4)	105,22 (94,88; 114,56)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4=0,02
МСд, дин/см ²	190,35 (173,64; 206,21)	143,61 (140,22; 150,24)	171,21 (163,36; 193,68)	118,33 (116,56; 140,02)	p1-2<0,001 p3-4=0,03 p2-4=0,03
КДД, мм рт.ст.	12,9 (10,2; 16,22)	9,96 (9,14; 10,75)	12,12 (9; 13,26)	13,09 (7,03; 14,93)	p1-5>0,05
КДНС, дин/см ²	16,18 (13,46; 20,08)	11,64 (11,22; 15,45)	15,39 (10,53; 16,27)	15,38 (9,57; 20,32)	p1-5>0,05
ИСИР, ед.	98,29 (88,94; 108,68)	115,2 (109,64; 120,21)	103,15 (94,4; 106,69)	123,79 (117,7; 128,33)	p1-2=0,03 p3-4<0,001 p2-4=0,01
ИДИР, ед.	317,04 (273,36; 356,94)	292,36 (281,52; 367,83)	305,56 (254,67; 328,72)	313,97 (303,46; 404,98)	p1-5>0,05
ОТС, ед.	0,41 (0,38; 0,43)	0,35 (0,35; 0,43)	0,44 (0,39; 0,54)	0,33 (0,37; 0,41)	p3-4=0,05
КДОИ, мл/м ²	60,48 (55,29; 68,73)	46 (42,04; 56,65)	59,81 (46,89; 65,69)	57,79 (49,08; 60,74)	p1-2=0,03
КСОИ, мл/м ²	20,78 (15,69; 23,54)	13,65 (13,16; 16,62)	18,28 (15,17; 21,12)	18,81 (15,51; 27,32)	p1-2<0,001
УОИ, мл/м ²	40,96 (35,94; 43,99)	32,72 (28,39; 43,49)	35,82 (30,16; 40,58)	34,66 (31,02; 41,6)	p1-5>0,05
МСс/КСОИ, ед.	7,92 (7,24; 11,67)	6,92 (6,89; 9,45)	8,1 (7,31; 9,82)	5,85 (4,31; 6,28)	p3-4<0,001 p2-4=0,01
МСд/КДОИ, ед.	3,1 (2,7; 3,46)	2,87 (2,54; 3,64)	3,19 (2,65; 3,54)	2,33 (2,18; 2,53)	p3-4=0,02 p2-4=0,03
ФВ/МСс, ед.	0,39 (0,32; 0,48)	0,62 (0,62; 0,63)	0,42 (0,37; 0,48)	0,73 (0,66; 0,88)	p1-2<0,001 p3-4=0,03
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,33; 0,37)	0,48 (0,47; 0,53)	0,37 (0,34; 0,39)	0,58 (0,54; 0,69)	p1-2<0,001 p3-4=0,03

Исходное состояние групп ПА₁ и ПА₂ статистически значимо не отличалось. При сравнении групп ПА₁ и ПА₂ после лечения было выявлено, что миокардиальный стресс более значимо снизился в группе ПА₂ [МСс

снизились на 27% в группе ПА₁ ($p<0,001$) и на 33% в группе ПА₂ ($p<0,001$), $p=0,02$; и МСд (на 20% в группе ПА₁ ($p<0,001$) и на 28% в группе ПА₂ ($p<0,001$), $p=0,03$] (рис. 33).

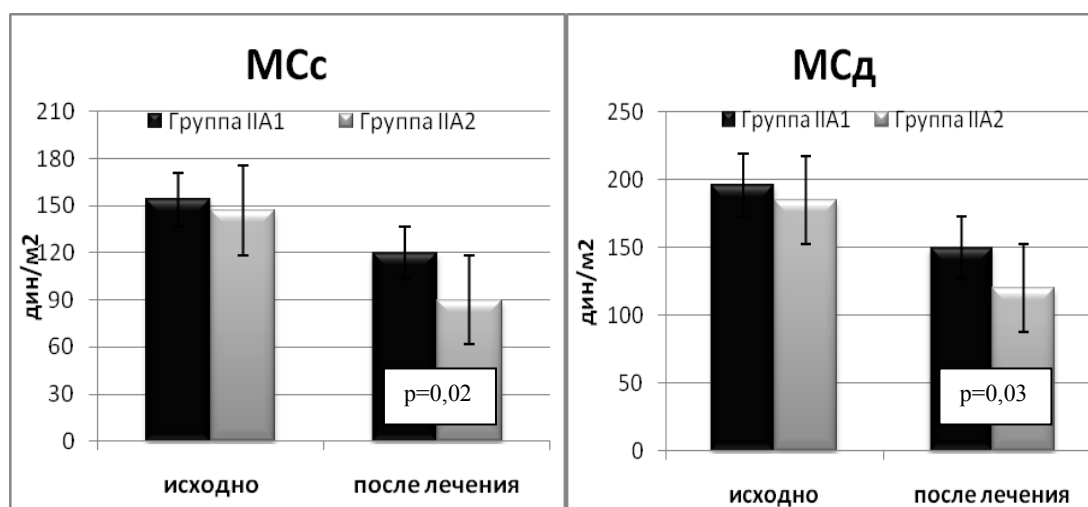


Рис. 33. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР при лечении иАПФ и иАПФ в сочетании со статином.

Пациенты группы ПА₂ также демонстрировали более значимое снижение ММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,03$). В группе ПА₁ (лечение иАПФ и диетотерапия) показатели стресс-объем в систолу и диастолу значимо не менялись, тогда как в группе ПА₂ произошло их снижение (МСс/КСОИ снизился на 12% ($p<0,001$), МСд/КДОИ на 4% от исходного ($p=0,02$). В группе ПА₂ также отмечалось большее повышение ИСИР (на 8% в группе ПА₁ ($p=0,03$) и на 12% в группе ПА₂ ($p<0,001$)) ($p=0,01$). Нормализация ИСИР в группе комбинированной терапии иАПФ со статином свидетельствует об улучшении систолической функции у пациентов с АГ в сочетании со множественными факторами риска.

При анализе распределения типов РС в группах ПА₁ и ПА₂ отмечалось увеличение доли лиц с первым типом РС (в группе ПА₁ на 23,68%, $p=0,03$ и на 33,6% в группе ПА₂, $p=0,01$), в большей степени в группе ПА₂ ($p=0,03$). В обеих группах уменьшалась доля лиц со 2 типом РС (на 15,22% и 11,6% в группах ПА₁ и ПА₂ соответственно, $p>0,05$ в обеих группах) и 3 типом РС (на 8,46%, $p=0,01$ в группе ПА₁, на 22%, $p<0,001$ в группе ПА₂). Статистически значимой разницы в уменьшении доли лиц со 2 типом РС отмечено не было.

($p=0,54$), тогда как пациентов с 3 типом РС значительно меньше обнаруживалось в группе IIA_2 ($p=0,01$) (рис. 34).

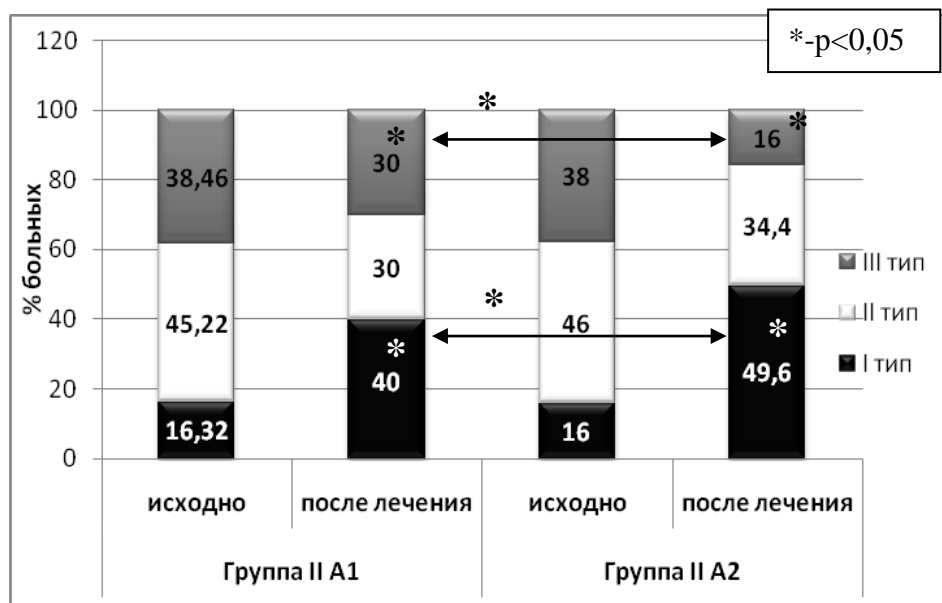


Рис. 34. Динамика типов ремоделирования ЛЖ в группах монотерапии иАПФ (IIA_1) и комбинированной терапии иАПФ и статином (IIA_2).

Таким образом, в группах терапии иАПФ и комбинации иАПФ со статинами характер влияния на ремоделирование сердца проявлялся снижением миокардиального стресса в систолу и диастолу, приростом ИСИР, снижением индексов массы миокарда ЛЖ, оптимизацией отношения ФВ/МС. Однако, статины оказывали дополнительный кардиопротективный эффект, усиливая данные влияния и способствуя более значительному увеличению доли лиц с компенсированным вариантом ремоделирования ЛЖ.

Антигипертензивный эффект в группах лечения АРА II ($IIБ_1$) и комбинированной терапии АРА II и статином ($IIБ_2$) оказался сравним (табл. 51). В группе комбинированной терапии (группа $IIБ_2$) в отличие от пациентов группы $IIБ_1$ были достигнуты целевые значения параметров липидного спектра.

После лечения в группе $IIБ_2$ (АРА II и статин) по отношению к исходному состоянию группы произошло значимое снижение ММЛЖ/ППТ ($p=0,02$) и ММЛЖ/рост^{2,7} ($p<0,001$), а также ОТС ($p<0,001$). Снижение МСс ($p<0,001$) и МСд ($p=0,03$) сопровождалось нормализацией структурно-

функциональных взаимоотношений в сердце – уменьшению МСс/КСОИ ($p < 0,001$) и МСд/КСОИ ($p = 0,01$) и увеличению ФВ/МСс ($p < 0,001$) и ФВ/МСд ($p = 0,02$).

В группе ПБ₂ по сравнению с группой ПБ₁ (лечение АРА II в сочетании с диетотерапией) произошло более значимое снижение МСс ($p = 0,03$) и МСд ($p = 0,03$) и индексов гипертрофии ЛЖ: ММЛЖ/ППТ ($p = 0,01$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($p = 0,02$) и ОТС ($p = 0,02$) (рис. 35).

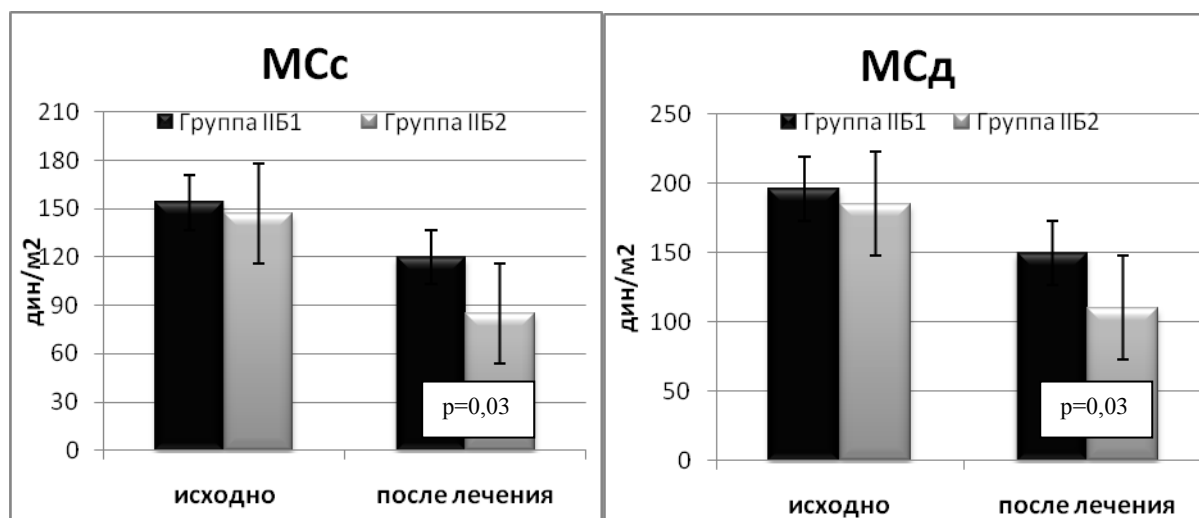


Рис. 35. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР при лечении АРА II и АРА II в сочетании со статином.

Сравнение параметров гемодинамики, липидного спектра и ремоделирования ЛЖ у пациентов групп ПБ₁ и ПБ₂

	Группа ПБ ₁ исходно n=59	Группа ПБ ₁ после лечения n=59	Группа ПБ ₂ исходно n=43	Группа ПБ ₂ после лечения n=43	p
САД, мм рт.ст.	138,25±7,44	99,54±13,64	136,25±9,2	102,64±9,34	0,22
ДАД, мм рт.ст.	99,54±5,61	69,77±12,34	92,99±9,24	71,64±13,21	0,74
ОХС, ммоль/л	6,17±0,13	5,82±0,04	6,8±0,11	4,4±0,11	p1-2=0,09 p3-4=0,03 p1-4=0,04
ЛПНП, ммоль/л	4,52±0,23	3,91±0,01	3,7±0,14	2,36±0,22	p1-2=0,12 p3-4=0,01 p1-4=0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,37	1,01±0,04	1±0,57	1,31±0,42	p1-2=0,08 p3-4=0,04 p1-4>0,05
ТГ, моль/л	2,31±0,01	2,14±0,12	2,87±0,02	1,67±0,01	p1-2>0,05 p3-4=0,04 p1-4=0,04
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	114,25 (104,45; 131,31)	117,39 (102,56; 122,15)	116,83 (112,58; 132,54)	87,97 (84,71; 99,43)	p3-4=0,02 p2-4=0,01
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	57,41 (50,59; 67,92)	54,93 (47,52; 70,54)	60,07 (53,04; 69,91)	37,9 (36,2; 45,99)	p3-4<0,001 p2-4=0,02
ИСс, ед.	0,48 (0,44; 0,52)	0,47 (0,45; 0,49)	0,47 (0,45; 0,55)	0,47 (0,44; 0,5)	p1-5>0,05
ИСд, ед.	0,66 (0,61; 0,7)	0,68 (0,65; 0,73)	0,64 (0,61; 0,7)	0,64 (0,61; 0,69)	p1-5>0,05
МСс, дин/см ²	166,93 (144,23; 186,57)	133,46 (118,18; 148,93)	175,19 (159,08; 189,71)	113,54 (97,38; 115,58)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4=0,03
МСд, дин/см ²	196,39 (179,43; 220,98)	165,66 (146,2; 179,7)	191,89 (167,92; 226,83)	151,59 (139,47; 167,72)	p1-2<0,001 p3-4=0,03 p2-4=0,03
КДД, мм рт.ст.	12,61 (10,47; 14,83)	8,08 (7,75; 14,25)	13,88 (10,12; 17,25)	10,62 (7,16; 16,1)	p1-5>0,05
КДНС, дин/см ²	15,28 (12,11; 19,17)	13,51 (10,27; 18,81)	16,26 (12,73; 20,4)	13,25 (10,31; 23,12)	p1-5>0,05
ИСИР, ед.	97,24 (91,47; 109,5)	102,61 (98,27; 104,55)	108,36 (88,12; 113,04)	111,79 (100,65; 118,33)	p1-5>0,05
ИДИР, ед.	298,5 (280,77; 345,1)	292,69 (211,59; 321,88)	299,34 (275,93; 378)	291,18 (247,84; 326,36)	p1-5>0,05
ОТС, ед.	0,4 (0,35; 0,43)	0,37 (0,33; 0,4)	0,44 (0,38; 0,52)	0,35 (0,32; 0,38)	p3-4<0,001 p2-4=0,02
КДОИ, мл/м ²	61,23 (54,08; 65,84)	63,15 (56,83; 69,46)	60,02 (55,08; 69,16)	60,84 (53,6; 74,52)	p1-5>0,05
КСОИ, мл/м ²	20,56 (16,47; 23,57)	18,92 (17,66; 21,59)	19,56 (16,23; 26,77)	18,42 (16,58; 23,88)	p1-5>0,05
УОИ, мл/м ²	39,5 (35,36; 44,07)	44,75 (36,48; 48,73)	39,96 (36,9; 47,93)	41,87 (37,02; 48,38)	p1-5>0,05
МСс/КСОИ, ед.	8,5 (6,91; 10,21)	6,77 (6,43; 7,66)	8,86 (7,53; 10,11)	5,57 (4,73; 6,57)	p1-2<0,001 p3-4<0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,24 (2,77; 3,79)	2,56 (2,36; 2,96)	3,1 (2,86; 3,87)	2,46 (2,3; 2,77)	p1-2<0,001 p3-4=0,01
ФВ/МСс, ед.	0,39 (0,35; 0,47)	0,55 (0,44; 0,57)	0,37 (0,32; 0,41)	0,68 (0,6; 0,73)	p1-2<0,001 p3-4<0,001
ФВ/МСд, ед.	0,34 (0,3; 0,38)	0,43 (0,37; 0,49)	0,34 (0,28; 0,42)	0,43 (0,4; 0,54)	p1-2<0,001 p3-4=0,02

После лечения в группе ПБ₂ (АРА II и статины) произошло увеличение доли лиц с 1 типом РС на 26,7% (p<0,001), в группе ПБ₁ (лечение АРА II) – на 26,18% (межгрупповое различие статистически незначимо, p=0,21) (см. рис.

36). В обеих группах снизилась доля лиц с неблагоприятными типами РС: в группе ПБ₁ на 23% ($p=0,02$), в группе ПБ₂ на 19,7% ($p=0,04$) уменьшилось количество лиц со 2 типом РС, больных с 3 типом РС в группе ПБ₁ стало на 2,62% меньше ($p=0,02$), в группе ПБ₂ – на 7% ($p=0,01$). Более выраженное уменьшение пациентов со 2 типом РС произошло в группе лечения АРА II ($p=0,04$), тогда как уменьшение доли пациентов с 3 типом РС оказалось более выраженным в группе лечения АРАII и статином ($p=0,04$).

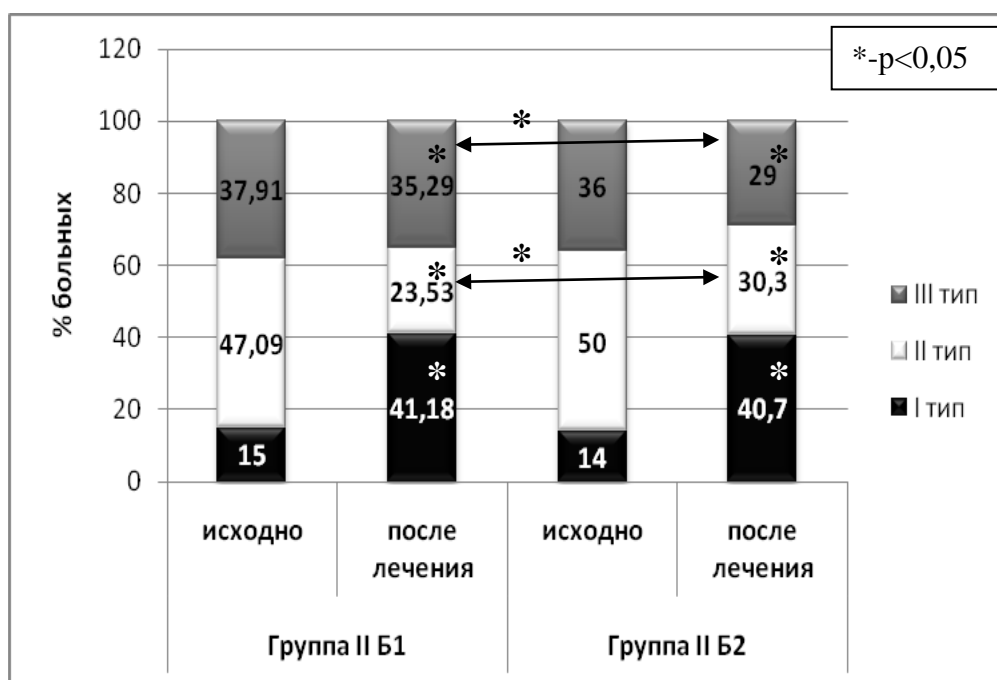


Рис. 36. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР при лечении АРА II или АРА II в сочетании со статином (группы ПБ1 и ПБ2).

То есть, выявлена возможность статинов уменьшать степень гипертрофии ЛЖ. Усиливая антиремоделирующие эффекты АРА II, статины также способствуют уменьшению доли лиц с неблагоприятными вариантами ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, добавление статинов к блокаторам РААС при лечении пациентов с АГ и множественными факторами риска приводит к синергичному их действию в отношении влияния на структурно-функциональные характеристики ЛЖ. Снижение миокардиального стресса в систолу и диастолу, улучшение систолической функции ЛЖ в виде

увеличения соотношения ФВ/МС и увеличения ИСИР дополняется самостоятельным влиянием статинов на обратное развитие гипертрофии ЛЖ, что согласуется с результатами ряда международных исследований [246,273] .

В поисках ответа на вопрос об оптимальной комбинации лекарственных препаратов и определении преимуществ их в отношении влияния на структурно-функциональное состояние ЛЖ сравнили результаты лечения пациентов групп ПА₂ и ПБ₂. При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином обнаружено, что при АГ в сочетании со множественными факторами риска комбинация иАПФ со статином вызывала статистически значимо большее увеличение ИСИР ($p=0,03$) (рис. 37).

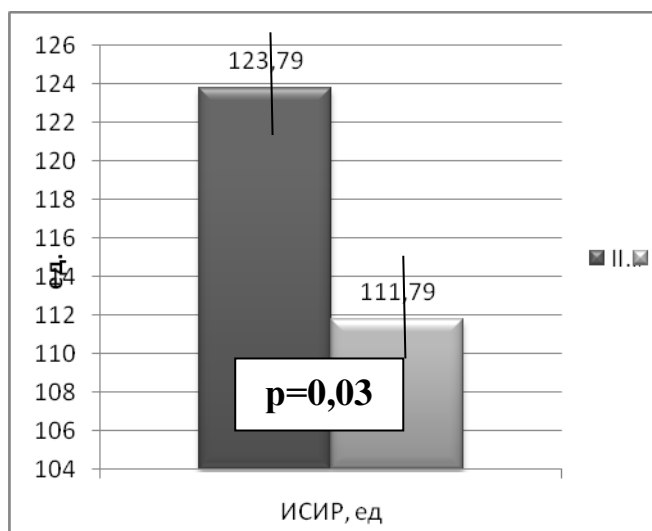


Рис.37. Сравнение влияния комбинированной терапии иАПФ и статином (группа ПА₂) и АРА II и статином (группа ПБ₂) у пациентов с АГ и МФР на динамику ИСИР.

В отношении влияния на иные маркеры ремоделирования ЛЖ их эффекты оказались сравнимы (рис. 38). Однако, важно отметить, что в группе комбинированного лечения иАПФ и статином произошло статистически значимое увеличения ИСИР по сравнению с пациентами группы монотерапии. Подобного эффекта в группе комбинированного лечения АРА II и статин по отношению к пациентам, принимавшим АРА II и диетотерапию, не отмечено.

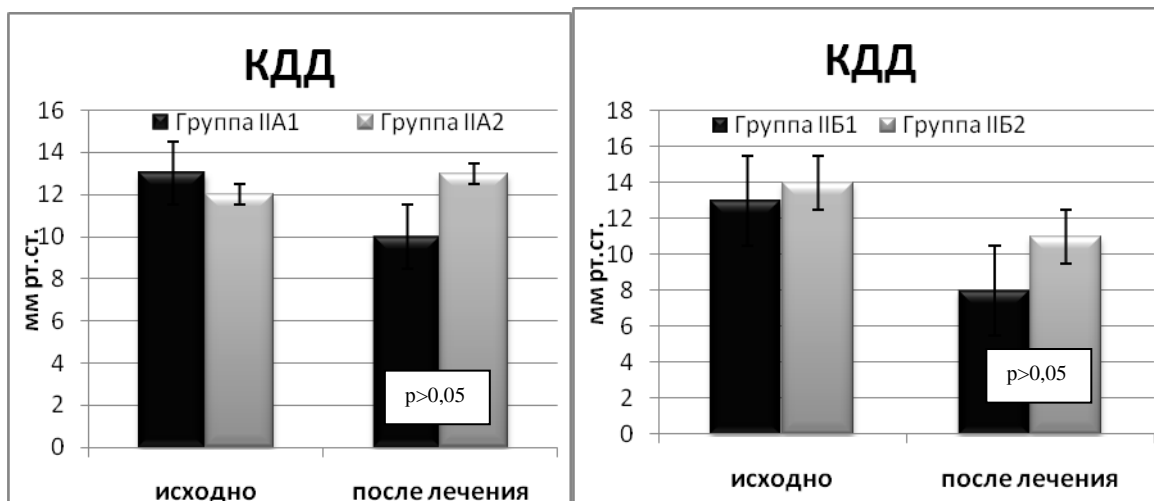


Рис. 38. Динамика КДД у пациентов с АГ и МФР при лечении иАПФ и АРА II в монотерапии и в комбинации со статином.

Анализ распределения вариантов ремоделирования ЛЖ при лечении иАПФ или АРА II в сочетании со статином показал отчетливое статистически значимое преобладание больных с компенсированным вариантом ремоделирования ($p=0,04$) и эффективным ремоделированием ($p=0,26$) в группе иАПФ и статистически значимо меньшую долю лиц с неэффективным инициальным ремоделированием ЛЖ при этом варианте лечения ($p=0,01$) (рис. 39).

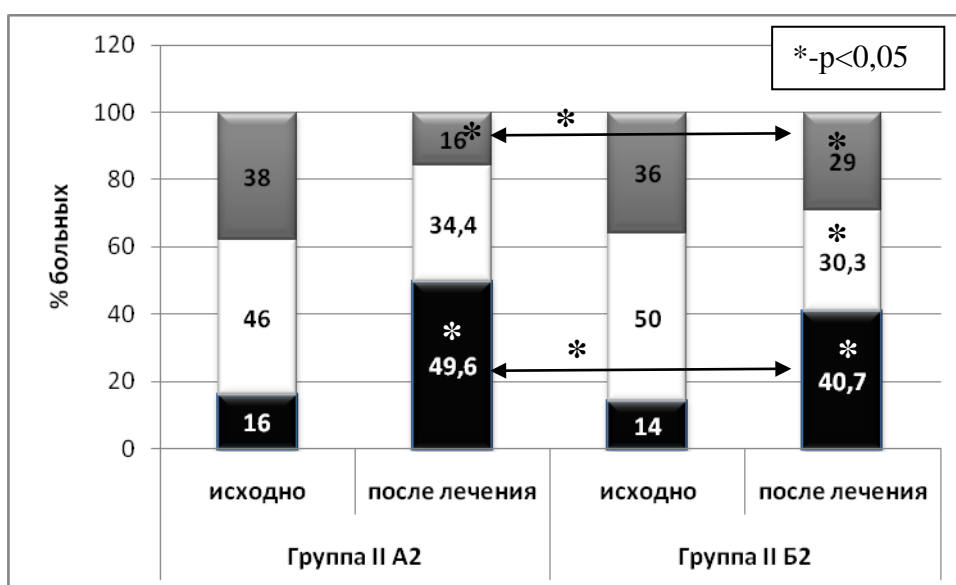


Рис.39. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с АГ и МФР при лечении иАПФ и статином (II A₂) или АРА II и статином (группа II B₂)

В настоящей части исследования продемонстрировано, что статины при лечении пациентов с АГ и множественным факторами риска обладают кардиопротективным эффектом, выраженном в их влиянии на ремоделирование ЛЖ. Ингибиторы ГМГ-редуктазы проявляют синергичное действие с блокаторами РААС и влияют на степень гипертрофии ЛЖ. Комбинация иАПФ со статинами имеет преимущество у данной категории больных в отношении перераспределения вариантов ремоделирования ЛЖ в пользу более благоприятных.

4.2.3. Вклад статинов в регресс ремоделирования ЛЖ у больных АГ в сочетании с ИБС

Опираясь на данные таких исследований как 4S [240], INTERHEART [207], LIPID [239] на сегодняшний день не вызывает сомнения использование статинов для лечения больных с ИБС. Мета-анализ MacMahon et al., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400000 больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического, так и диастолического АД [106]. Международное Общество по Артериальной Гипертензии и Европейское Общество Кардиологов (ISH/ESC) рекомендует относить больного, страдающего одновременно ГБ и ИБС, к группе очень высокого риска [166].

В данном разделе изучено влияние статинов у пациентов с АГ в сочетании с ИБС на характер ремоделирования.

Подгруппы IIIA₂ и IIIB₂ были сравнимы по возрасту, параметрам общей гемодинамики, лабораторным показателям, характеризующим липидный и углеводный обмена, структурно-функциональным характеристикам ЛЖ (табл. 57).

Таблица 57

Клинико-демографические показатели у пациентов с АГ и ИБС в группах III A_{1,2} и III B_{1,2}

	IIIA ₁ исходно n=43	IIIA ₂ исходно n=44	IIIB ₁ исходно n=43	IIIB ₂ исходно n=46	p Крускаль-Уоллис, χ^2
Возраст	62,25±4,44	59,98±10,26	56,6±10,54	60,31±8,52	0,24
Мужчины/женщины	21/26	21/26	24/29	21/25	0,38
САД, мм рт.ст.	138,75±8,32	136,33±8,69	132,4±8,21	139,87±9,26	0,22
ДАД, мм рт.ст.	96,75±6,78	91,02±8,31	94,2±4,02	93,43±6,81	0,97
ЧСС, уд в мин	78,52±9,65	70,45±11,28	68,85±13,22	79,64±11,02	0,34

Во всех случаях достигался целевой уровень АД. Антигипертензивный эффект в группах IIIA₁ и IIIA₂ оказался сравним (табл. 58,59). В группе комбинированной со статинами терапии (группа IIIA₂) все пациенты достигли

целевых значений параметров липидного спектра, чем отличались от пациентов группы диетотерапии (группа ША₁).

Таблица 58

Динамика параметров общей гемодинамики, липидного спектра и структурно-функциональных показателей у пациентов с АГ и ИБС в группах ША₁ и ША₂

	Группа ША ₁ исходно n=43	Группа ША ₁ после терапии n=43	Группа ША ₂ исходно n=44	Группа ША ₂ после терапии n=44	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	138,75±8,32	124,77±21,03	136,33±8,69	100,22±24,06	p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	96,75±6,78	78,21±11,74	91,02±8,31	74,21±14,31	p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	6,26±0,23	5,01±0,44	6,22±0,14	4,14±0,41	p1-2=0,03 p3-4=0,03 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,02±0,16	2,19±0,41	3,7±0,14	2,06±0,21	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,07	1,01±0,09	0,99±0,17	1,03±0,12	p1-2=0,03 p3-4=0,04 p1-4>0,05
ТГ, ммоль/л	2,01±0,11	1,19±0,14	2,86±0,12	1,27±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	138,18 (106,1; 141,26)	122,79 (98,59; 146,99)	130,06 (111,64; 149,24)	103,5 (92,12; 118,53)	p3-4<0,001 p2-4=0,02
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	66,01 (44,63; 68,07)	58,89 (41,47; 64,32)	61,63 (53,14; 69,26)	49,41 (44,7; 57,5)	p3-4<0,001 p2-4=0,01
ИСс, ед.	0,47 (0,45; 0,52)	0,45 (0,43; 0,49)	0,49 (0,46; 0,52)	0,39 (0,45; 0,49)	p1-2=0,01 p3-4=0,02 p2-4<0,001
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,68)	0,65 (0,61; 0,7)	0,68 (0,61; 0,76)	0,68 (0,64; 0,76)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	206,15 (170,26; 218,75)	131,2 (130,16; 132,24)	212,87 (131,04; 229,4)	118,34 (107,12; 130,31)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4<0,001
МСд, дин/см ²	206,72 (181,51; 208,18)	165,78 (154,66; 176,9)	202,71 (148,31; 258,64)	150,17 (134,02; 179,23)	p1-2=0,01 p3-4<0,001 p2-4<0,001
КДД, мм рт.ст.	15,06 (11,97; 21,35)	13,04 (13,04; 14,28)	14,3 (11,2; 16,23)	8,11 (7,63; 12,49)	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p2-4=0,03
КДНС, дин/см ²	19,49 (14,38; 26,22)	15,71 (14,72; 18,02)	15,44 (12,64; 19,12)	13,18 (11,9; 19,73)	p1-2=0,04 p1-4>0,05
ИСИР, ед.	98,09 (92,59; 103,16)	104,36 (98,89; 111,85)	99,16 (90,67; 109)	102,96 (88,29; 113,68)	p1-4>0,05
ИДИР, ед.	318,08 (283,19; 405,84)	330,26 (301,36; 359,15)	332,16 (263,5; 369,19)	314,58 (275,95; 370,23)	p1-4>0,05
ОТС, ед.	0,39 (0,36; 0,42)	0,33 (0,31; 0,46)	0,4 (0,39; 0,48)	0,3 (0,33; 0,45)	p3-4<0,001 p2-4=0,04
КДОИ, мл/м ²	61,44 (53,65; 62,21)	64,63 (62,36; 66,91)	66,4 (54,62; 70,98)	64,74 (55,76; 75,02)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	20,17 (19,29; 22,29)	23,84 (22,93; 24,75)	19,63 (17,9; 25,47)	19,94 (16,14; 26,35)	p1-4>0,05
УОИ, мл/м ²	39,15 (33,5; 41,7)	40,57 (39,43; 41,7)	44,72 (37,46; 48,54)	44,37 (38,13; 48,63)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	8,83 (7,96; 9,25)	5,51 (5,34; 5,68)	8,24 (5,5; 8,36)	4,09 (4,81; 5,06)	p1-2<0,001 p3-4<0,001
МСд/КДОИ, ед.	3,36 (3,3; 3,44)	2,56 (2,48; 2,64)	3,99 (2,31; 3,07)	1,34 (1,04; 2,01)	p1-2<0,001 p3-4<0,001
ФВ/МСс, ед.	0,34 (0,31; 0,4)	0,48 (0,47; 0,49)	0,38 (0,4; 0,53)	0,59 (0,51; 0,7)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4=0,03
ФВ/МСд, ед.	0,32 (0,31; 0,35)	0,38 (0,35; 0,41)	0,34 (0,35; 0,48)	0,51 (0,39; 0,56)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4=0,03

После терапии в группе ША₂ произошло выраженное уменьшение ГЛЖ: снизилась ММЛЖ/ППТ ($p < 0,001$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($p < 0,001$) и ОТС ($p < 0,001$) (табл. 58). Данные изменения геометрии ЛЖ также сопровождалось уменьшением ИСс ($p = 0,03$) и уменьшением миокардиального стресса в систолу ($p < 0,001$) и диастолу ($p < 0,001$). Это привело к улучшению как диастолической функции (снизилось КДД, $p = 0,01$), так и нормализации структурно-функциональных взаимоотношений в группе ША₂: уменьшению МСс/КСОИ ($p < 0,001$) и МСд/КДОИ ($p < 0,001$) и увеличению ФВ/МСс ($p < 0,001$) и ФВ/МСд ($p < 0,001$).

При сравнении параметров РС в группах ША₁ (иАПФ и диетотерапия) и ША₂ (иАПФ и статины) после терапии обнаружено, что более значимый регресс ГЛЖ отмечался в группе ША₂: ММЛЖ/ППТ снижалась на 21% в группе ША₁, на 32% в группе ША₂ ($p = 0,02$) ММЛЖ/рост^{2,7} снизилась на 10% в группе ША₁, на 16% в группе ША₂ ($p = 0,01$), ОТС не снижался значимо в группе ША₁, тогда как в группе ША₂ снизилась на 3,6% ($p = 0,04$) (табл. 58, рис.40).

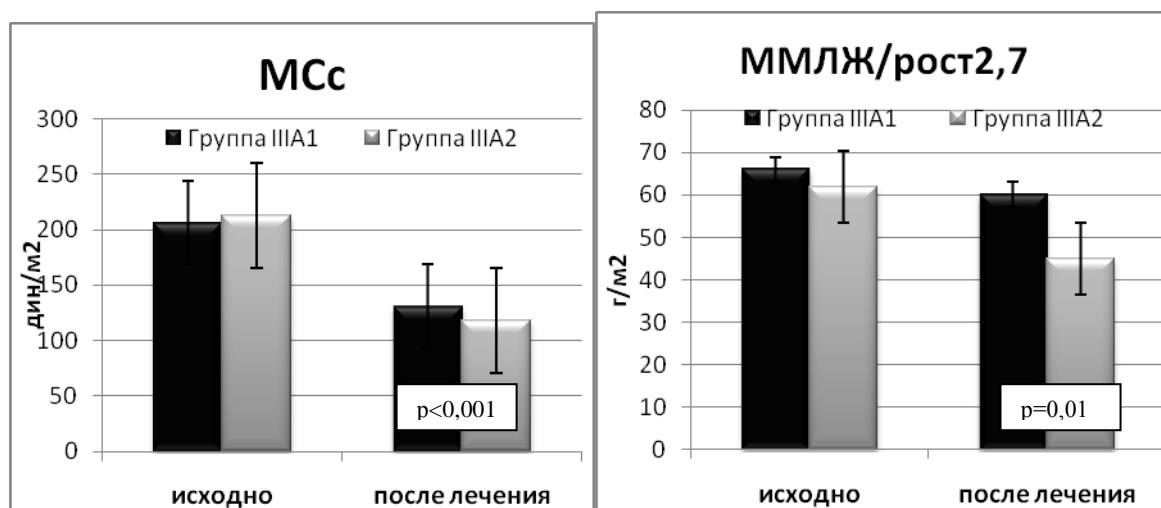


Рис. 40. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС при лечении иАПФ и иАПФ в сочетании со статином.

Более выраженное снижение миокардиального стресса также отмечалось в группе ША₂ [МСс снизился на 36% в группе ША₁, на 42% в группе ША₂ ($p < 0,001$), МСд снизился на 31% в группе ША₁, на 39% в группе

ША₂ ($p < 0,001$)]. Более значимое улучшение сократительной функции ЛЖ произошло в группе ША₂ (ФВ/МСс увеличилась на 4% в группе ША₁, на 7% в группе ША₂ ($p = 0,03$), ФВ/МСд увеличилась на 2% в группе ША₁, на 8% в группе ША₂ ($p = 0,03$)) (табл. 58).

При анализе вариантов распределения типов РС выявлено, что в группах ША₁ (лечение иАПФ) и ША₂ (лечение иАПФ и статином) увеличилось количество лиц с 1 типом РС (на 29,6% и 30% соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях), уменьшилась доля лиц со 2 типом РС (на 6,35% в группе ША₁, $p = 0,04$ и на 1% в группе ША₂, $p = 0,04$) и 3 типом РС (на 23,25% в группе ША₁, $p = 0,02$ и на 29% в группе ША₂, $p < 0,001$). Причем статистически значимо большее уменьшение лиц с 3 типом РС произошло в группе ША₂ ($p = 0,03$), тогда как различий в перераспределении типов 1 и 2 в группах обнаружено не было ($p > 0,05$) (рис. 41).

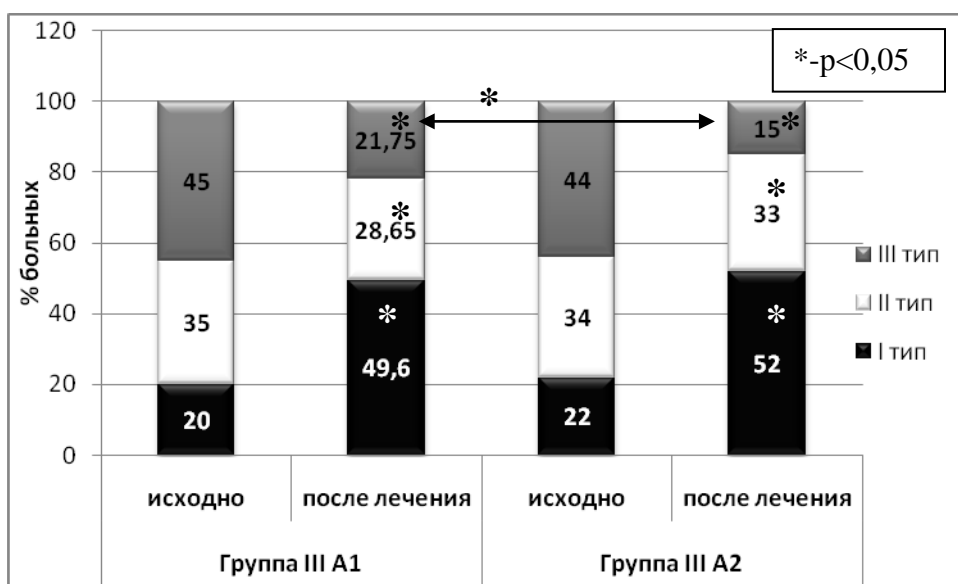


Рис. 41. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с АГ и БС при лечении иАПФ или иАПФ в сочетании со статином (группы ША₁ и ША₂)

Антигипертензивный эффект в группах Ш Б₁ и Ш Б₂ был сравним (табл. 59).

Динамика параметров общей гемодинамики, липидного спектра и структурно-функциональных показателей у пациентов групп III Б₁ (АРА II) и III Б₂ (АРА II и статины)

	Группа III Б ₁ исходно n=43 1	Группа III Б ₁ 9 мес терапии n=43 2	Группа III Б ₂ исходно n=46 3	Группа III Б ₂ 9 мес терапии n=46 4	p
САД, мм рт.ст.	132,4±8,21	122,37±9,32	139,87±9,26	101,61±9,33	p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	94,2±4,02	72,81±7,58	93,43±6,81	72,21±10,17	p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	6,04±0,33	5,01±0,44	6,18±0,26	4,07±0,43	p1-2=0,03 p3-4=0,02 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,21	2,19±0,41	4,21±0,14	2,36±0,26	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,17	1,01±0,09	0,87±0,17	1 ±0,12	p1-2=0,03 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ТГ, ммоль/л	2,21±0,14	1,19±0,14	2,24±0,12	1,37±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	138,18 (106,1; 141,26)	122,79 (98,59; 146,99)	132,79 (98,59; 146,99)	109,66 (90,55; 129,42)	p1-4>0,05
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	66,01 (44,63; 68,07)	58,89 (41,47; 64,32)	54,89 (41,47; 64,32)	48,26 (40,17; 57,93)	p1-4>0,05
ИСс, ед.	0,45 (0,43; 0,49)	0,54 (0,51; 0,58)	0,49 (0,51; 0,58)	0,47 (0,44; 0,58)	p1-2=0,01
ИСд, ед.	0,65 (0,61; 0,7)	0,69 (0,65; 0,73)	0,69 (0,65; 0,73)	0,68 (0,63; 0,76)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	206,15 (170,26; 218,75)	131,2 (130,16; 132,24)	210,2 (130,16; 232,24)	117,62 (108,02; 120,06)	p1-2<0,001 p3-4=0,03 p2-4=0,04
МСд, дин/см ²	206,72 (181,51; 208,18)	165,78 (154,66; 176,9)	199,78 (154,66; 210,9)	139,77 (123,45; 158,59)	p1-2=0,01 p3-4=0,04
КДД, мм рт.ст.	14,38 (11; 20,79)	20,01 (8,21; 27,81)	16,01 (8,21; 22,81)	12,84 (6,56; 26,56)	p3-4=0,03
КДНС, дин/см ²	14,98 (14,72; 24,43)	27,94 (12,54; 29,35)	14,94 (12,54; 23,35)	13,38 (9,29; 20,81)	p1-4>0,05
ИСИР, ед.	103,51 (88,75; 113,92)	91,04 (85,5; 96,59)	99,04 (85,5; 96,59)	105,05 (96,25; 117,45)	p1-4>0,05
ИДИР, ед.	318,08 (283,19; 405,84)	330,26 (301,36; 359,15)	330,26 (301,36; 359,15)	307,02 (252,02; 372,29)	p1-4>0,05
ОТС, ед.	0,39 (0,36; 0,42)	0,33 (0,31; 0,46)	0,38 (0,31; 0,4)	0,37 (0,35; 0,42)	p1-4>0,05
КДОИ, мл/м ²	61,44 (53,65; 62,21)	64,63 (62,36; 66,91)	64,63 (62,36; 66,91)	60,02 (54,02; 65,84)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	20,17 (19,29; 22,29)	23,84 (22,93; 24,75)	23,84 (22,93; 24,75)	15,99 (14,84; 22,65)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	8,83 (7,96; 9,25)	5,51 (5,34; 5,68)	7,51 (5,34; 8,68)	4,55 (5,45; 7,54)	p1-2<0,001 p3-4=0,02 p2-4=0,04
МСд/КДОИ, ед.	3,36 (3,3; 3,44)	2,56 (2,48; 2,64)	3,56 (2,48; 2,64)	1,33 (0,95; 2,78)	p1-2<0,001 p3-4=0,04
ФВ/МСс, ед.	0,34 (0,31; 0,4)	0,48 (0,47; 0,49)	0,38 (0,47; 0,49)	0,64 (0,54; 0,68)	p1-2<0,001 p3-4<0,001 p2-4=0,02
ФВ/МСд, ед.	0,32 (0,31; 0,35)	0,38 (0,35; 0,41)	0,38 (0,35; 0,41)	0,55 (0,42; 0,6)	p1-2=0,02 p3-4=0,02 p2-4=0,03

В группе диетотерапии статистически значимого улучшения параметров липидного спектра после лечения не наблюдалось, тогда как в группе лечения АРА II и статином (III Б₂) все пациенты достигли целевых значений параметров липидного спектра (табл. 59).

После лечения в группе ШБ₂ было отмечено снижение миокардиального стресса в систолу ($p=0,03$) и диастолу ($p=0,04$), КДД ($p=0,03$). Данные изменения сопровождались нормализацией структурно-функциональных взаимоотношений в группе ШБ₂: уменьшением МСс/КСОИ ($p=0,02$) и МСд/КДОИ ($p=0,04$) и увеличением ФВ/МСс ($p<0,001$) и ФВ/МСд ($p=0,02$) (табл. 59).

При сравнении параметров РС в группах ШБ₁ и ШБ₂ после терапии обнаружено, что более значимое снижение миокардиального стресса произошло в группе ШБ₂ (МСс снизился на 21,5% в группе ШБ₁, на 30% в группе ШБ₂, $p=0,04$) (рис. 42).

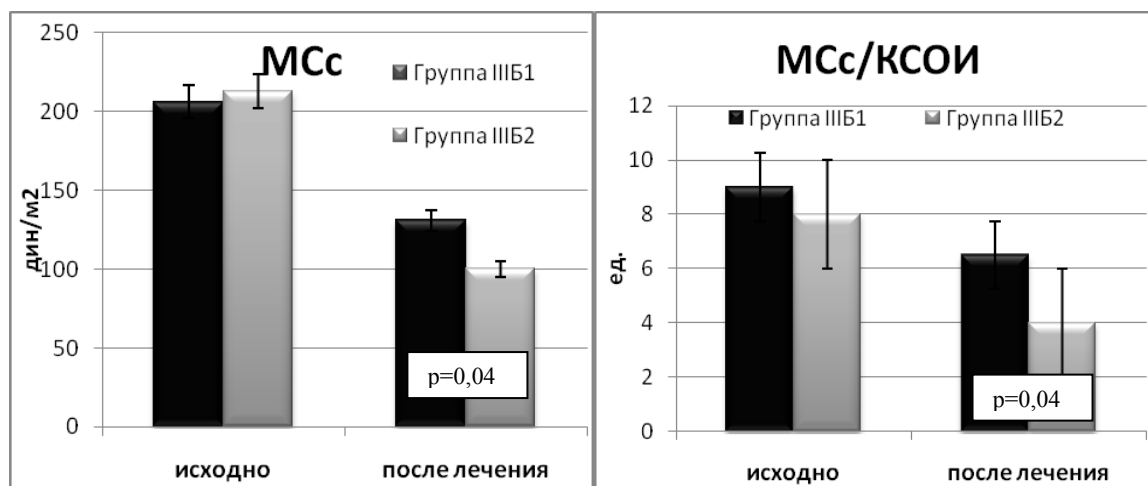


Рис. 42. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС при лечении АРА II или АРА II и статином.

КДД в группе ШБ₁ не снижался, тогда как в группе ШБ₂ снизился на 5% от исходного, однако статистически незначимо по сравнению с группой ША₁. МСс/КСОИ в большей степени снизился в группе ШБ₂ (на 3% в группе ШБ₁, на 6% в группе ШБ₂, $p=0,04$) (рис.42), показатели ФВ/МС в большей степени повысились в группе ШБ₂ (ФВ/МСс повысился на 2,5% в группе ШБ₁, на 5% в группе ШБ₂, $p=0,02$; ФВ/МСд повысился на 2% в группе ШБ₁, на 5,5% в группе ШБ₂, $p=0,03$) (табл. 59).

Таким образом, у пациентов группы комбинированного лечения иАПФ и статинов было выявлено статистически значимое уменьшение КДД по отношению к пациентам, принимавшим только иАПФ и соблюдавшим диету, тогда как в группе АРА II и статинов данные изменения оказались статистически незанчимыми. Это свидетельствует о более значимом влиянии первой комбинации на маркеры дезадаптивного ремоделирования (рис. 43).

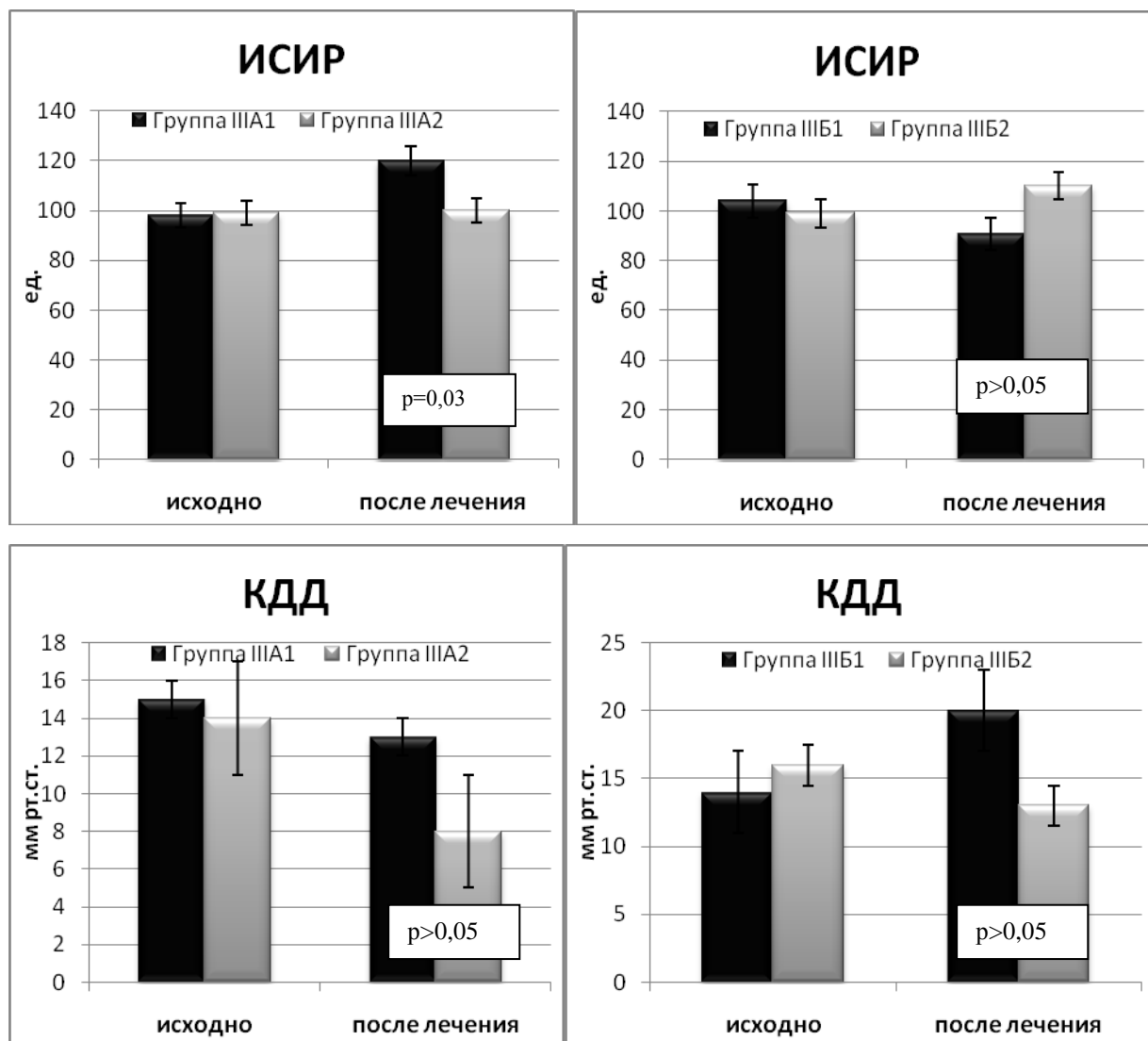


Рис. 43. Динамика КДД и ИСИР у пациентов с АГ и ИБС при лечении иАПФ и АРА II в монотерапии и в комбинации со статином.

При анализе вариантов распределения типов РС выявлено, что в отличие от группы ШБ₁, в группе ШБ₂ происходило увеличение доли лиц с 1 типом РС (на 7,47% в группе ШБ₁, p=0,85, на 4% в группе ШБ₂, p=0,01; p=0,02 по отношению к группе ШБ₁). Уменьшение же доли лиц со 2 и 3 типом РС по

отношению к группе ШБ₁ было статистически незначимым ($p=0,18$ для 2 типа РС и $p=0,09$ для 3 типа РС) (рис. 44).

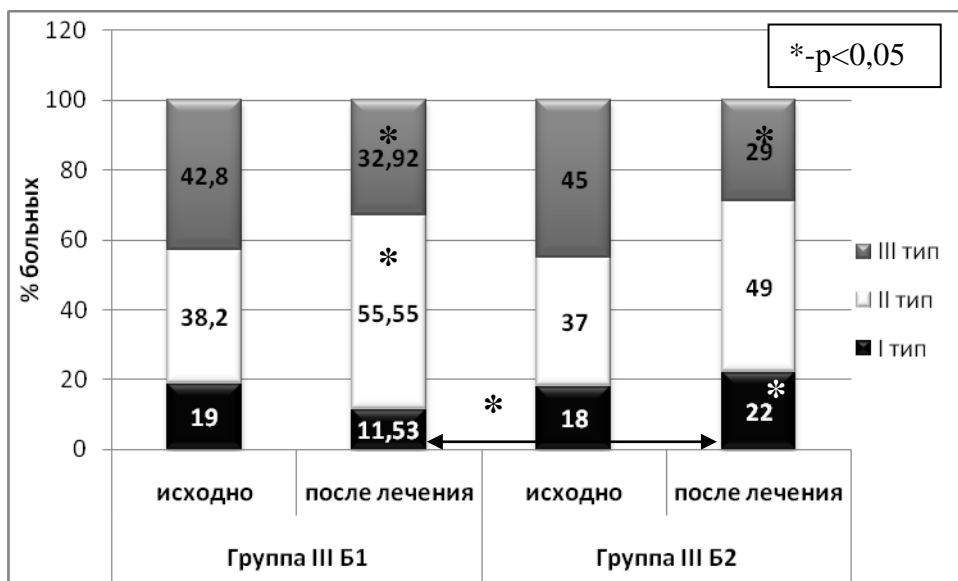


Рис. 44. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов АГ и ИБС при лечении АРАП или АРАП и статином (группы ШБ₁ и ШБ₂)

При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином обнаружено, что при ИБС в сочетании с АГ комбинация иАПФ со статином вызывала статистически значимо большее снижение ММЛЖ/ППТ ($p=0,03$) и уменьшение индекса сферичности в систолу ($p=0,04$) (рис. 45).

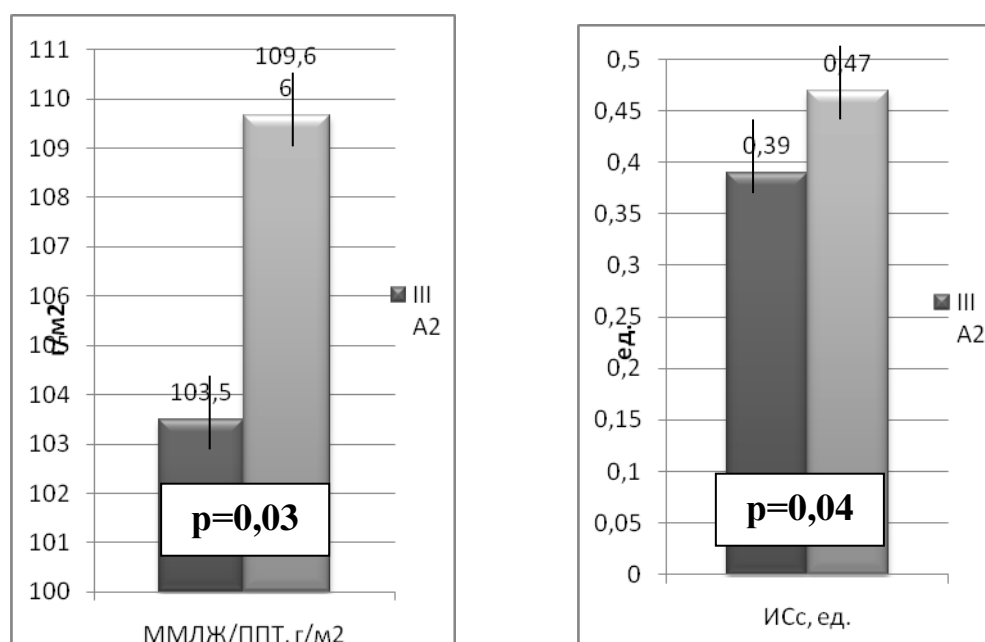


Рис.45. Сравнение влияния комбинированной терапии в группах ША₂ и ШБ₂ на параметры ремоделирования ЛЖ.

В группе IIIA₂ при лечении иАПФ в сочетании со статином статистически значимо большим оказался прирост доли лиц с компенсированным типом РС (на 30% в группе лечения иАПФ и статином, на 4% в группе лечения АРА II и статином, $p=0,01$) и уменьшение доли лиц со 2 типом РС (в группе IIIA₂ на 1%, в группе IIIB₂ на 12%, $p=0,04$) и 3 типами РС (в группе IIIA₂ на 29%, в группе IIIB₂ на 16%, $p=0,02$) (рис. 46).

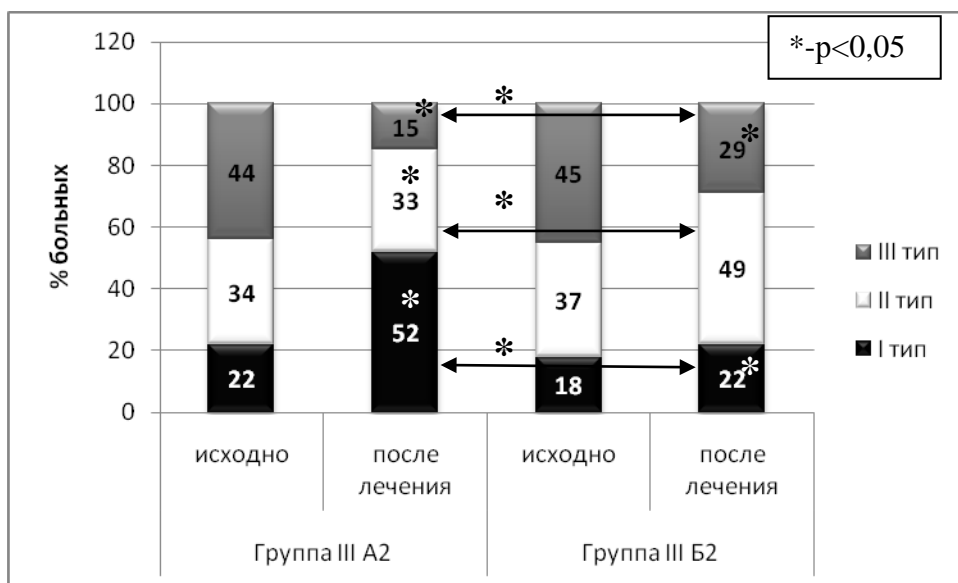


Рис.46. Сравнение вариантов ремоделирования сердца в группах IIIA₂ (лечение иАПФ и статином) и IIIB₂ (лечение АРА II и статином).

Полученные нами данные соотносятся с результатами ряда плацебо-контролируемых исследований. Так, некоторые плейотропные свойства статинов могут быть рассмотрены как следствие уменьшения выраженности отрицательных эффектов ангиотензина II, что было показано вначале на животной модели [245], а затем на популяции больных в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [289]. В нём была продемонстрирована способность симвастатина потенцировать антигипертензивный эффект ингибитора АПФ рамиприла при полном отсутствии влияния на уровень артериального давления в монотерапии. В другом исследовании комбинированная терапия симвастатином и лозартаном

намного лучше восстанавливала нарушенную эндотелиальную функцию и обладала более выраженным противовоспалительным потенциалом, чем терапия каждым из этих препаратов в отдельности [93].

АГ и ИБС – заболевания с одинаковыми факторами риска, сходными механизмами развития и прогрессирования, негативно влияющие на общий сердечно–сосудистый риск больного. Формирование представления об АГ и ИБС в рамках единого сердечно–сосудистого континуума наглядно демонстрирует, что целью лечения должны быть не отдельные заболевания, а больной в целом.

То есть при наличии гипертрофии левого желудочка и сферификации его полости предпочтение может быть отдано комбинации иАПФ и статина, у пациентов без ГЛЖ предпочтение можно отдать комбинации АРА II со статином.

4.2.4. Исследование вклада статинов в процессы ремоделирования ЛЖ у больных АГ с ИБС и ХСН

Данные по эффективности и безопасности статинов при хронической сердечной недостаточности противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [122,268]. Усугубляется это и тем, что в ряде исследований отмечено, что у больных ХСН, в отличие от ИБС, высокий уровень холестерина ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [282].

Предполагается, что частичное нивелирование негативных эффектов ангиотензина II при приеме статинов может лежать в основе эффективности этих препаратов при хронической сердечной недостаточности [264].

В данном разделе изучено влияние статинов на структурно-функциональную перестройку сердца у пациентов с ХСН. Проводилось открытое двойное проспективное сравнительное исследование групп IVA₁ и IVA₂; IVB₁ и IVB₂ (больные АГ с ИБС и ХСН, получающие иАПФ и АРА II, соответственно, на фоне диетотерапии и в сочетании со статинами). Затем путем открытого сравнительного проспективного исследования были изучены эффекты комбинации и АПФ со статинами и АРА со статинами (сравнение групп IVA₂ и IVB₂).

Подгруппы IVA₂ и IVB₂ были сопоставимы по возрасту, уровню САД и ДАД и не имели различий в структурно-функциональных характеристиках ЛЖ сердца до лечения (табл. 60).

**Клинико-демографические показатели у пациентов с АГ и ИБС с ХСН
в группах IVA_{1,2} и IVБ_{1,2}**

	Группа IVA ₁ исходно n=22	Группа IVA ₂ исходно n=28	Группа IVБ ₁ исходно n=26	Группа IVБ ₂ исходно n=33	p Крускаль- Уоллис, χ^2
Возраст	61,42±10,3	60,21±7,24	60,2±9,32	61,08±7,21	0,24
Мужчины/женщины	10/12	12/16	11/15	14/19	0,38
САД, мм рт.ст.	137,2±8,24	139,62±9,17	139,55±8,22	137,27±8,22	0,22
ДАД, мм рт.ст.	95,25±7,74	92,37±8,07	94,6±7,35	91,01±6,25	0,97
ЧСС, уд в мин	76,44±12,87	75,55±9,69	72,26±10,42	73,39±12,21	0,34

Во всех случаях удерживались целевые значения общей гемодинамики и липидного обмена. Антигипертензивный эффект в группах IVA₁ и IVA₂ оказался сравним (табл. 61).

И в группе A₁, и в группе A₂ после терапии выявлено снижение ММЛЖ/ППТ (p=0,04 в группе A₁ по отношению к исходному состоянию группы до лечения, p=0,03 в группе A₂), МСс (p=0,04 в группе A₁ по отношению к исходному состоянию группы до лечения, p=0,03 в группе A₂), КДД (p=0,03 в группе A₁ по отношению к исходному состоянию группы до лечения, p=0,02 в группе A₂), увеличение ИСИР (p=0,01 в группе A₁ по отношению к исходному состоянию группы до лечения, p=0,03 в группе A₂) (рис. 47).

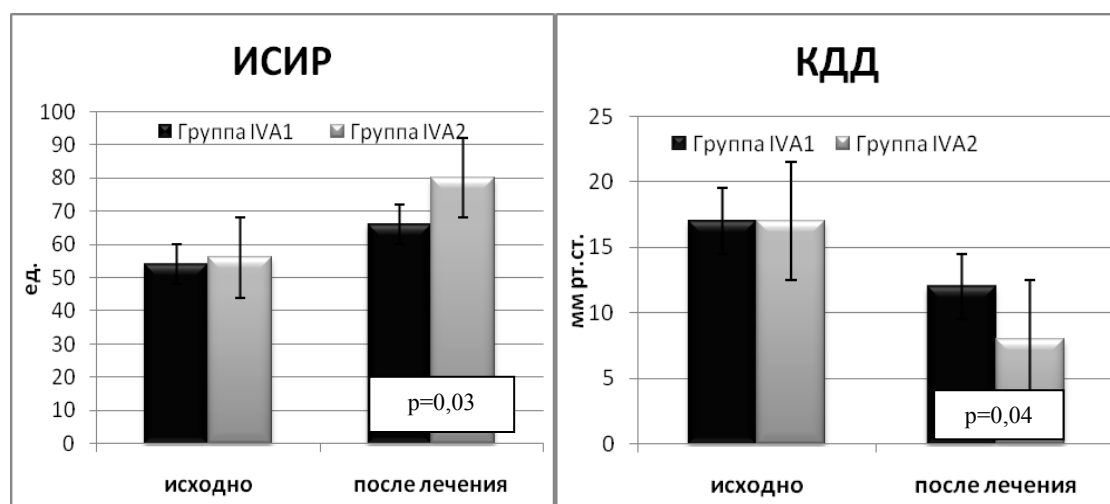


Рис. 47. Динамика КДД и ИСИР у пациентов с АГ и ИБС с ХСН при лечении иАПФ в сочетании с диетотерапией и иАПФ в комбинации со статином.

**Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов
групп IVA₁ и IVA₂
(АГ с ИБС и ХСН, получающих иАПФ, на фоне диетотерапии и
лечения статинами)**

	Группа IVA ₁ исходно n=22	Группа IVA ₁ после лечения n=22	Группа IVA ₂ исходно n=28	Группа IVA ₂ после лечения n=28	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	137,2±8,24	124,72±7,22	139,62±9,17	100,24±10,66	p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	95,25±7,74	74,21±6,55	92,37±8,07	70,24±9,54	p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	7,4±0,33	5,11±0,13	6,46±0,31	4,17±0,11	p1-2=0,03 p3-4=0,02 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,02±0,13	2,09±0,06	4,64±0,63	2,06±0,16	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,91±0,19	1,21±0,19	0,94±0,24	1,32±0,13	p1-2=0,03 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ТГ, моль/л	2,21±0,14	1,19±0,14	2,24±0,12	1,37±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ЛПТ, г/м ²	168,13 (139,79; 201,6)	151,32 (144,78; 160,87)	161,32 (144,78; 179,87)	148,89 (137,5; 153,98)	p1-2=0,04 p3-4=0,03
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	86,67 (69,36; 96,79)	83,47 (72,94; 87,71)	83,47 (72,94; 87,71)	87,19 (80,68; 100,92)	p1-4>0,05
ИСс, ед.	0,64 (0,58; 0,81)	0,59 (0,59; 0,69)	0,61 (0,59; 0,79)	0,61 (0,59; 0,79)	p1-4>0,05
ИСд, ед.	0,71 (0,65; 0,87)	0,77 (0,65; 0,83)	0,77 (0,65; 0,83)	0,8 (0,71; 0,93)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	191,48 (169,35; 235,32)	146,59 (133,55; 171,52)	186,59 (133,55; 171,52)	149,45 (137,89; 171,52)	p1-2=0,04 p3-4=0,03
МСд, дин/см ²	143,66 (136,17; 182,43)	158,42 (139,44; 175,66)	148,42 (139,44; 175,66)	169,25 (132,56; 187,08)	p1-4>0,05
КДД, мм рт.ст.	16,54 (13,01; 20,4)	12,35 (9,78; 19,14)	17,25 (9,78; 20,46)	8,76 (6,78; 15,34)	p1-2=0,03 p2-4=0,02 p2-4=0,04
КДНС, дин/см ²	21,51 (16,26; 34,42)	21,67 (16,14; 22,98)	28,67 (16,14; 32,98)	17,87 (15,57; 20,84)	p1-4>0,05
ИСИР, ед.	53,91 (33,81; 76)	66 (59,73; 89,06)	56 (59,73; 69,06)	79,94 (51,85; 100,13)	p1-2=0,01 p3-4=0,03 p2-4=0,03
ИДИР, ед.	286,06 (221,29; 392)	298,39 (264,53; 489,41)	298,39 (264,53; 489,41)	281,46 (260,4; 474,86)	p1-4>0,05
ОТС, ед.	0,38 (0,31; 0,4)	0,33 (0,3; 0,41)	0,38 (0,3; 0,45)	0,34 (0,29; 0,39)	p1-4>0,05
КДОИ, мл/м ²	77,1 (62,09; 108,46)	101,32 (90,04; 119,7)	101,32 (90,04; 119,7)	106,35 (80,71; 121,7)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	52,24 (42,82; 71,66)	46,39 (40,8; 53,18)	46,39 (40,8; 53,18)	43,68 (37,55; 52,96)	p1-4>0,05
УОИ, мл/м ²	21,2 (19,53; 33,27)	28,21 (26,23; 29,61)	28,21 (26,23; 29,61)	27,46 (26,47; 29,69)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	3,76 (2,96; 4,07)	3,26 (2,89; 4,2)	3,26 (2,89; 4,2)	3,51 (2,8; 4,27)	p1-4>0,05
МСд/КДОИ, ед.	2,06 (1,68; 2,31)	1,59 (1,45; 1,98)	1,59 (1,45; 1,98)	1,55 (1,43; 1,93)	p1-4>0,05
ФВ/МСс, ед.	0,21 (0,11; 0,38)	0,34 (0,27; 0,35)	0,24 (0,27; 0,35)	0,37 (0,25; 0,35)	p1-2=0,01 p3-4=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,19 (0,17; 0,41)	0,29 (0,26; 0,35)	0,29 (0,26; 0,35)	0,31 (0,24; 0,47)	p1-2=0,02 p3-4=0,02

Данные изменения сопровождались нормализацией структурно-функциональных взаимоотношений в сердце: увеличением ФВ/МСс (p=0,01 в группе A₁ по отношению к исходному состоянию группы до лечения, p=0,04

при сравнении с исходным состоянием группы A_2 до лечения) и ФВ/МСд ($p=0,02$ в группе A_1 по отношению к исходному состоянию группы до лечения, $p=0,02$ при сравнении с исходным состоянием группы A_2 до лечения) (табл. 61).

При анализе распределения типов РС выявлено, что ни в группе IVA_1 , ни в группе IVA_2 исходно пациентов с 1 типом РС не было, в результате лечения в группе IVA_2 (лечение иАПФ и статином) выявлялось 2% пациентов с 1 типом РС ($p=0,08$). В обеих группах произошло статистически значимое уменьшение количества лиц с 3 типом РС (на 83% в группе IVA_1 , и на 90% в группе IVA_2 , $p<0,001$ в обоих случаях), причем лиц с 3 типом РС оказалось меньше в группе IVA_2 ($p=0,04$) и прироста количества больных со 2 типом ремоделирования ЛЖ (на 83% в группе лечения иАПФ и диетотерапией, на 89% в группе лечения иАПФ и статином, $p<0,001$ в обоих случаях) (рис. 48).

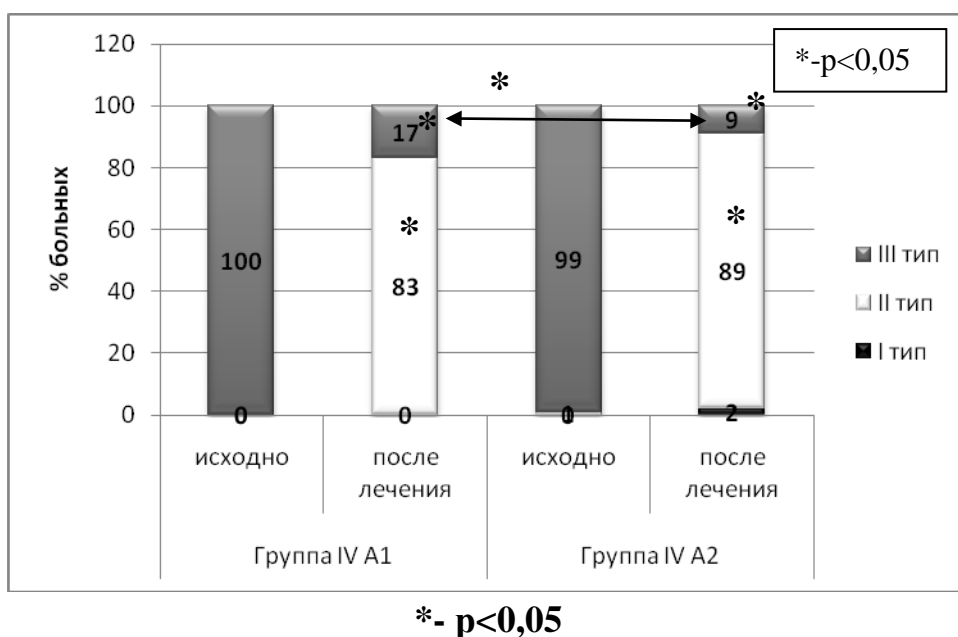


Рис.48. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов групп IVA_1 и IVA_2

Антигипертензивный эффект в группах IVB_1 и IVB_2 оказался сравним (табл. 62).

В обеих группах лечения через 6 мес терапии было выявлено снижение МСс ($p=0,04$ в группе B_1 по отношению к исходному состоянию группы до

лечения, $p=0,01$ в группе B_2 по отношению к исходному состоянию группы до лечения), ИСИР ($p=0,02$ в группе B_1 по отношению к исходному состоянию группы до лечения, $p=0,01$ в группе B_2 по отношению к исходному состоянию группы до лечения) (рис.49) и увеличение показателей ФВ/МСс ($p=0,01$ в группе B_1 по отношению к исходному состоянию группы до лечения, $p=0,04$ при сравнении с исходным состоянием группы B_2 до лечения) и ФВ/МСд ($p=0,02$ в группе B_1 по отношению к исходному состоянию группы до лечения, $p=0,02$ при сравнении с исходным состоянием группы B_2 до лечения) (табл. 62).

В группе B_2 отмечено также статистически значимое снижение ОТС ($p=0,02$ по отношению к исходному состоянию группы до лечения). Синергизм действия статинов и АРА II проявился в том, что снижение МСс произошло в большей степени в группе B_2 (на 16% в группе B_1 , на 26% в группе B_2 , $p=0,02$ по отношению к группе IVБ₁). Увеличение ИСИР также в большей степени отмечено в группе B_2 (на 6% в группе B_1 , на 23% в группе B_2 , $p=0,04$) (табл. 62).

Таким образом, в группе комбинированного лечения иАПФ или АРА II в сочетании со статином произошло статистически значимое снижение КДД.

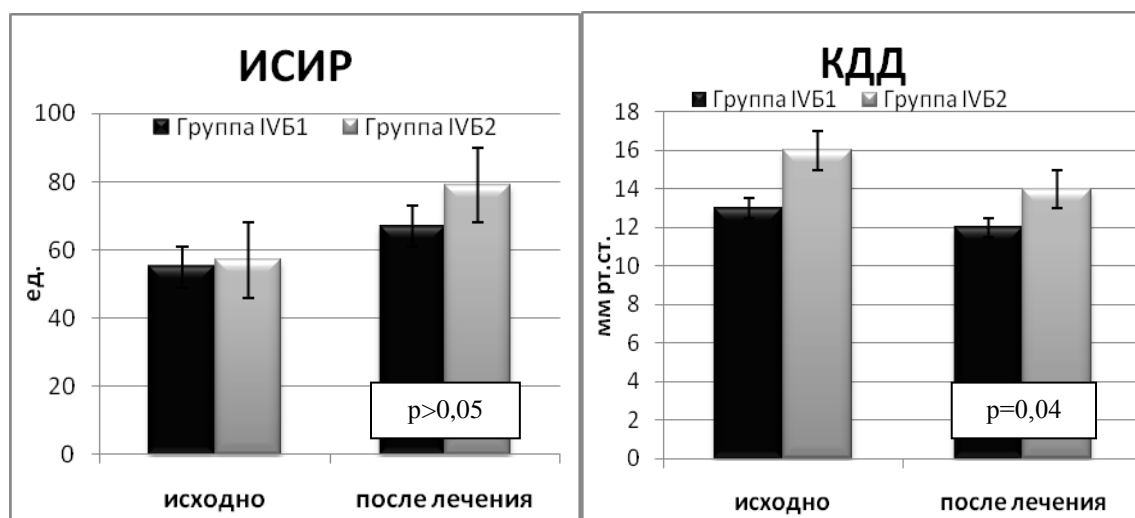


Рис. 49. Динамика КДД и ИСИР у пациентов с АГ и ИБС с ХСН при лечении АРА II в сочетании с диетотерапией и в комбинации со статином.

**Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов
групп IVБ₁ и IVБ₂
(АГ с ИБС и ХСН, получающих АРА II, на фоне диетотерапии и
лечения статинами)**

	Группа IVБ ₁ исходно n=26	Группа IVБ ₁ после n=26	Группа IVБ ₂ исходно n=33	Группа IVБ ₂ после лечения n=33	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт.ст.	139,55±8,22	122,57±8,31	137,27±8,22	106,26±11,32	p1-4>0,05
ДАД, мм рт.ст.	94,6±7,35	70,81±7,64	91,01±6,25	77,09±9,98	p1-4>0,05
ОХС, ммоль/л	6,04±0,33	5,01±0,44	6,18±0,26	4,07±0,43	p1-2=0,03 p3-4=0,02 p1-4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,21	2,19±0,41	4,21±0,14	2,36±0,26	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,17	1,01±0,09	0,87±0,17	1 ±0,12	p1-2=0,03 p3-4=0,01 p1-4>0,05
ТГ, моль/л	2,21±0,14	1,19±0,14	2,24±0,12	1,37±0,01	p1-4>0,05
ММЛЖ/ЛПТ, г/м ²	165,03 (131,41; 192,69)	169,55 (141,47; 193,16)	165,03 (128,63; 196,32)	149,71 (134,24; 167,92)	p1-4>0,05
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	79,32 (59,76; 94,77)	78,26 (66,46; 84,36)	80,7 (59,07; 99,15)	75,86 (66,46; 83,17)	p1-4>0,05
ИСс, ед.	0,67 (0,57; 0,79)	0,69 (0,59; 0,71)	0,68 (0,58; 0,76)	0,61 (0,58; 0,7)	p1-4>0,05
ИСд, ед.	0,73 (0,68; 0,82)	0,79 (0,69; 0,92)	0,70 (0,69; 0,79)	0,76 (0,68; 0,88)	p1-4>0,05
МСс, дин/см ²	189,17 (146,81; 225)	152,23 (143,12; 168,02)	177,32 (146,81; 205)	122,45 (115,89; 151,52)	p1-2=0,04 p3-4=0,01 p2-4=0,02
МСд, дин/см ²	155,71 (135,51; 181,27)	168,55 (155,74; 206,15)	159,73 (134,64; 181,27)	161,22 (151,69; 173,54)	p1-4>0,05
КДД, мм рт.ст.	13,01 (10,38; 17,51)	12,22 (9,08; 16,51)	15,91 (10,38; 21,72)	13,88 (9,74; 16,65)	p1-4>0,05
КДНС, дин/см ²	16,71 (12,84; 24,44)	19,71 (12,84; 28,44)	18,27 (13,92; 24,45)	21,43 (14,86; 25,3)	p1-4>0,05
ИСИР, ед.	51,45 (47,25; 73,42)	67,31 (64,04; 70,54)	55,9 (52; 77,85)	78,46 (65,17; 72,59)	p1-2=0,02 p3-4=0,01 p2-4=0,04
ИДИР, ед.	323,25 (242,36; 394,18)	300,69 (264,67; 424,45)	323,25 (269,23; 413,51)	264,67 (220,55; 302,25)	p1-4>0,05
ОТС, ед.	0,37 (0,32; 0,42)	0,31 (0,29; 0,34)	0,43 (0,3; 0,43)	0,32 (0,26; 0,37)	p3-4=0,02
КДОИ, мл/м ²	87,13 (65,87; 102,34)	105,92 (92,12; 119,23)	78,02 (61,67; 93,76)	96,96 (72,79; 108,34)	p1-4>0,05
КСОИ, мл/м ²	47,01 (36,89; 66,17)	52,79 (40,95; 58,73)	43,44 (36,12; 66,1)	42,72 (39,42; 54,61)	p1-4>0,05
УОИ, мл/м ²	32,75 (21,94; 45,46)	29,38 (26,77; 35,32)	30,25 (22,77; 43,96)	29,22 (26,34; 38,35)	p1-4>0,05
МСс/КСОИ, ед.	3,66 (2,7; 5,02)	2,94 (2,64; 4,07)	3,89 (3,11; 5,07)	3,09 (2,61; 3,7)	p1-4>0,05
МСд/КДОИ, ед.	1,87 (1,43; 2,34)	1,75 (1,52; 1,98)	2 (1,54; 2,45)	1,82 (1,58; 2,08)	p1-4>0,05
ФВ/МСс, ед.	0,22 (0,18; 0,38)	0,34 (0,31; 0,39)	0,27 (0,2; 0,36)	0,39 (0,36; 0,41)	p1-2=0,01 p3-4=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,27 (0,22; 0,45)	0,31 (0,24; 0,45)	0,32 (0,23; 0,4)	0,41 (0,29; 0,52)	p1-2=0,02 p3-4=0,02

При анализе распределения вариантов РС было выявлено, что пациентов с 1 типом РС не обнаружено после лечения в обеих группах (ни в группе АРА II и диетотерапии, ни в группе АРА II в сочетании с лечением статинами). Прирост доли лиц со 2 типом РС (на 20% в группе IVБ₁ и на 17,6% в группе IVБ₂, $p=0,03$ в обоих случаях) и 3 типом РС (на 20% в группе IVБ₁, 17,6% в группе IVБ₂, $p=0,04$ в обоих случаях) статистически значимо не различался в группах лечения АРАII и диетотерапии и АРА II в комбинации со статином (на $p>0,05$ в обоих случаях) (рис.50).

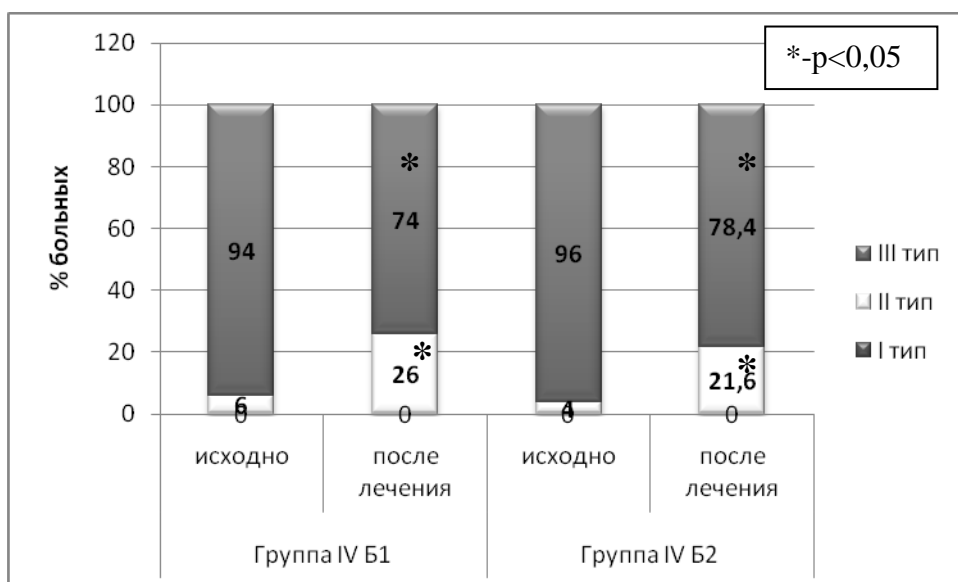


Рис. 50. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с АГ и ИБС с ХСН в группах IVБ₁ (АРА II и диетотерапия) и IVБ₂ (АРА II и статин).

Таким образом, в обоих случаях комбинированного лечения блокаторами РААС и статинами показано независимое влияние гиполипидемических средств на ремоделирование сердца и синергизм эффектов с блокаторами РААС (в виде снижения миокардиального стресса, показателей стресс-объем, массы миокарда ЛЖ и увеличения показателей ФВ/МС). Полученные нами данные об улучшении систолической функции ЛЖ (в виде снижения миокардиального стресса и прироста ИСИР) согласуются с результатами иных исследований.

В открытом проспективном 12-недельном исследовании флувастатина у 40 пациентов с ХСН (20 с ИБС и 20 с ДКМП) было отмечено значительное улучшение клинического состояния и уменьшение среднего ФК ХСН (с $2,25 \pm 0,5$ до $1,8 \pm 0,6$, $p=0,003$ в группе ИБС и с $2,05 \pm 0,4$ до $1,65 \pm 0,6$, $p=0,005$ в группе ДКМП) [264]. Клиническое улучшение сопровождалось ростом ФВ ЛЖ (с $29 \pm 4\%$ до $31 \pm 5\%$, $p=0,001$ в группе ИБС и с $30 \pm 5\%$ до $33 \pm 5\%$, $p=0,01$ в группе ДКМП). Эти данные согласуются с результатами нашего исследования об улучшении систолической функции ЛЖ (в виде снижения миокардиального стресса и прироста ИСИР).

Таким образом, статины оказывают при АГ с ИБС и дебютом ХСН кардиопротективное действие, снижая количество больных с неэффективным ремоделированием ЛЖ, способствуя снижению конечно-диастолического давления и приросту ИСИР, т.е. улучшая как систолическую, так и диастолическую функцию ЛЖ.

Выбор ингибиторов РААС при лечении больных с ХСН обусловлен не только и не столько их непосредственным антигипертензивным и кардиоремоделирующим эффектом, но и характером лекарственного взаимодействия с сопутствующей терапией. В главе 5.5. было показано, что у больных с ХСН при лечении иАПФ при сравнимом влиянии на систолическую функцию ЛЖ АРА II оказывали более выраженное влияние на улучшение характера ремоделирования ЛЖ.

Для оценки возможности кардиопротективного эффекта комбинаций блокаторов РААС и статинов сравнивались результаты обследования групп IVA₂ и IVБ₂.

Выявлено, что комбинация АРА II со статином вызывала большее снижение МСс ($p=0,03$), чем лечение иАПФ и статином (рис. 51).

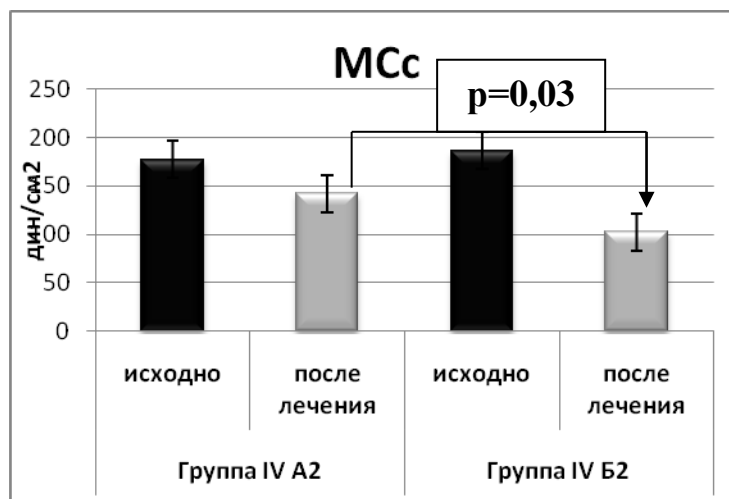
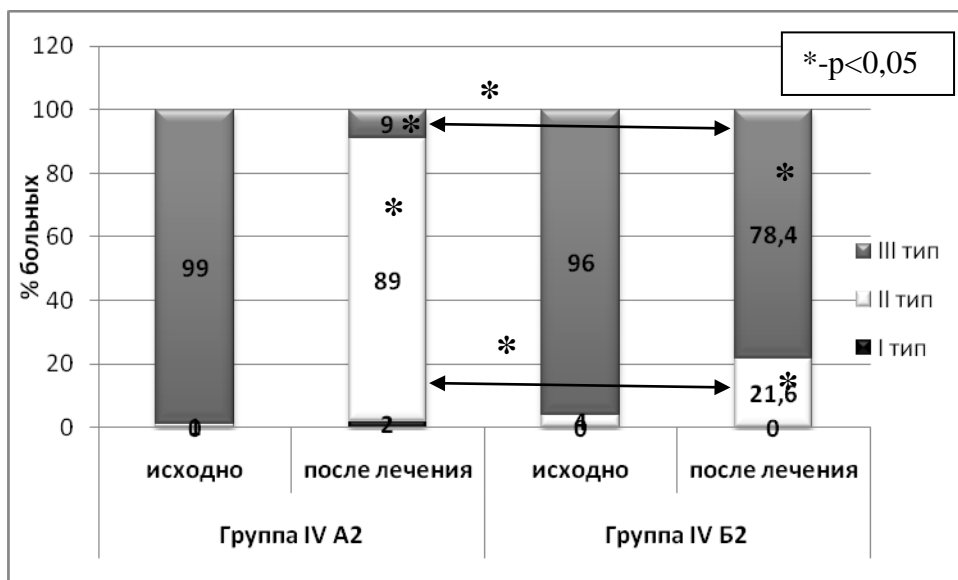


Рис. 51. Сравнение влияния комбинированной терапии в группах IV A₂ и IV B₂ на снижение миокардиального стресса

Комбинация же иАПФ и статина более эффективно повлияла на жесткость ЛЖ: так, снижение КДД было отмечено только в группах A₁ и A₂, причем в группе комбинированного лечения со статином на 4% больше ($p=0,04$ при сравнении с группой A₁). В группе же B₁₋₂ статистически значимого снижения КДД не выявлено ($p=0,02$ при сравнении с группой A₂).

В результате лечения в группах IV A₂ (лечение иАПФ и статином) и IV B₂ (лечение АРА II и статином) произошло перераспределение типов РС: так, в группе IV A₂ пациентов со 2 типом РС оказалось значимо больше (их доля увеличилась в группе иАПФ и статин на 88%, в группе АРА II и статин на 18%, $p=0,01$), но уменьшение пациентов с 3 типом РС было статистически значимо больше в группе IV A₂ (их доля уменьшилась на 90% в группе иАПФ и статин и на 17,6% в группе АРА II и статин, $p=0,01$) (рис. 52).



* $p < 0,05$

Рис. 52. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с АГ и ИБС с ХСН (группы IV A₂ и IV B₂) в результате лечения

1. Таким образом, комбинация иАПФ со статинами имеет более значимый кардиопротективный эффект у больных с АГ и ИБС, осложненной формированием ХСН в сравнении с комбинацией АРАП и статинов. В результате данного варианта лечения обнаруживается большее количество лиц с адаптивным типом ремоделирования ЛЖ. В свою очередь, комбинация АРАП и статина способствует более значимому снижению миокардиального стресса у больных АГ и ИБС с начальными проявлениями ХСН, а комбинация с иАПФ более значимо влияет на жесткость ЛЖ (более значимое снижение КДД, $p=0,02$ при сравнении с группой B₂).

ВЫВОДЫ

1. Определена цепь патогенетических событий структурно-функциональной перестройке ЛЖ при АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума под воздействием различных факторов риска. Ремоделирование сердца имеет определенную закономерность событий при АГ: при изолированной АГ - повышение миокардиального стресса ($p < 0,001$); при АГ с одним фактором риска (дислипидемией) – увеличение жесткости миокарда (увеличение КДД ($p = 0,02$) и КДНС ($p = 0,04$); при АГ в сочетании с множественными факторами риска (дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение) – включение «объем-ассоциированных» механизмов компенсации (увеличение МСс/КСОИ, $p < 0,001$); при АГ с ИБС - сферификация и повышение ИДИР ($p = 0,001$); при АГ с ИБС и ХСН – декомпенсация: снижение ФВ ($p < 0,001$), ИСИР ($p < 0,001$) и диастолическая дисфункция ЛЖ на фоне вовлечения всех механизмов компенсации.

2. АГ и каждый из факторов риска имеет самостоятельное значение для структурно-функциональной перестройки ЛЖ на различных этапах гипертонического каскада сердечно-сосудистого континуума: наличие дислипидемии способствует нарастанию сферичности ЛЖ ($R^2 = 0,16$; $\beta = 0,64$; $p = 0,03$) и увеличению симпатовагального индекса LF/HF ($R^2 = 0,12$; $\beta = 0,37$; $p = 0,01$); повышение гликемии натощак независимым предиктором повышения систолического миокардиального стресса ($R^2 = 0,23$; $\beta = 0,38$; $p < 0,001$), увеличение ИМТ способствует увеличению ММЛЖ ($R^2 = 0,4$; $\beta = 0,53$; $p < 0,001$). Снижение общей ВРС и преобладание активности СНС являются факторами «риска» дебюта дезадаптивного ремоделирования сердца. Сочетанное воздействие факторов риска способствует дезадаптивному ремоделированию ЛЖ сердца.

3. Для диагностики структурно-функциональной перестройки ЛЖ предложена модель, классифицирующая ремоделирование ЛЖ на 3 варианта: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивное ремоделирование, 3 тип – дезадаптивное ремоделирование. Из параметров, характеризующих

диастолическую функцию ЛЖ, наиболее высокую чувствительность, специфичность, прогностическую ценность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума имеет КДД, а из параметров систолической функции - ИСИР. С использованием данной модели сформулирован диагностический алгоритм для наиболее раннего выявления дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных АГ.

4. Обоснована тактика назначения блокаторов РААС больным с АГ результатами исследования влияния АРА II и иАПФ на ремоделирование ЛЖ. Выявлено, что выраженность их кардиопротективного эффекта варьирует при АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. На более ранних этапах ССК более эффективны АРА II (в группе больных изолированной АГ при лечении АРА II прирост доли лиц с 1 типом РС ЛЖ составил 26,65% и снижение количества больных с 3 типом на 9%, тогда как при лечении иАПФ прирост доли пациентов с 1 типом на 8% ($p < 0,04$) и снижения количества лиц с 3 типом на 4% ($p = 0,03$ при сравнении групп IA₁ и IB₁). При лечении больных АГ с МФР эффекты обеих групп блокаторов РААС сравнимы, однако предпочтение иАПФ у данной категории больных можно отдать пациентам с гипертрофией ЛЖ и начальными проявлениями систолической дисфункции ЛЖ. На более поздних - на ремоделирование ЛЖ большее влияние оказывают иАПФ (в группе АГ с ИБС и ХСН при лечении иАПФ было отмечено более значительное уменьшение пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ (на 90 и 18% соответственно, при лечении иАПФ и АРА II, соответственно, для различия $p < 0,001$).

5. Тактика гиполипидемической терапии при АГ обусловлена полученными данными о влиянии статинов на ремоделирование ЛЖ при АГ от самых ранних до финальных этапов сердечно-сосудистого континуума. При лечении статинами на фоне терапии блокаторами РААС во всех исследованных группах выявлено перераспределение типов ремоделирования ЛЖ в пользу более благоприятных: при изолированной АГ выявлено увеличение доли лиц

с 1 типом РС (на 28% в сочетании с АРАП, $p < 0,001$; на 18% в сочетании с иАПФ, $p < 0,001$), при АГ и ИБС увеличение доли лиц с компенсированным вариантом РС (на 4% в сочетании с АРАП, $p = 0,01$; на 30% в сочетании с иАПФ, $p < 0,001$), при АГ и ИБС с ХСН уменьшение количества больных с дезадаптивным РС (на 18% в сочетании с АРАП, $p = 0,04$; на 90% в сочетании с иАПФ, $p < 0,001$). Блокаторы РААС и статины имеют синергизм в отношении кардиопротективного эффекта при АГ на всех изученных этапах сердечно-сосудистого континуума.

6. Обоснованы позиции комбинаций блокаторов РААС со статинами при АГ на этапах сердечно-сосудистого континуума выявленными особенностями их влияния на ремоделирование ЛЖ сердца на каждом из исследованных этапов. Значимое уменьшение доли лиц с дезадаптивным вариантом ремоделирования ЛЖ выявлено на всех этапах континуума при комбинации блокаторов РААС и статинов, однако на более ранних этапах этот эффект преобладает при сочетании статинов с АРАП (в группе изолированной АГ на 7% больше по сравнению с комбинацией иАПФ и статинов, $p = 0,03$), а на более поздних этапах с иАПФ (при АГ и ИБС лиц с адаптивным РС стало на 26% больше при сочетании статинов с иАПФ, чем при сочетании с АРАП, $p = 0,01$); при АГ и ИБС, ХСН – уменьшение числа лиц с дезадаптивным РС в комбинации с иАПФ на 72% больше по сравнению с комбинацией с АРАП, $p = 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследований в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена высокой смертностью населения в связи с ними во всем мире [13]. Согласно данным, полученным от общероссийской общественной организации "Лига здоровья нации", сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти населения экономически развитых стран мира, большинства стран с переходной экономикой и становятся проблемой для развивающихся стран [27]. Ежегодно в мире от ССЗ умирает около 17 млн. человек. В структуре смертности от ССЗ 85,5 % приходится на долю ИБС (46,8 %) и мозгового инсульта (38,7 %). Однако если в течение последних 20–30 лет в странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии отмечается постоянная тенденция к снижению смертности от ИБС и мозгового инсульта, то в России до 1994 г. (за исключением середины 80-х гг.) наблюдался рост показателей смертности. В России, по данным Госкомстата, в 2007 году от ССЗ погибли 1 млн. 232 тыс. 182 человека [4,27]. Динамика смертности в нашей стране имеет свои национальные особенности. Как было показано ранее, значительные колебания (рост и снижение) смертности, общей, от ССЗ и от внешних причин, наблюдались в периоды социально-экономических преобразований [56]. В 1985, начале 1990-х и после 1998 года и эти колебания в большей степени наблюдались в наиболее трудоспособном возрасте - 25-64 года [56]. Уже в этом возрасте ССЗ занимают первое место среди причин смертности населения: 36% мужчин и 41% женщин данного возраста умирают от этой патологии. В трудоспособном возрасте смерти от ИБС и мозгового инсульта составляют около 80% всех смертей от ССЗ как у мужчин, так и у женщин [27,63].

В последние годы много внимания в клиническом и прогностическом планах посвящается различным аспектам артериальной гипертензии (АГ), что

обусловлено как значительной распространенностью этой патологии в популяции, так и высокой частотой развития серьезных осложнений, приводящих к снижению качества жизни и инвалидизации лиц трудоспособного возраста [179]. Прогрессирование заболевания на этапах сердечно-сосудистого континуума в рамках гипертонического каскада ускоряет развитие осложнений, что требует пристального внимания к данной проблеме [276].

Вместе с тем, по-прежнему дискуссионный характер носят вопросы о патогенетических механизмах, лежащих в основе ремоделирования камер сердца при АГ. Актуальной проблемой кардиологии является также дифференцированный подход к выбору адекватных методов обследования пациентов с АГ, в том числе с использованием диагностически значимых маркеров повреждения миокарда, для своевременной диагностики снижения компенсаторных возможностей миокарда. Практически не изучены вопросы, касающиеся роли различных факторов риска и их сочетания, а также ассоциированных заболеваний в прогрессировании АГ и развитии различных осложнений, прежде всего ХСН [159].

Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациентов с ГБ, усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения с целью предупреждения развития осложнений, что представляется, несомненно, актуальным как для задач фундаментальной, так и практической кардиологии.

Развитие наиболее социально значимых ССЗ, в основе которых лежит прогрессирование атеросклероза с дальнейшим возникновением его осложнений, в последние 15 лет рассматривается с позиций «серечно-сосудистого континуума». Эта концепция, был впервые высказана V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. [276]. Серечно-сосудистый континуум рассматривается как цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой

системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [9,139,276].

Позднее был предложен «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума [54,276]. В связи с этим представляется особенно важным изучение механизмов прогрессирования поражения сердца на этапах гипертонического каскада ССК и возможности профилактики его развития.

Структурно-функциональная перестройка сердца лежит в основе патологических процессов на этапах сердечно-сосудистого континуума, и артериальная гипертензия, как важнейший из факторов риска, является основой для этой перестройки, или ремоделирования [9].

Ремоделирование сердца хорошо изучено на этапах развившихся структурных и функциональных изменений. Так, Конради А.О. и Грачев А.В. [34,46] показали, что для АГ характерно развитие ГЛЖ, ДДЛЖ, при ИБС Архипов М.А. продемонстрировал увеличение сферичности полости ЛЖ [5], при ХСН Беленков Ю.Н. и Мареев В.Ю. доказали наличие снижения ИСИР, ФВ [7,45].

Однако, не предложены методы, позволяющие диагностировать ремоделирование ЛЖ у больных с АГ в периоде его инициации на этапах континуума, когда ГЛЖ, ДДЛЖ, сферификация ЛЖ еще отсутствуют. В связи с этим ремоделирование ЛЖ на этапах гипертонического каскада может оставаться недиагностированным.

Именно АГ является основной из причин развития ИБС, ХСН, поэтому своевременное выявление ремоделирования сердца у больных АГ актуально с точки зрения ранней диагностики дебюта и выявления признаков прогрессирования патологического процесса [13].

В настоящей работе проведена попытка изучить и систематизировать эхокардиографические маркеры ремоделирования ЛЖ у больных АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума (изолированная АГ, АГ в сочетании с ДЛП, АГ в сочетании с множественными факторами риска, АГ в сочетании с ИБС и при АГ в сочетании с ИБС, осложненной дебютом ХСН) для выявления ранних маркеров ремоделирования сердца на указанных этапах [272,276]. В ней расширен перечень анализируемых параметров структурно-функциональной перестройки камер сердца, во взаимосвязи с показателями вегетативной регуляции сердечного ритма. Выявлены звенья патологической перестройки сердца, доказан вклад АГ и иных факторов риска в процесс ремоделирования левого желудочка.

Выявление наиболее чувствительных маркеров дезадаптивного ремоделирования позволило предложить модель ремоделирования ЛЖ.

Изучение особенностей и установление патогенетических механизмов, лежащих в основе структурно-функциональных изменений левых отделов сердца больных АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, позволило также обосновать возможности оптимизации проводимой антигипертензивной и гиполипидемической фармакотерапии.

Исследования возможных влияний лекарственных препаратов на развитие СС континуума, многочисленны [1,57,66]. Учитывая роль активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно–сосудистого континуума, основная масса работ посвящена изучению возможностей иАПФ на блокирование развития цепи событий на этапах СС континуума [276]. Многочисленные исследования показали, что иАПФ способны вызывать регресс ГЛЖ и этот эффект обусловлен не только снижением АД, но и собственно блокадой РААС [104,135,138,213]. Мета–анализы результатов клинических исследований, в которых изучались возможности различных классов антигипертензивных препаратов вызывать регресс ГЛЖ, также выявили преимущества иАПФ над другими препаратами [104,242]. АРА II

показали сравнимый эффект в отношении ГЛЖ и влиянии на ДДЛЖ [65,118]. Однако, во всех международных клинических [149,151] и частных исследованиях [103,118,146] включенные пациенты имели ГЛЖ и ДДЛЖ. Представляется важным исследовать возможности профилактики на более ранних этапах, используя лекарственные средства с максимально выраженным кардиопротективным эффектом. Возможно, для разных блокаторов РААС кардиопротективный эффект на различных этапах ССК будет различным.

Учитывая высокую частоту встречаемости и значимую роль дислипидемии на этапах ССК, изучались и влияния статинов на течение сердечно-сосудистых заболеваний. В основном все международные клинические исследования посвящены исследованию влияния статинов на первичные конечные точки и уровень липидов крови [193, 207,285]. Однако, неизученным остается вопрос возможности влияния статинов на ремоделирование ЛЖ в его дебюте, то есть возможности их кардиопротективного действия.

В связи с актуальностью изучения вопросов лечения СС заболеваний в настоящей работе исследованы возможности прикладного практического применения данных о ремоделировании ЛЖ сердца на этапах сердечно-сосудистого континуума для оптимизации выбора вариантов лечения больных и использования разработанной модели для оценки динамики структурно-функциональной перестройки сердца под влиянием медикаментозной терапии. Изучены различия в кардиопротективных эффектах блокаторов РААС и выраженности влияния статинов на ремоделирование сердца на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Полученные данные представляются весьма значимыми в связи с нерешенными вопросами выбора между иАПФ и АРА II при лечении различных категорий больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Затронуты также аспекты поиска оптимальных комбинаций лекарственных средств на основании знаний о характере их влияния на структурно-функциональную перестройку сердца.

Для достижения цели и решения поставленных задач в настоящей работе было обследовано 1543 пациентов, в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 948 человек, продолживших участие в исследовании.

После тщательного клинического обследования в соответствии с рекомендациями ВНОК [27,28,29,30,48], все исследуемые лица были разделены на группы в соответствии с этапами сердечно-сосудистого континуума:

- 1) пациенты с изолированной, эссенциальной, неосложненной иными факторами риска АГ, $n=188$; мужчин 96, женщин 92, средний возраст $45,4 \pm 10,8$ лет. Пациенты группы 1 имели АГ 1 степени, I стадии ВОЗ, среднесуточное АД у них составило $139,22 \pm 8,64 / 89,3 \pm 5,64$ мм рт.ст.
- 2) пациенты с АГ в сочетании с дислипидемией, как наиболее часто встречающимся в клинической практике фактором риска и наиболее значимым с патогенетической точки зрения для дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания и продвижения по цепочке сердечно-сосудистого континуума. Группа 2 была представлена 95 пациентами: 50 мужчин, 45 женщин, средний возраст $49,6 \pm 10,6$ лет. Пациенты группы 2 имели АГ 1 степени, I стадии ВОЗ, среднесуточное АД у них составило $137,46 \pm 9,29 / 88,34 \pm 4,9$ мм рт.ст. Дислипидемия устанавливалась на основании рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2009) [27]. ОХср составил $6,08 \pm 1,29$ ммоль/л, ЛПВП $0,98 \pm 0,16$ ммоль/л, ТГ $2,13 \pm 0,57$ ммоль/л, ЛПНП $4,14 \pm 1,13$ ммоль/л. Пациенты группы 2 имели дислипидемию II b типа по Фредриксону (1965г).
- 3) больные с множественными факторами риска, у которых АГ сочеталась с ожирением, дислипидемией и нарушениями

углеводного обмена (в виде нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе). Группа состояла из 375 пациентов с АГ 1 степени, I стадии ВОЗ и множественными факторами риска (АО, ДЛП, НУО) (179 мужчин, 196 женщины, средний возраст $53,29 \pm 7,82$ года), среднесуточное АД у них составило $145 \pm 6,25 / 87,48 \pm 4,46$ мм рт.ст. Пациенты группы 3 имели абдоминальное ожирение (ОТ $107,43 \pm 11,18$ см) и дислипидемию II b по Фредриксону (1965 г).

- 4) пациенты с АГ в сочетании с ИБС. Группа включала 183 пациентов с АГ 1 степени и ИБС (61 мужчина, 52 женщины, средний возраст $62,12 \pm 9,93$ года). Пациенты данной группы имели стенокардию напряжения I-II функционального класса по Канадской классификации (1976 г.), согласно критериям исключения пациенты с ОКС, ПИКС и реваскуляризацией коронарных сосудов, нарушениями сердечного ритма и проводимости в данную группу не включались. Среднесуточное АД у них составило $141,52 \pm 6,28 / 87,67 \pm 4,09$ мм рт.ст.
- 5) больные с АГ 1 степени и ИБС, осложненной дебютом ХСН. Группа состояла из 107 пациентов с начальными проявлениями ХСН I стадии по Василенко-Стражеско, НК I ф. класса по NYHA. Группа была представлена 50 мужчинами, 57 женщинами, средний возраст $59,4 \pm 8,31$ год, АД среднесуточное $142,19 \pm 7,11 / 78,48 \pm 4,48$ мм рт.ст., ФВ $52,91 \pm 6,85\%$ по Simpson. Диагноз ХСН устанавливался согласно Рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН от 2009 года, на основании наличия диастолической и (или) систолической дисфункции ЛЖ и снижения толерантности к физической нагрузке соответственно I функциональному классу по NYHA [44].

Дополнительно была обследована группа практически здоровых лиц (контрольная группа). Контрольную группу составили 106 здоровых лиц (56 мужчин, 50 женщин, возраст $50,16 \pm 8,6$ года) без АГ (АД ср $112,16 \pm 8,47/71,19 \pm 6,38$ мм рт. ст) и иных сердечно-сосудистых заболеваний.

Все группы были сопоставимы по возрасту, полу.

Кроме обычного клинического обследования всем больным было проведено УЗ исследование сердца по стандартному протоколу [241], а также расчет параметров ремоделирования ЛЖ. Проводилось исследование ВРС на основе суточных записей ЭКГ [32,171,209,229].

После проведенного исследования групп для выявления особенностей влияния блокаторов РААС на ремоделирование сердца и определения выраженности кардиопротективного эффекта на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума у больных АГ пациенты были рандомизированы методом конвертов на подгруппы лечения:

- Подгруппа А – лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).
- Подгруппа Б – лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Для выявления кардиопротективных эффектов статинов и рационального их сочетания с иАПФ и АРА II пациенты каждой из подгрупп были повторно рандомизированы методом конвертов для назначения статинов либо продолжения диетотерапии:

- Подгруппы
 - А₁ – диетотерапия на фоне лечения иАПФ
 - А₂ – диетотерапия на фоне лечения иАПФ + лечение статинами
- Подгруппы
 - Б₁ – диетотерапия на фоне лечения АРА II
 - Б₂ – диетотерапия на фоне лечения АРА II + лечение статинами

В случае применения иАПФ были использованы липофильные пролекарства группы карбоксиалкилдипептидов (периндоприл (Престариум, Сервье), рамиприл (Тритаце, Авентис) в дозе 5-10 мг в обоих случаях). (Атаканд, Астра Зенека) в дозе 8-16 мг, валсартан (Диован, Новартис) в дозе 80-160 мг) и бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан (Микардис, Борингер Ингельхайм) в дозе 80 мг). В случаях назначения статинов исследованы флувастатин (Лескол форте, Новартис) (в дозе 80 мг), аторвастатин (Липримар, Пфайзер) в дозе 20-40 мг, розувастатин (Крестор, Астра Зенека) в дозе 10-20 мг.

В исследованных группах были изучены ЭхоКГ параметры, характеризующие размеры полости ЛЖ (КДОИ, КСОИ), толщину стенок ЛЖ (ТМЖПд, ТЗСЛЖс,д, ИММЛЖ), параметры диастолической функции ЛЖ (IVRT, DecT, E/A), показатель систолической функции ЛЖ (ФВ, Simpson).

Группы 1-3 не имели значимых различий между собой ни в одной из указанных групп параметров.

Группа 4 (больные АГ и ИБС) наиболее значимо отличалась от групп 1, 2 (АГ, АГ с ДЛП) по параметрам, характеризующим толщину стенок ЛЖ и массу миокарда (ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ). Группа 4 отличалась от группы 1 по значению ФВ ($66,62 \pm 5,67\%$ в группе 4 против $69,13 \pm 4,43$ в группе 1, $p=0,04$). Однако, учитывая, что значение ФВ в группе 4 оставалось в пределах нормы, данное отличие нельзя считать клинически значимым.

Лишь в группе 5 при проведении стандартного ЭхоКГ обследования выявлялись значимые отличия от других групп по всем показателям: КДОИ, КСОИ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, IVRT, DecT, E/A, ФВ (p во всех случаях $<0,001$).

Таким образом, при стандартном ЭХОКГ обследовании пациентов выявить ремоделирование ЛЖ при переходе к следующему этапу сердечно-сосудистого континуума невозможно.

Для более детального исследования структурно-функциональных характеристик ЛЖ были рассчитаны маркеры ремоделирования сердца. Это

параметры, характеризующие структурно-геометрические свойства (индексы сферичности в систолу и диастолу - ИСс, ИСд), маркеры систолической функции ЛЖ (интегральный систолический индекс ремоделирования - ИСИР, систолический миокардиальный стресс - МСс, маркер вклада дилатации в систолическую функцию ЛЖ - МСс/КСОИ, маркер оптимальности нагрузки на стенку ЛЖ при формировании выброса - ФВ/МСс), маркеры диастолической функции ЛЖ (интегральный диастолический индекс ремоделирования - ИДИР, диастолический миокардиальный стресс - МСд, маркер соотношения нагрузки и объема ЛЖ в диастолу - МСд/КДОИ, конечно-диастолическое давление и напряжение - КДД, КДНС, маркер оптимальности нагрузки на стенку ЛЖ в диастолу при формировании выброса ФВ/МСд).

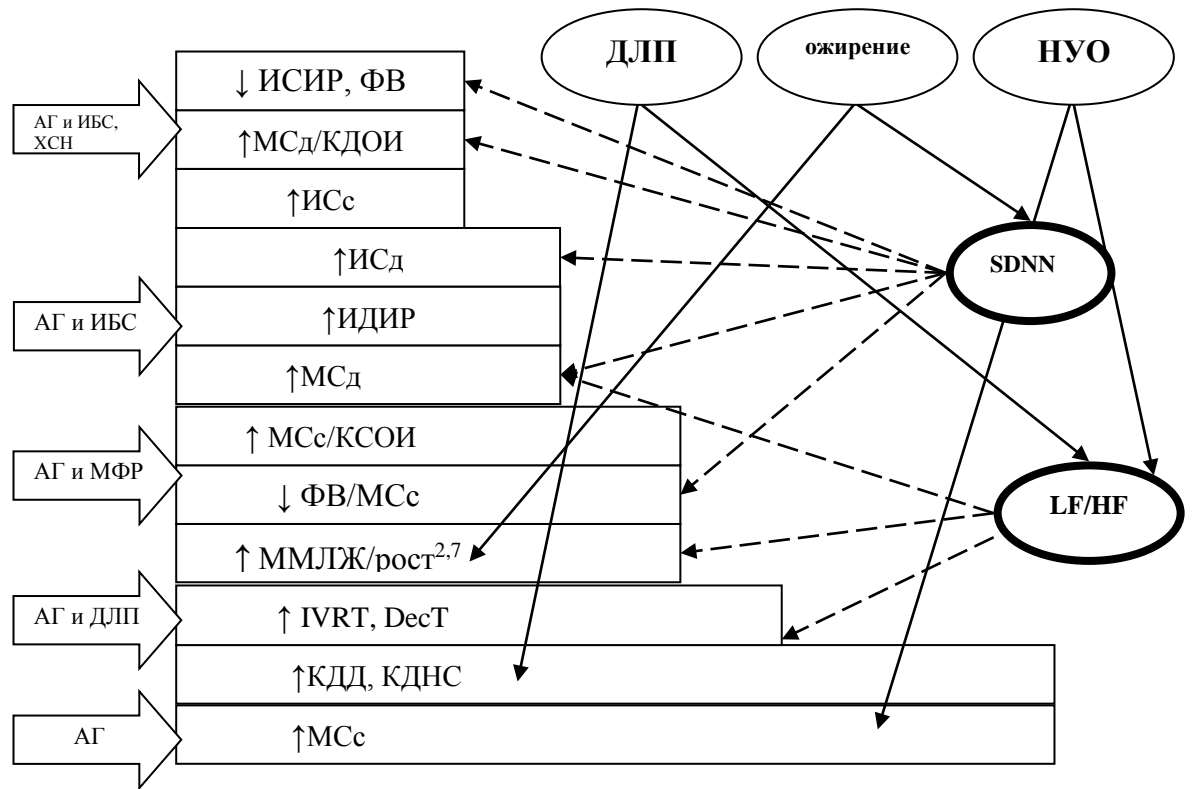
При обследовании контрольной группы получены количественные значения структурно-функциональных параметров. Затем указанные параметры маркеры ремоделирования были рассчитаны у пациентов исследованных групп больных АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума.

В группе 1 (АГ) выявлено повышение МСс, МСд, повышение КДД, КДНС, снижение ФВ/МСс. Взаимосвязь повышенного миокардиального систолического стресса со снижением общей мощности спектра и индекса симпато-вагального взаимодействия отражает роль повышения активности СНС в формировании ремоделирования сердца у больных с АГ. В группе 2 сочетанное влияние АГ и ДЛП на ремоделирование ЛЖ у больных характеризуется повышением КДД, КДНС, ИДИР, ухудшением диастолической функции ЛЖ, тенденцией к развитию ГЛЖ. В группе 2 атерогенные фракции липопротеидов имеют тесную корреляционную связь с предикторами прогрессирования ремоделирования ЛЖ: ОХ и ИСс ($R^2=0,16$; $\beta=0,64$; $p=0,03$), а неатерогенные (ЛПВП), напротив, отрицательную связь с ММЛЖ ($r=-0,35$, $p<0,001$). В группе 3 (АГ с множественными факторами риска) на фоне ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ/ $p^{2,7}$, $p<0,001$) и повышения МСс

($p < 0,001$) выявлено также снижение ФВ/МСс ($p = 0,01$) и ИСИР ($p = 0,02$) (маркеры снижения насосной функции ЛЖ с вовлечением «объемзависимых» механизмов ее компенсации). Уровень глюкозы в крови натощак тесно связан с индексами ремоделирования ЛЖ и ВРС, что подчеркивает негативную роль нарушений углеводного обмена в дезадаптивном ремоделировании сердца. В группе 4 (АГ и ИБС) выявлено повышение МСс, ИСс,д (ранние проявления сферификации ЛЖ). Значимым маркером дезадаптивного ремоделирования на данном этапе явился ИДИР, который наиболее точно воспроизводит взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии. В группе 5 (у пациентов с АГ, ИБС и АГ, осложненных ХСН на фоне нарушения всех структурно-геометрических характеристик ЛЖ (миокардиального стресса, геометрии, жесткостных свойств) сниженная функция ЛЖ сочетается с нарастанием миокардиального стресса, дилатации и ГЛЖ. Большее значение в поддержании ударного объема приобретает сферификация полости ЛЖ и возрастает вклад его дилатации как в систолу так и в диастолу. Однако и систолическая, и диастолическая функции ЛЖ нарушены. Ассоциация указанных структурно-функциональных изменений со снижением ВРС подтверждает истощение компенсаторных механизмов.

АГ и каждый из факторов риска имеет самостоятельное значение для структурно-функциональной перестройки ЛЖ при АГ: атерогенные фракции липопротеидов имеют тесную корреляционную связь с маркерами дезадаптивного ремоделирования ЛЖ: ОХ и ИСс ($R^2 = 0,16$; $\beta = 0,64$; $p = 0,03$), а неатерогенные (ЛПВП) - отрицательную связь с ММЛЖ ($r = -0,55$, $p < 0,001$). Наличие дислипидемии способствует увеличению симпатовагального индекса LF/HF ($R^2 = 0,12$; $\beta = 0,37$; $p = 0,01$). Таким образом, выявлена цепь патогенетических событий в виде структурно-функциональной перестройки ЛЖ, индуцированных воздействием факторов риска на этапах СС континуума при АГ (рис. 53). По данным регрессионного анализа, повышение гликемии натощак является независимым предиктором повышения систолического миокардиального стресса ($R^2 = 0,23$; $\beta = 0,38$; $p < 0,001$). Увеличение ИМТ способствует увеличению ММЛЖ

($R^2=0,4$; $\beta=0,53$; $p < 0,001$). Указанные связи представляются весьма значимыми с клинических позиций, поскольку отражают влияние факторов риска на ремоделирование ЛЖ.



ДЛП – дислипидемия
НУО – нарушения углеводного обмена

МСс – систолический миокардиальный стресс МСд – диастолический миокардиальный стресс
КДД – конечно-диастолическое давление КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки
ММЛЖ/рост^{2,7} – масса миокарда ЛЖ, индексированная к росту^{2,7}
ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ
ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования ЛЖ
ИСс – индекс сферичности в систолу ИСд – индекс сферичности в диастолу
IVRT – время изоволюмического расслабления DecT – время замедления потока раннего наполнения ЛЖ (E)

Рис. 53. Патогенетическая цепь формирования структурно-функциональных изменений в ЛЖ сердца при АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума

Исследование параметров ВРС актуально с точки зрения выявления механизмов, являющихся связующим звеном между воздействием факторов риска и структурно-функциональной перестройкой сердца [6].

При анализе показателей ВРС у пациентов группы 1 значимых отклонений индексов ВРС не выявлено; у больных групп 2 и 3 было выявлено

статистически значимое снижение общей ВРС и временных параметров, а также снижение общей мощности спектра и спектральных параметров ВРС. Однако, примечательно, что по сравнению с группой 2, у пациентов группы 3 выявлено меньшее значение индекса симпато-вагального баланса ($p=0,02$) за счет более низкого значения LF у пациентов с группы 3 ($p=0,04$). Данный феномен описан в литературе как явление «десимпатизации» или кардиальной автономной нейропатии появляющееся у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) [284]. Общая мощность спектра ВРС выше в группе 4 ($p=0,02$), что также сопровождалось более выраженной симпатикотонией у пациентов с АГ в сочетании с ИБС ($p=0,04$). В отличие от пациентов с АГ в сочетании с ИБС при АГ и ИБ, осложненных ХСН отмечено уменьшение общей мощности спектра как за счет низкочастотного компонента ($p=0,03$), так и за счет высокочастотного компонента ($p=0,03$) спектра ВРС.

Указанные данные согласуются с мнением и других авторов [169,170,177].

Наиболее значимыми с точки зрения статистики и клинической интерпретации явились взаимосвязи структурно-геометрических показателей ремоделирования сердца и общей ВРС.

Индексы гипертрофии ЛЖ преимущественно связаны с параметрами симпатической активности. ММЛЖ имеет положительную умеренную связь с индексом симпатовагального баланса (LF/HF) ($r=0,42$, $p<0,001$). ОТС связана с симпатическим компонентом ВРС (LF) ($r=0,52$, $p=0,05$), общей мощностью спектра ($r=-0,41$, $p=0,04$). МСс и МСд имеют умеренные позитивные связи с LF/HF ($r=0,44$, $p<0,001$ и $r=0,41$, $p=0,02$, соответственно); МСд также имеет негативную ассоциацию с общей ВРС (SDNN) ($r=-0,41$, $p=0,02$). Показатели ФВ/МСс и ФВ/МСд имеют отрицательную связь с индексом симпатовагального баланса (LF/HF) ($r=-0,42$ и $r=-0,35$, $p<0,05$ соответственно) (рис. 55). То есть доминирование активности СНС ассоциировано с дезоптимизацией работы ЛЖ, нарастанием миокардиального стресса. Таким

образом, снижение общей ВРС и преобладание активности СНС являются факторами «риска» дезадаптивного ремоделирования сердца.

В свою очередь, и факторы кардиоваскулярного риска имеют связь с индексами ремоделирования и параметрами, характеризующими активность СНС (рис. 55).

В группах 1,2,3 при отсутствии очевидных ЭхоКГ отклонений выявлены признаки структурно-функциональной перестройки ЛЖ сердца при помощи дополнительных расчетных параметров. Следовательно, предложенные маркеры более чувствительны в диагностике ремоделирования ЛЖ. Это позволяет заключить, что исследование маркеров ремоделирования ЛЖ позволяет диагностировать перестройку сердца тогда, когда рутинное исследование ее не выявляет.

Общепринятые подходы к описанию ремоделирования ЛЖ, основанные на диагностике ГЛЖ и его дисфункции. Так, наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях является классификация А. Ganau (1992), которая основана на определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ [227]. В зависимости от уровня ИММЛЖ и ОТС выделяют четыре различных типа геометрической адаптации левого желудочка к АГ [53]. Ремоделирование сердца согласно определению М. Pfeffer [230] в модификации Ю. Н. Беленкова [8] – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции. Выделяя 3 типа ремоделирования (бессимптомная дисфункция ЛЖ, адаптивное и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ) авторы подразумевают наличие у больных систолической и диастолической дисфункции в любом из указанных вариантов. Однако, данные подходы не позволяют описать характер ремоделирования ЛЖ у пациентов, не имеющих гипертрофии миокарда и дисфункции ЛЖ.

В данной работе разработана модель ремоделирования сердца, позволяющая классифицировать его варианты у больных без гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ. С помощью корреляционного анализа выявлено, какие из маркеров ремоделирования наиболее полно отражают систолическую и диастолическую функции ЛЖ. У пациентов с АГ отмечалась наиболее существенная корреляционная связь УО с ИСИР ($r=0,63$; $p<0,001$) и DecT с КДД ($r=-0,67$; $p<0,001$). Остальные корреляции носили слабый характер (КСР: МСс $r=0,43$; $p<0,001$, DecT: КДНС $r=0,25$; $p=0,03$, IVRT: МСд $r=0,37$; $p=0,04$, фракция укорочения (ФУ) и ИСИР $r=0,33$; $p<0,001$). Для выявления параметров независимо и наиболее сильно связанных с классическими показателями систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической (Е/А, IVRT, DecT) функции проводился пошаговый многофакторный регрессионный анализ. В модели включались в качестве независимых переменных пол, показатели липидного спектра, глюкозы плазмы, ИМТ, ММЛЖ/ППТ, ИСИР, КДД, МСс, МСд, КДНС. В качестве зависимых переменных учитывались показатели систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической функции (Е/А, IVRT, DecT, V_e , V_a , ETe , ETa). В результате построения модели множественного пошагового регрессионного анализа было получено, что ФВ у пациентов с АГ наиболее сильно взаимосвязана со снижением ИСИР ($R^2=0,61$; $\beta=0,37$; $p=0,03$), а Е/А - с увеличением КДД ($R^2=0,54$; $\beta=0,42$; $p=0,01$).

Для оценки построенной модели рассчитывались показатели чувствительности и специфичности для индексов ремоделирования ЛЖ. Выяснено, что из параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, наиболее высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность на всех исследованных этапах сердечно-сосудистого континуума имеет КДД, а из параметров систолической функции - ИСИР. Получены точки разделения КДД и ИСИР, они соответствовали нормативным значениям, рассчитанным при описании здорового сердца. Получена модель ремоделирования ЛЖ для больных, не имеющих дисфункции сердца и его гипертрофии. Выделены 3 типа раннего (инициального) ремоделирования

ЛЖ: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивное remodelирование, 3 тип – дезадаптивное remodelирование (табл. 63).

Таблица 63

Классификация функционального характера remodelирования сердца*

	1 тип	2 тип	3 тип
ИСИР, ед.	Нормальный (≥ 100)	Нормальный (≥ 100)	Снижен (< 100)
КДД, мм рт.ст.	Нормальный (≤ 8)	Повышен (> 8)	Повышен (> 8)

* при условии сохранной ФВ и отсутствии ДДЛЖ

При 1 типе («компенсированного remodelирования») можно считать, что задействованные механизмы полностью компенсируют патологические проявления remodelирования ЛЖ и структурная перестройка отсутствует. В этом случае ИСИР и КДД остаются в диапазоне нормы. Однако, данная группа имеет иные проявления РС по отношению к контрольной группе (повышение ММЛЖ/рост^{2,7}, ОТС, МСс, МСс/КСОИ, ФВ/МСс, $p < 0,05$). Т.е. больных с 1 типом remodelирования сердца нельзя считать здоровыми, данная группа имеет отличия от контрольной группы и проявления remodelирования сердца. При 2 типе («адаптивного remodelирования») компенсаторные механизмы эффективны, направлены на поддержание насосной функции. ИСИР остается в пределах нормы, КДД повышено. Характер перестройки ЛЖ при 3 типе («дезадаптивного remodelирования») неблагоприятен и характеризуется и нарастанием КДД и снижением ИСИР.

Предложенная модель ни в коей мере не отвергает и не опровергает общепринятые, но дополняет их возможностью диагностики remodelирования ЛЖ у больных АГ, не имеющих ГЛЖ, снижение ФВ и ДДЛЖ. Преимущества данной модели заключаются в том, что область ее применения можно экстраполировать на диагностику remodelирования сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в их дебюте, динамическое наблюдение за прогрессированием заболеваний, изменение структурно-функциональных свойств ЛЖ на фоне лечения. Это будет

ориентировать практических врачей на более раннее выделение групп риска и своевременное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для клинического использования при помощи данной модели описана исследованная выборка больных (рис. 54).

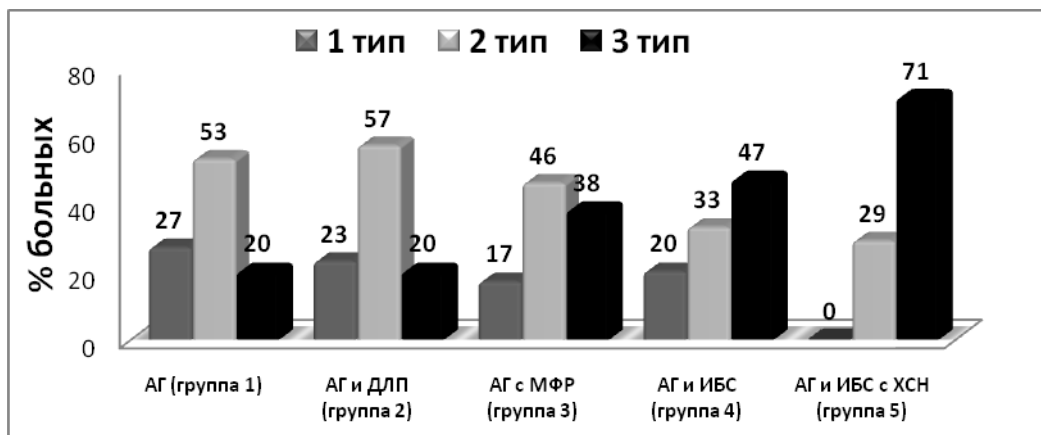


Рис. 54. Функциональный характер ремоделирования сердца у пациентов исследованных групп

В каждой из групп (кроме 5) представлены все типы ремоделирования. Первый тип, то есть состояние компенсации, максимально представлен в группе 1 (27% больных), наименьшее количество компенсированных вариантов выявлено в группах 3 и 4 (16,5 и 20,8% соответственно). Группа 5 (больные с ХСН) вообще не имела в своем составе пациентов с компенсированным вариантом ремоделирования ЛЖ. В группах 1 и 2 (пациенты с АГ и АГ с ДЛП) отмечен наибольший процент больных с адаптивным ремоделированием (53 и 56,84% соответственно). В группах 4 и 5 наибольшее количество больных имело 3 тип раннего ремоделирования – дезадаптивное ремоделирование (47,36 и 70,97%, соответственно).

Таким образом, предлагаемая модель позволяет углубить представления о ремоделировании ЛЖ у больных АГ на каждом из этапов ССК, происходящем на доклиническом уровне, и дополняет общепринятые классификации, не противореча им.

При помощи разработанной модели оценивались результаты лечения блокаторами РААС и статинами пациентов с АГ в сочетании с различными

факторами риска, ассоциированными клиническими состояниями и осложнениями (ХСН).

Исследовано влияние блокаторов РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) на структурно-функциональную перестройку сердца при АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого СС континуума.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний [27,28,29,48], индивидуальный выбор лекарственных средств вариабелен и ассоциирован с множеством определяющих факторов. В числе них и кардиопротективные возможности лекарственных препаратов.

Анализируя данные крупных клинических испытаний по изучению данных групп препаратов следует отметить, что при прямом сравнении АРА II с иАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости сартанов у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) [231] и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [131,296]. Сартаны оказались оптимальным решением для пациентов с непереносимостью иАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative [296]. Комбинация же сартанов с иАПФ продемонстрировала нейтральные результаты в отношении эффективности при заметном увеличении частоты нежелательных явлений у больных с инфарктом миокарда (VALIANT) и ХСН (Val-HeFT, CHARM-Added) [296]. Исследование ONTARGET [275] также не дало окончательного ответа на вопросы классовых преимуществ АРА II или иАПФ, а также целесообразности их комбинирования. Таким образом, вопрос преимущества одной из двух групп блокаторов РААС на сегодняшний день остается открытым.

В настоящем исследовании выявлено, что блокаторы РААС имеют разнонаправленное на различных этапах ССК влияние на ремоделирование ЛЖ [96,126].

При лечении больных с изолированной АГ как при применении иАПФ, так и АРАII выявлены статистически значимые снижения МСс ($p < 0,001$ в

обоих случаях), МСд/КДОИ ($p < 0,001$ в обоих случаях) и МСс/КСОИ ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ в группе иАПФ и АРА II, соответственно) и увеличение соотношения ФВ/МС ($p < 0,001$ в обоих случаях), демонстрирующие оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Выявлено, что кардиопротективные эффекты АРАII доминируют в сравнении с иАПФ при лечении больных изолированной АГ. Основным отличием в группах лечения было более выраженное в группе АРА II (IB₁) снижение МСс: на 18% в группе IB₁ и на 7% в группе IA₁, ($p = 0,04$), значимое снижение ИММЛЖр ($p = 0,02$) и более выраженное увеличение ИДИР ($p = 0,02$), тогда как данный эффект отсутствовал в группе IA₁.

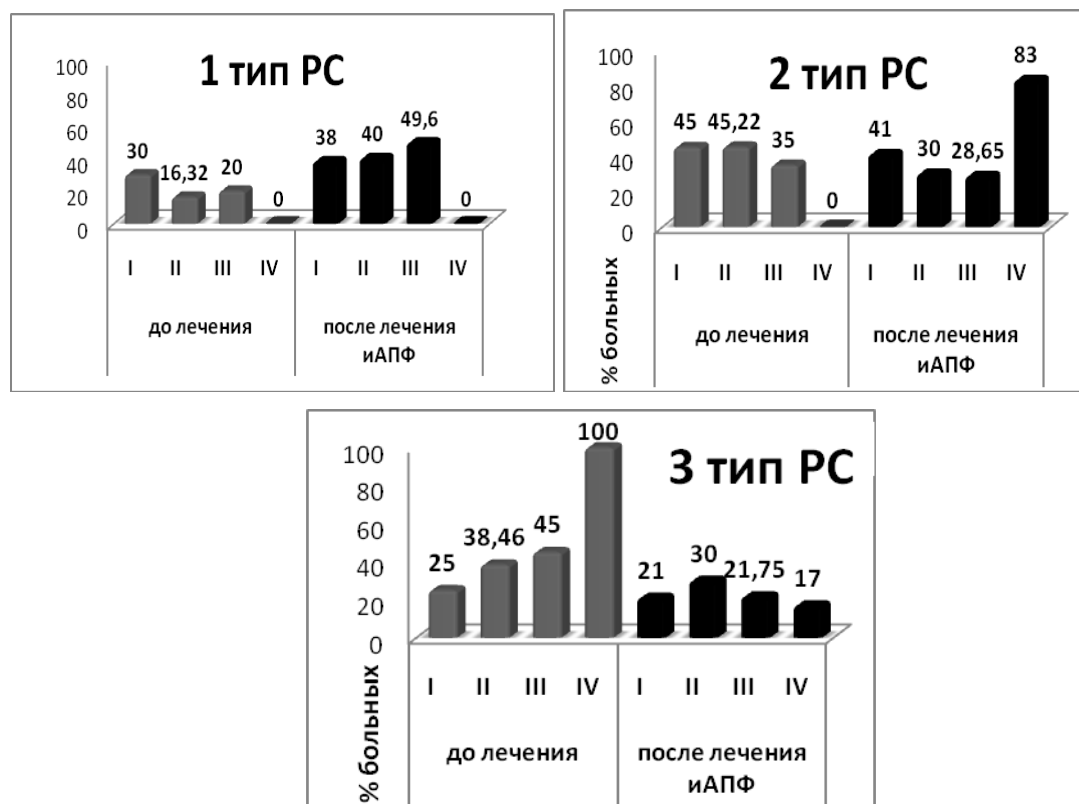


Рис. 55. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп I-IV при лечении иАПФ.

При использовании модели ремоделирования ЛЖ выявлено, что в случае лечения АРАII отмечен достоверно больший прирост доли лиц с 1 или компенсаторным типом ремоделирования ЛЖ, нежели при лечении иАПФ (на 26,65 и 8%, соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях, при сравнении между группами IA₁ и IB₁ $p = 0,04$) и более значимое уменьшение количества лиц,

имеющих 3 тип ремоделирования ЛЖ (на 4%, $p=0,07$ в группе IA₁; на 9%, $p=0,01$ в группе IB₁; при сравнении между группами IA₁ и IB₁ $p=0,03$) или тип дезадаптивного ремоделирования (рис. 55,56).

Т.е. АРАП демонстрируют возможности профилактики развития гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, большие возможности в отношении снижения систолического миокардиального стресса у больных изолированной АГ. Данное явление расценено как одно из проявлений кардиопротекции.

При использовании модели ремоделирования ЛЖ выявлено, что в случае лечения АРАП отмечен достоверно больший прирост доли лиц с 1 или компенсаторным типом ремоделирования ЛЖ, нежели при лечении иАПФ (на 26,65 и 18%, соответственно, $p<0,001$) и более значимое уменьшение количества лиц, имеющих 3 тип ремоделирования ЛЖ (на 4%, $p=0,04$ в группе IA₁; на 9%, $p=0,01$ в группе IB₁) или тип неэффективного ремоделирования (рис. 55,56).

АРАП и иАПФ имеют кардиопротективные эффекты и при лечении больных с АГ, отягощенной множественными факторами риска – ожирением, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена.

У пациентов с АГ и МФР после терапии как иАПФ, так и АРАП увеличивалась доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ (на 24% при лечении иАПФ, $p=0,03$; на 26% при лечении АРАП, $p=0,02$) и уменьшалась доля лиц со 2 (на 15%, $p=0,05$ и 23%, $p=0,02$ при лечении иАПФ и АРАП соответственно) и 3 (на 9%, $p=0,01$ и на 3%, $p=0,02$ при лечении иАПФ и АРАП соответственно) типами ремоделирования (рис. 55,56). Указанные изменения были сравнимы в обеих группах лечения. При лечении иАПФ у больных АГ с множественными факторами риска выявлено их более значимое влияние на ремоделирование ЛЖ: индексы массы миокарда ЛЖ (снижение ММЛЖ/ППТ (на 26% в группе ПА₁, на 1% ПБ₁, $p<0,001$), ММЛЖ/рост^{2,7} (на 19% в группе ПА₁, на 2% ПБ₁, $p<0,001$ (рис. 59)), улучшение систолической функции ЛЖ (увеличение ИСИР на 15% в группе ПА₁, на 4% ПБ₁, $p=0,03$).

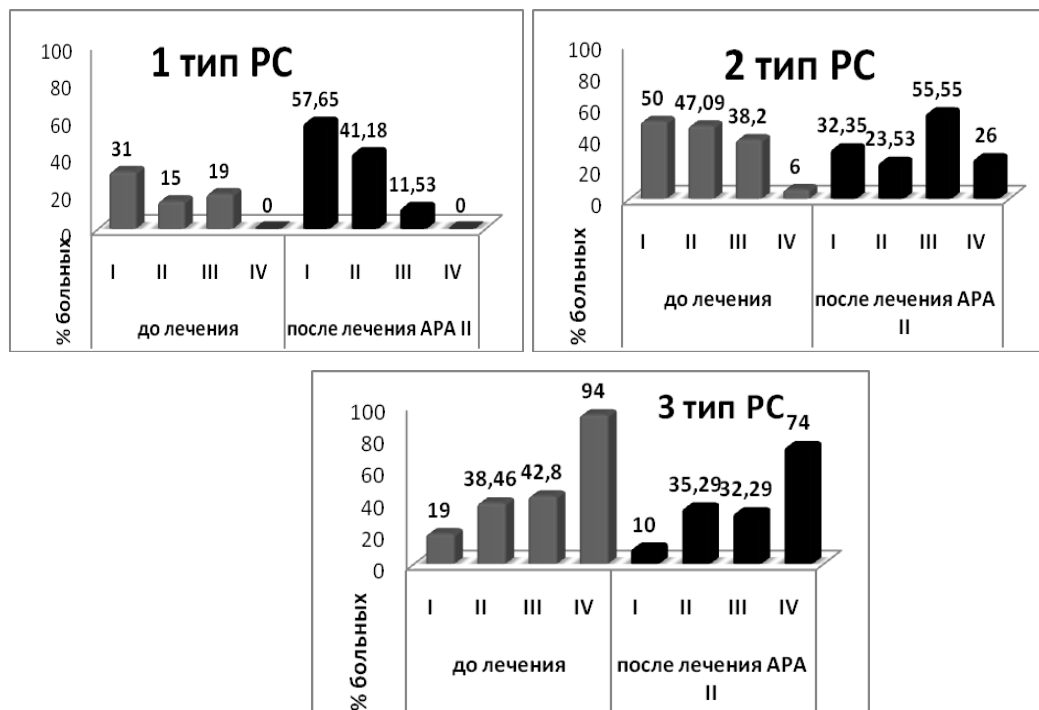


Рис. 56. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп I-IV при лечении АРА II.

При АГ в сочетании с ИБС и АПФ более эффективно профилактировали развитие ГЛЖ (снижение ММЛЖ/ППТ от 148,14 (129,3; 172,06) г/м² исходно до 118,38 (102,61; 120,86) г/м², $p=0,02$) и способствовали улучшению диастолических свойств ЛЖ: снижение КДД (от 15,06 (11,97; 21,35) мм рт.ст. исходно до 13,04 (13,04; 14,28) мм рт.ст. после лечения, $p=0,02$) и КДНС (от 19,49 (14,38; 26,22) дин/м² исходно до 15,71 (14,72; 18,02) дин/м², $p=0,04$) отмечалось только при лечении иАПФ, тогда как в группе лечения АРА II данные изменения не выявлялись. При сравнении эффектов терапии иАПФ и АРА II следует отметить более выраженное влияние первых на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ: КДД и ИСИР более эффективно нормализовались именно при лечении иАПФ (рис. 57).

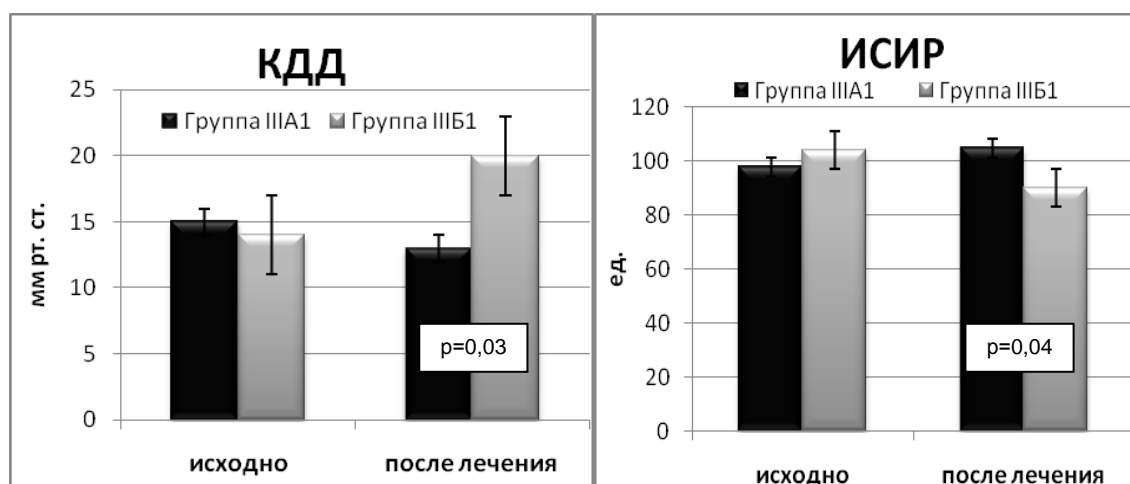


Рис. 57. Влияние иАПФ и АРАП на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС.

При лечении иАПФ был отмечен статистически значимый прирост доли лиц с компенсированным вариантом ремоделирования ЛЖ (на 30% в группе IIIA₁, $p < 0,001$, на 8% в группе IIIB₁, $p = 0,85$; при сравнении между группами различие статистически значимо, $p < 0,001$), и уменьшение количества пациентов, имеющих 2 (на 11% больше в группе лечения иАПФ, $p = 0,01$) и 3 (на 13% больше в группе лечения иАПФ, $p = 0,02$) типы ремоделирования (рис. 55,56).

При АГ и ИБС, осложненной ХСН, иАПФ и АРАП обнаружили влияние на ремоделирование ЛЖ. При обоих вариантах лечения отмечено улучшение систолической функции ЛЖ (статистически значимый прирост ФВ на 11% в группе IVA₁ ($p = 0,01$), на 6% в группе IVB₁ ($p = 0,09$), увеличение ИСИР (на 22% в группе IVA₁ ($p = 0,02$), на 2% в группе IVB₁ ($p = 0,09$), увеличение ФВ/МСс (на 35% в группе IVA₁ ($p = 0,01$),) на фоне снижения МСс (на 24% в группе IVA₁ ($p = 0,02$)). Указанный эффект оказался сравним в обеих группах. Влияние же обоих вариантов лечения на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (ИСИР и КДД) было сравнимым.

У пациентов с АГ и ИБС, осложненной дебютом ХСН лечение АРАП практически не влияло на количество лиц с первым типом РС: до лечения лиц с 1 типом РС не обнаруживалось в обеих группах, после лечения иАПФ их

стало 2%, тогда как в группе АРА II – 0%, $p=0,85$ (рис. 55,56). При этом увеличивалась доля лиц со 2 типом РС (на 88% в группе иАПФ, $p<0,001$, на 18% в группе АРА II, $p=0,03$; $p=0,02$ при сравнении между группами) и снизилась доля пациентов имеющих дезадаптивный (3 тип) ремоделирования (на 90 и 18% соответственно, при лечении иАПФ и АРА II, $p<0,001$) (рис. 55,56).

Таким образом, при лечении больных АГ на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума при сравнимой антигипертензивной эффективности АРА II имеют преимущества в кардиопротективном эффекте. При заболеваниях более позднего этапа сердечно-сосудистого континуума эффекты иАПФ преобладают. Полученные данные позволяют оптимизировать выбор лекарственных препаратов. Так, у пациентов с изолированной АГ следует назначать АРА II для более эффективной профилактики дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Среди пациентов с АГ и множественными факторами риска лицам, имеющим ГЛЖ при прочих равных обстоятельствах можно отдать предпочтение иАПФ, но и АРА II имеют сравнимый эффект в отношении ремоделирования ЛЖ. При АГ и ИБС начальные проявления систолической, диастолической дисфункции и сферизация полости ЛЖ определяют показания к иАПФ, т.к. они в данной ситуации более эффективны. У больных АГ в сочетании с ИБС, ХСН можно отдать предпочтение иАПФ, что особенно актуально с позиций фармакоэкономики с учетом необходимости комбинированной многокомпонентной терапии у данной категории пациентов. Следует отметить, что данный эффект описан в настоящем исследовании лишь для липофильных, длительнодействующих иАПФ, и не может быть экстраполирован как класс-эффект на иные лекарственные средства данной группы.

Подходы к гиполипидемической терапии больных ИБС и пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска на сегодняшний день четко урегулированы рекомендациями ЕАКК и ВНОК [29]. Однако, вопросы

назначения статинов у пациентов с неосложненной АГ, АГ в сочетании с факторами риска, у ряда больных с ХСН по-прежнему не решены однозначно [48,159].

В настоящем исследовании выявлены позитивные влияния статинов на ремоделирование ЛЖ у больных АГ на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума – от изолированной АГ до начальных проявлений ХСН.

При лечении больных АГ кардиопротективный эффект оказался выражен во влиянии на маркеры диастолического ремоделирования: (снижение МСд, ИДИР, IVRT), уменьшения индексов массы миокарда ЛЖ, миокардиального стресса в систолу и диастолу, оптимизации соотношения ФВ/МС.

Полученные данные о синергизме антигипертензивной терапии блокаторами РААС и гиполипидемической терапии в кардиопротекции в очередной раз подтверждают возможность при помощи данной комбинации достижения основной цели лечения больных АГ, а именно – защиту органов-мишеней и максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [265]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы проявляют синергичное действие с блокаторами РААС и влияют на степень гипертрофии ЛЖ [94].

При лечении пациентов с изолированной АГ иАПФ в сочетании со статином отмечено снижение МСс (на 45% в группе комбинированного со статином лечения, $p < 0,001$ и на 32% при лечении иАПФ и диетотерапии, $p = 0,04$ при сравнении между группами) и МСд (на 36% при лечении иАПФ и статином и на 30% при лечении иАПФ и диетотерапией, $p < 0,001$ в обоих случаях, при сравнении между группами $p = 0,02$) и улучшение структурно-функциональных взаимоотношений в ЛЖ [уменьшение МСс/КСОИ ($p = 0,02$), МСд/КДОИ ($p < 0,001$), увеличение ФВ/МС (в систолу ($p = 0,02$) и диастолу ($p < 0,001$))].

При лечении пациентов с изолированной АГ АРА II и статином было отмечено снижение ММЛЖ/ППТ (на 15% в группе АРА II и диетотерапии, $p=0,02$, на 23% в группе АРА II и статин, $p=0,01$, при сравнении между группами $p=0,02$), МСс (на 69% в группе АРА II и статин, $p=0,01$, на 29% в группе АРА II и диетотерапия, $p=0,02$, при сравнении между группами $p=0,03$) и ИДИР (в группе АРА II и диетотерапия (IБ₁) он значимо не изменился, а в группе АРА II и статин (IБ₂) снизился на 9%, $p=0,04$, при сравнении между группами $p=0,02$). После лечения в группе IБ₁ увеличилась доля лиц с первым типом РС (на 28%, $p<0,001$), в группе IБ₂ - на 33% ($p<0,001$) и снизилось количество лиц со 2 типом (на 18% в группе IБ₁, $p=0,04$ и на 22% в группе IБ₂, $p=0,004$) и 3 (дезадаптивное remodelирование) типами РС (на 9% в группе IБ₁, $p=0,01$, на 11% в группе IБ₂, $p<0,001$). Таким образом, более значимое увеличение ($p=0,03$) доли лиц с компенсированным (1 типом) РС и более значимое снижение доли лиц, имевших дезадаптивное remodelирование (3 тип РС) ($p=0,01$) отмечалось при комбинированном лечении АРАII и статином. Статины также потенцировали эффекты АРАII в отношении влияния на маркеры дезадаптивного РС в виде снижения ММЛЖ/ППТ, МСс и ИДИР.

При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином по сравнению с лечением АРА II в сочетании с диетотерапией обнаружено, что при неосложненной АГ комбинация АРА II со статином вызывала большее снижение ММЛЖ, индексированной как к ППТ (на 3% в группе IA₂, и на 9% в группе IБ₂, $p<0,001$), так и к росту^{2,7} (на 2,5% в группе IA₂, на 6% в группе IБ₂, $p=0,01$). Таким образом, комбинация АРА II и статинов у больных с изолированной АГ имеет более значимое влияние на профилактику гипертрофии ЛЖ. После лечения выявлен статистически значимо больший прирост доли лиц с 1 типом РС (на 27% в группе IБ₁, на 33% в группе IБ₂ ($p<0,001$ в обоих случаях, $p=0,03$ при сравнении групп лечения) и снижение пациентов с 3 типом РС (на 9% в группе IБ₁, $p=0,01$; на 11% в группе IБ₂, $p<0,001$, при сравнении между группами $p=0,01$), что

свидетельствует о более эффективной кардиопротекции при лечении АРА II и статином пациентов с изолированной АГ.

Подключение к лечению статинов у пациентов с АГ и МФР также способствует значительно более эффективной кардиопротекции. При лечении иАПФ и статином снижение МС было более выраженным, чем при сочетании иАПФ и диетотерапии [МСс снизился на 39% в группе иАПФ и диетотерапии, на 49% в группе иАПФ и статин, $p < 0,001$ в обоих случаях, при сравнении между группами $p = 0,02$; МСд снизился на 20% в группе ПА₁ ($p < 0,001$) и на 28% в группе ПА₂ ($p < 0,001$), $p = 0,03$ при сравнении между группами]. В группе ПА₂ произошло статистически значимое увеличение ИСИР (на 8% в группе ПА₁ ($p = 0,03$) и на 12% в группе ПА₂ ($p < 0,001$)) ($p = 0,01$) при сравнении между группами) (рис. 62). При анализе распределения типов РС в группах ПА₁ и ПА₂ отмечалось увеличение доли лиц с первым типом РС (в группе ПА₁ на 24%, $p = 0,03$ и на 34% в группе ПА₂, $p = 0,01$), в большей степени в группе ПА₂ ($p = 0,03$). В обеих группах уменьшалась доля лиц со 2 типом РС (на 15% и 12% в группах ПА₁ и ПА₂ соответственно, $p > 0,05$ в обеих группах) и 3 типом РС (на 9%, $p = 0,01$ в группе ПА₁, на 22%, $p < 0,001$ в группе ПА₂, $p = 0,01$ при сравнении между группами). Таким образом, потенцируя влияние иАПФ на маркеры дезадаптивного РС (МСс, МСд, ИСИР), статины уменьшают долю лиц с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ.

При лечении пациентов с АГ и МФР комбинацией АРАII и статина отмечено более существенное снижение МСс (на 25% в группе ПБ₁, на 53% в группе ПБ₂, в обоих случаях $p < 0,001$, при сравнении между группами $p = 0,03$), МСд (на 18% в группе ПБ₁, $p < 0,001$, на 26% в группе ПБ₂, $p = 0,03$, при сравнении между группами $p = 0,03$) и индексов гипертрофии ЛЖ: ММЛЖ/ППТ (при лечении АРАII и диетотерапии значимого снижения ММЛЖ/ППТ не выявлялось, при лечении АРА II и статином происходило снижение на 31%, $p = 0,02$, при сравнении между группами $p = 0,01$) и ОТС (на 8% в группе ПБ₁, $p > 0,05$, на 25% в группе ПБ₂, $p < 0,001$, $p = 0,02$ при сравнении между группами) (рис. 58).

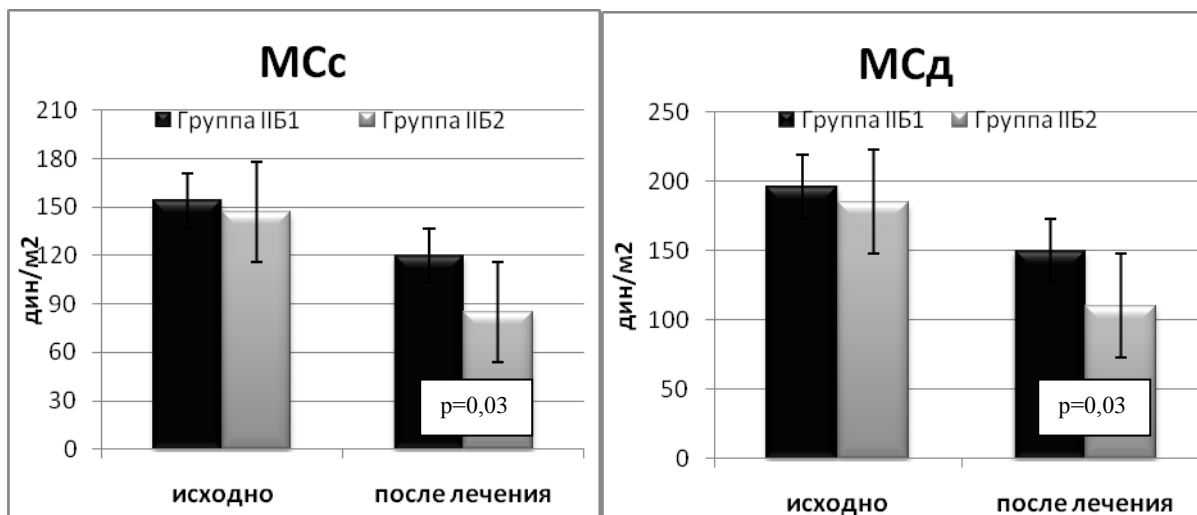


Рис. 58. Динамика индексов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ и МФР при лечении АРА II и АРА II в сочетании со статином.

После лечения в группе II Б₂ (АРА II и статин) произошло увеличение доли лиц с 1 типом РС на 27% ($p < 0,001$), в группе II Б₁ (лечение АРА II) – на 26% ($p = 0,21$ при сравнении групп лечения). В обеих группах снизилась доля лиц с неблагоприятными типами РС: в группе II Б₁ на 23% ($p = 0,02$), в группе II Б₂ на 20% ($p = 0,04$) уменьшилось количество лиц со 2 типом РС, больных с 3 типом РС в группе II Б₁ стало на 3% меньше ($p = 0,02$), в группе II Б₂ – на 7% ($p = 0,01$). Уменьшение доли пациентов с 3 типом РС оказалось более выраженным в группе лечения АРА II и статином ($p = 0,04$).

Таким образом, синергизм АРА II и статинов заключается в эффективном влиянии на гипертрофию ЛЖ (снижение ММЛЖ) и маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (МСс, МСд) и в более выраженном снижении доли лиц с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ.

При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином обнаружено, что при АГ в сочетании со множественными факторами риска комбинация иАПФ со статином вызывала статистически значимо большее увеличение ИСИР (на 17% в группе иАПФ и статин, $p < 0,001$, на 4% в группе АРА II и статин, $p > 0,05$, $p = 0,03$ при сравнении между группами).

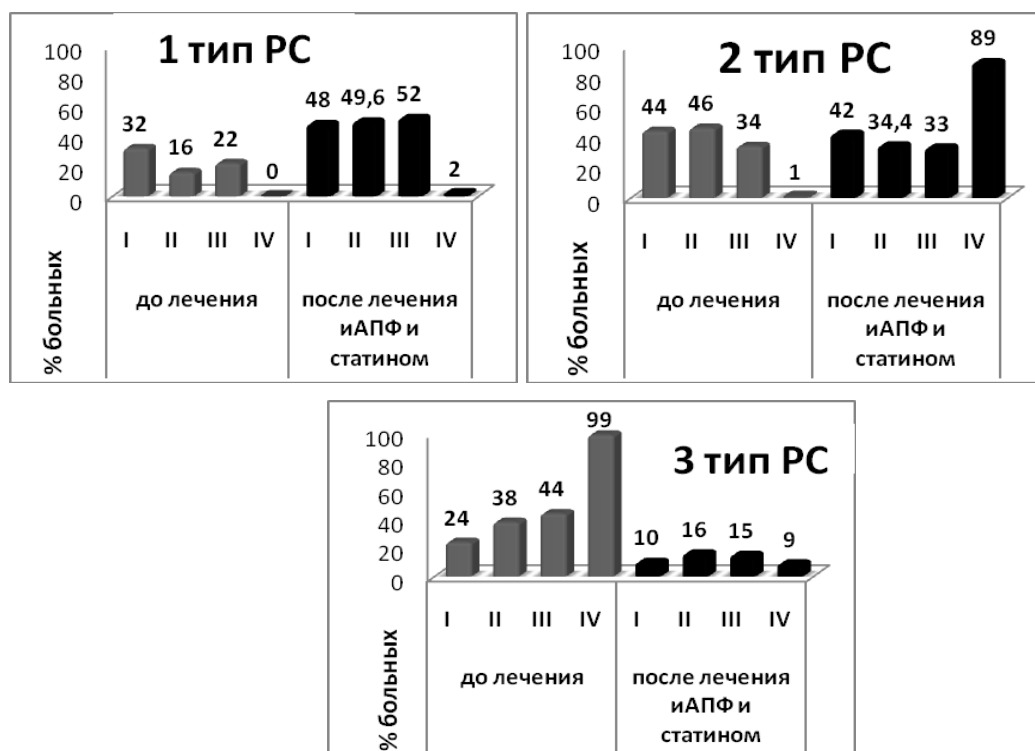


Рис. 59. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп I-IV при лечении иАПФ в сочетании со статином.

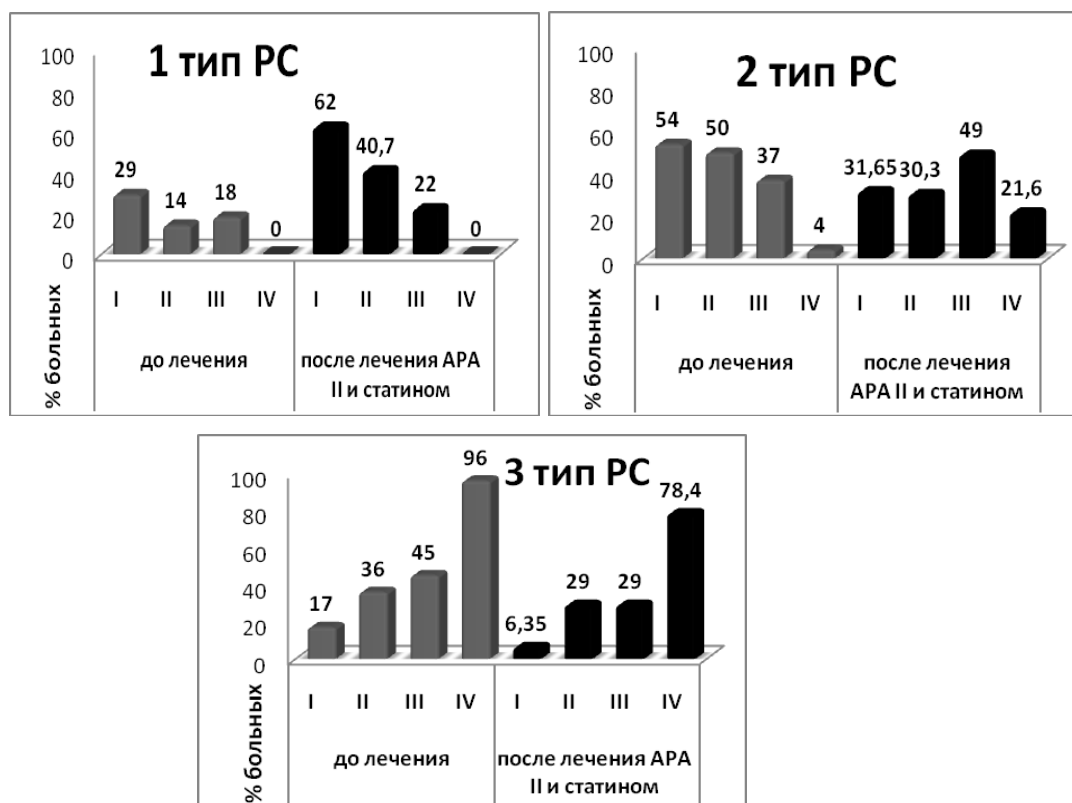


Рис. 60. Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов групп I-IV при лечении АРА II в сочетании со статином.

Комбинация иАПФ со статинами имеет преимущество перед комбинацией АРАП и статинами при АГ с МФР в отношении перераспределения вариантов ремоделирования ЛЖ в пользу более благоприятных (рис.59,60).

В группе ПА₂ уменьшение доли больных с 3 типом (дезадаптивным) было на 15% больше, чем в группе ПБ₂ ($p=0,01$), как и прирост пациентов с 1 (адаптивным) типом РС на 7% больше ($p=0,04$).

У больных ИБС выявились преобладающие влияния на факторы РС комбинации статинов с иАПФ (ША₂) по сравнению с группой лечения иАПФ и диетотерапией (ША₁). В группе ША₂ ММЛЖ/ППТ снизилась на 3% в группе ША₁, $p>0,05$, на 26% в группе ША₂, $p<0,001$, при сравнении между группами $p=0,02$, КДД снизился на 15% в группе ША₁, $p=0,02$, на 26% в группе ША₂, $p=0,01$, при сравнении между группами $p=0,03$) и ИСс снизился на 26% в группе ША₂ ($p=0,02$), тогда как при лечении иАПФ в сочетании с диетотерапией статистически значимого снижения ИСс не выявлено. При анализе вариантов распределения типов РС выявлено, что в группах ША₁ (лечение иАПФ) и ША₂ (лечение иАПФ и статином) увеличилось количество лиц с 1 типом РС (на 29,6% и 30% соответственно, $p<0,001$ в обоих случаях), уменьшилась доля лиц со 2 типом РС (на 6,35% в группе ША₁, $p=0,04$ и на 1% в группе ША₂, $p=0,04$) и 3 типом РС (на 23,25% в группе ША₁, $p=0,02$ и на 29% в группе ША₂, $p<0,001$). Статистически значимо большее уменьшение лиц с 3 типом РС произошло в группе ША₂ ($p=0,03$) (рис. 63,64). Таким образом, статины способствовали более эффективному уменьшению ГЛЖ и сферичности ЛЖ и воздействуя на факторы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (снижение КДД) вызывали более выраженное снижение доли лиц с дезадаптивным РС.

При лечении пациентов с АГ и ИБС комбинация АРАП и статина в большей степени, чем лечение АРАП в сочетании с диетотерапией вызывала снижение МСс (на 21,5% в группе ШБ₁, $p<0,001$, на 30% в группе ШБ₂, $p=0,03$, при сравнении между группами $p=0,04$). МСс/КСОИ в большей

степени снизился в группе ШБ₂ (на 3% в группе ШБ₁, на 6% в группе ШБ₂, $p=0,04$, при сравнении между группами $p=0,04$), показатели ФВ/МС в большей степени повысились в группе ШБ₂ (ФВ/МСс повысился на 2,5% в группе ШБ₁, на 5% в группе ШБ₂ ($p<0,001$ в обоих случаях), $p=0,02$ при сравнении между группами; ФВ/МСд повысился на 2% в группе ШБ₁, на 5,5% в группе ШБ₂ ($p=0,02$ в обоих случаях), $p=0,03$ при сравнении между группами).

При анализе вариантов распределения типов РС выявлено, что в отличие от группы ШБ₁, в группе ШБ₂ происходило увеличение доли лиц с 1 типом РС (на 8% в группе ШБ₁, $p=0,85$, на 4% в группе ШБ₂, $p=0,01$; $p=0,02$ по отношению к группе ШБ₁). Уменьшение же доли лиц со 2 и 3 типом РС по отношению к группе ШБ₁ было статистически незначимым ($p=0,18$ для 2 типа РС и $p=0,09$ для 3 типа РС). Таким образом, статины способствовали более эффективному снижению МСс, что вызывало нормализацию структурно-функциональных взаимоотношений в ЛЖ (влияние на ФВ/МС, показатели стресс-объем), и увеличению доли лиц с 1 типом РС.

При сравнении влияния комбинированной терапии блокатором РААС и статином обнаружено, что при ИБС в сочетании с АГ комбинация иАПФ со статином вызывала статистически значимо большее снижение ММЛЖ/ППТ (на 20% в группе ША₂ ($p>0,05$), на 26% в группе ШБ₂ ($p<0,001$), $p=0,03$ при сравнении между группами)) и уменьшение индекса сферичности в систолу (на 4% в группе ША₂ ($p>0,05$), на 25% в группе ШБ₂, ($p=0,02$), $p=0,04$ при сравнении между группами). В группе ША₂ при лечении иАПФ в сочетании со статином статистически значимо большим оказался прирост доли лиц с компенсированным типом РС (на 30% в группе лечения иАПФ и статином, на 4% в группе лечения АРА II и статином, $p=0,01$) и уменьшение доли лиц со 2 типом РС (в группе ША₂ на 1%, в группе ШБ₂ на 12%, $p=0,04$) и 3 типами РС (в группе ША₂ на 29%, в группе ШБ₂ на 16%, $p=0,02$) (рис. 59,60). Это свидетельствует о более значимом влиянии комбинированной терапии иАПФ

и статинами на факторы дезадаптивного ремоделирования у больных АГ и ИБС.

В настоящее время ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы (статины) являются неотъемлемым компонентом в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Однако данные по их эффективности и безопасности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [248]. Несмотря на то, что до последнего времени проводились лишь небольшие и неконтролируемые исследования по использованию статинов у пациентов с ХСН, в зарубежной литературе обсуждаются теоретические предпосылки и экспериментальные данные, не позволяющие исключить возможность их отрицательного действия. Так, в ряде исследований отмечено, что у больных ХСН, в отличие от ИБС, высокий уровень холестерина ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [282].

Данные проспективных исследований по эффективности статинов у больных ХСН немногочисленны, результаты ретроспективных обзоров также противоречивы [279].

Представлялось интересным выяснить, будут ли статины проявлять кардиопротективный эффект при АГ, ИБС и АГ, осложненных ХСН, когда имеются свершившиеся структурные и функциональные изменения в миокарде. В нашем исследовании при лечении иАПФ и статином пациентов с АГ и ИБС с дебютом ХСН выявлено снижение КДД (на 24% при лечении иАПФ и диетотерапией ($p=0,03$), на 30% при лечении иАПФ и статином ($p=0,02$), $p=0,04$ при сравнении между группами). Увеличение ИСИР было также более выраженным при комбинированном лечении иАПФ со статином (ИСИР увеличился на 8% в группе IVA₁, $p=0,01$, на 11% в группе IVA₂, $p=0,03$, при сравнении между группами $p=0,03$) (рис. 61). Данные эффекты свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии иАПФ

со статином на факторы дезадаптивного ремоделирования сердца и предпочтении данной комбинации в указанной клинической ситуации.

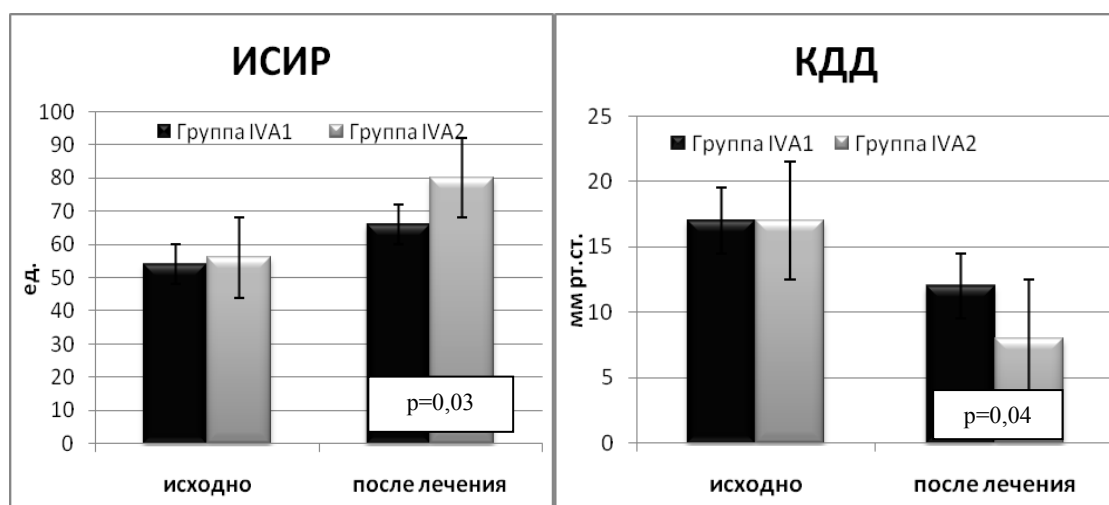


Рис. 61. Динамика КДД и ИСИР у пациентов с АГ и ИБС с ХСН при лечении иАПФ в сочетании с диетотерапией и иАПФ в комбинации со статином.

Полученные данные согласуются и с результатами международных клинических исследований, которые демонстрируют улучшение функционального статуса у больных ХСН, получающих статины. Так, в исследовании CORONA было включено 5011 пожилых больных (средний возраст — 73 года) с застойной СН (III и IV класс NYHA или ФВ \leq 35% при II классе NYHA) ишемической этиологии, но без явной дислипидемии, получавших 10 мг розувастатина/плацебо в течение 33 месяцев. Терапия кардинально не изменила течение застойной СН, однако значительно снизила число кардиоваскулярных госпитализаций ($p < 0,001$), в том числе и по причине усугубления СН ($p = 0,01$) [296].

Значимым представляется и факт взаимнопотенцирующего действия статинов и блокаторов РААС у больных с ХСН. Он воспроизводит и результаты исследования Val-HeFT, спланированного для изучения способности антагониста рецепторов ангиотензина валсартана улучшать симптомы и исходы при ХСН. Двухлетняя смертность среди больных, принимавших статины ($n=1602$), составила 17,9% по сравнению с 20,3% среди

тех, кто статины не получал ($n=3048$); $p=0,029$ [190]. В эксперименте статины продемонстрировали способность снижать активность РААС и симпатoadреналовой системы [190], восстанавливать чувствительность барорефлекса, ограничивать апоптоз адренергических рецепторов и рецепторов 2-го типа к ангиотензину II.

В настоящем исследовании также получено, что комбинация иАПФ со статинами имеет более значимый кардиопротективный эффект у больных с ХСН в сравнении с комбинацией АРАII и статинов (рис. 59,60).

При анализе распределения типов РС выявлено, что ни в группе IVA₁, ни в группе IVA₂ исходно пациентов с 1 типом РС не было, в результате лечения в группе IVA₂ (лечение иАПФ и статином) выявлялось 2% пациентов с 1 типом РС ($p=0,08$).

В обеих группах произошло статистически значимое уменьшение количества лиц с 3 типом РС (на 83% в группе IVA₁, и на 90% в группе IVA₂, $p<0,001$ в обоих случаях), причем лиц с 3 типом РС оказалось меньше в группе IVA₂ ($p=0,04$) и прирост доли больных со 2 типом ремоделирования ЛЖ (на 83% в группе лечения иАПФ и диетотерапией, на 88% в группе лечения иАПФ и статином, $p<0,001$ в обоих случаях) (рис. 59,60).

Таким образом, применение иАПФ совместно со статином при лечении больных с АГ и ИБС и дебютом ХСН влияя на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (КДД и ИСИР) способствовало уменьшению доли лиц с дезадаптивным РС.

При лечении больных с АГ и ИБС и дебютом ХСН комбинацией АРАII и статинов (группа IVA₂) отмечено более эффективное снижение МСс, чем при лечении АРАII в сочетании с диетотерапией (группа IVA₁) (на 24% в группе IVA₁, $p=0,04$, на 34% в группе IVA₂, $p=0,01$, при сравнении между группами $p=0,02$). Систолическая функция также более эффективно улучшалась более значимо в группе IVA₂ (ИСИР увеличился на 22% в группе IVA₁, $p=0,02$, на 30% в группе IVA₂, $p=0,01$, при сравнении между группами $p=0,04$). При анализе распределения вариантов РС было выявлено, что пациентов с 1 типом

РС не обнаружено после лечения ни в группе IVA_1 , ни в группе IVA_2 . Прирост доли лиц со 2 типом РС (на 20% в группе IVB_1 и на 17,6% в группе IVB_2 , $p=0,03$ в обоих случаях) и 3 типом РС (на 20% в группе IVB_1 , 18% в группе IVB_1 , $p=0,04$ в обоих случаях) статистически значимо не различался в группах лечения (на $p>0,05$ в обоих случаях). Таким образом, синергизм действия статинов и АРАII при лечении пациентов с АГ, ИБС и дебютом ХСН выражался во влиянии на факторы дезадаптивного РС (МСс и ИСИР), что способствовало снижению доли лиц с дезадаптивным РС.

При сравнении эффектов различных комбинаций блокаторов РААС и статинов (группы IVA_2 (лечение иАПФ и статином) и IVB_2 (лечение АРА II и статином)) выявлено перераспределение типов РС: так, в группе IVA_2 пациентов со 2 типом РС оказалось значимо больше (их доля увеличилась в группе IVA_2 на 20%, в группе IVB_2 на 83%, $p=0,01$), но уменьшение пациентов с 3 типом РС было статистически значимо больше в группе IVA_2 (их доля уменьшилась на 90% в группе IVA_2 и на 18% в группе IVB_2 , $p=0,01$) (рис. 63,64). Данные эффекты свидетельствуют о том, что комбинация иАПФ со статинами имеет более значимый кардиопротективный эффект у больных с ХСН в сравнении с комбинацией АРАII и статинов (рис. 59,60). В свою очередь, комбинация АРАII и статина способствует более значимому снижению миокардиального стресса у больных ХСН (на 12% в группе IVA_2 , $p=0,03$, на 34% в группе IVB_2 , $p=0,01$, при сравнении между группами $p=0,03$), что может иметь клиническую значимость в ряде гемодинамических ситуаций.

Резюмируя результаты проведенного исследования, представляется важным отметить ряд ключевых моментов.

Структурно-функциональная перестройка сердца, или его ремоделирование, является патогенетическим фактором дебюта и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ранняя диагностика ремоделирования ЛЖ важна с точки зрения динамики процесса и лечебных влияний.

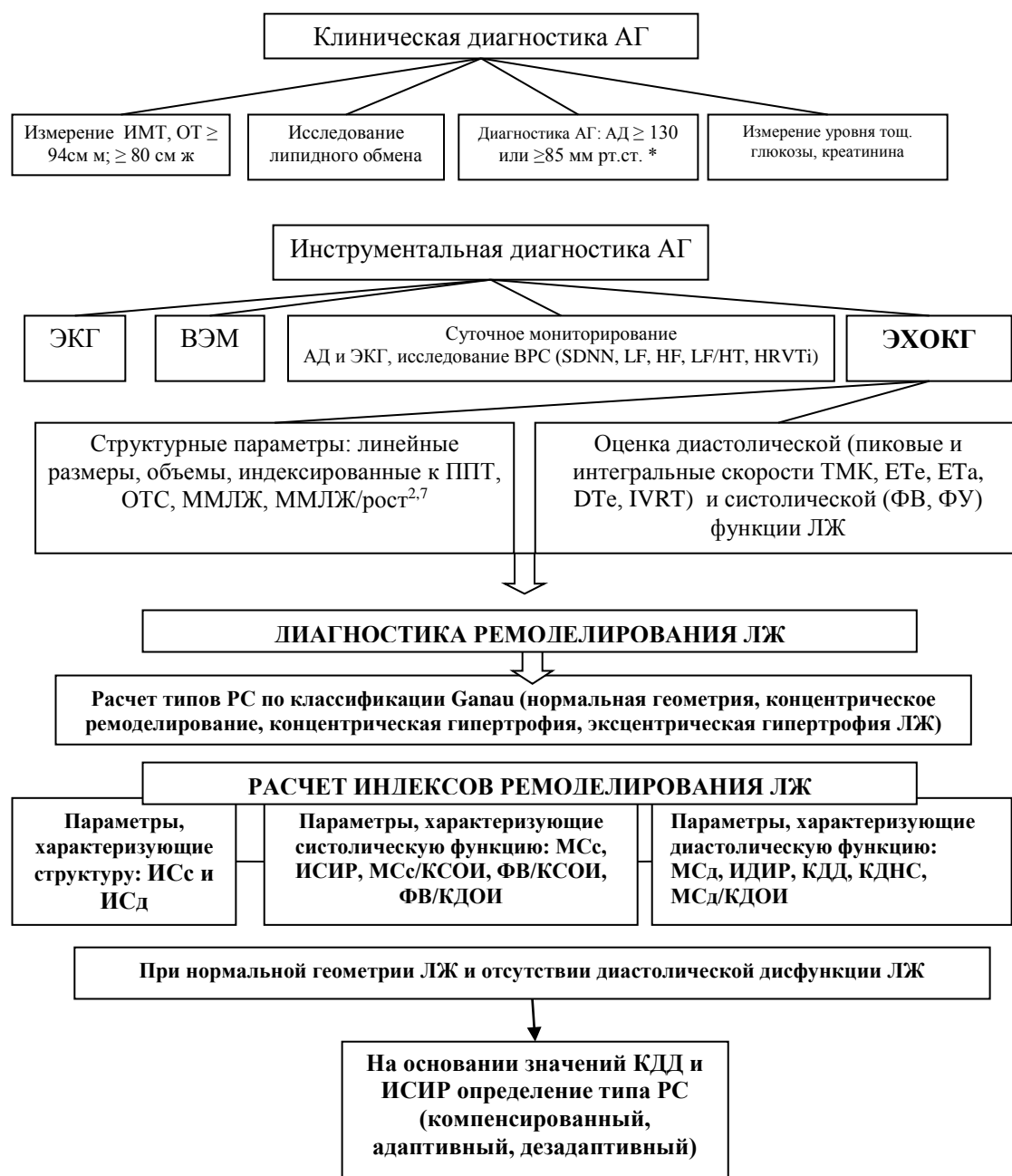
На каждом из этапов сердечно-сосудистого континуума: и при воздействии факторов риска, и при развившихся сопутствующих заболеваниях и осложнениях, ремоделирование ЛЖ у больных АГ имеет некую нозологическую специфичность и подчиняется определенным закономерностям.

Однако, ремоделирование ЛЖ при любом из заболеваний может иметь различную направленность: компенсировать дебютирующие патологические процессы, эффективно к ним адаптировать сердце, либо изначально быть дезадаптивным, сопровождаясь быстрым развитием дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. На основании исследованных маркеров ремоделирования ЛЖ предложена классифицирующая модель ремоделирования ЛЖ. Выяснено прикладное значение данной модели: при ее использовании проведена оценка кардиопротективных возможностей блокаторов РААС и статинов на отдельных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Предложен диагностический алгоритм для наиболее ранней диагностики ремоделирования ЛЖ у больных АГ (рис.62).

Выявлены особенности кардиопротективных эффектов блокаторов РААС и статинов и их выраженность на этапах сердечно-сосудистого континуума. Это имеет клиническую значимость, и дает право обосновать назначение АРА II на более ранних, а иАПФ – на более поздних этапах СС континуума.

Исследование влияния статинов на процессы ремоделирования ЛЖ у больных АГ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума позволяет сделать вывод о целесообразности наиболее раннего их назначения.



ТМК – трансмитральный кровоток, ET e, ET a – время изгнания пиков E и A, DTe – время замедления пика E, IVRT – время изоволюмического расслабления.
 МСс и МСд – миокардиальный стресс в систолу и диастолу; ИСИР и ИДИР – индексы ремоделирования систолический и диастолический; ИСс и ИСд – индексы сферичности систолический и диастолический; КДД – конечно-диастолическое давление; КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ, РС – ремоделирование сердца

Рис. 62. Алгоритм ранней диагностики ремоделирования сердца у пациентов с АГ.

Значимым является и факт выявленного синергизма кардиопротективного эффекта блокаторов РААС и статинов, и выявления оптимальных лекарственных комбинаций на этапах сердечно-сосудистого континуума.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с факторами кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями при ЭхоКГ проводить расчет индексов ремоделирования. Это позволит оценить структурно-функциональное состояние сердца, выявить наиболее ранние признаки его ремоделирования и выделить группу больных, нуждающихся в ранней кардиопротекции.
2. В рамках обследования кардиологического больного необходимо проводить исследование variability ритма сердца для выявления ранних маркеров дисбаланса вегетативной нервной системы.
3. Рекомендуется, используя предложенную методику исследования маркеров ремоделирования, рассчитывать КДД и ИСИР для ранней диагностики инициального ремоделирования сердца.
4. Предложенную классификацию ремоделирования ЛЖ целесообразно использовать как для выявления признаков ремоделирования ЛЖ, так и для оценки динамики состояния сердца, в том числе под влиянием лечения.
5. С учетом полученных данных влияния на процессы ремоделирования препараты из группы АРА II более целесообразно назначать больным с АГ на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума (при АГ, АГ с дислипидемией, АГ с множественными факторами риска), а иАПФ оказывают более выраженное кардиопротективное действие на более поздних этапах (АГ и ИБС, АГ и ИБС с ХСН).
6. Использовать представленные доказательства различной выраженности влияния статинов на ремоделирование ЛЖ на этапах сердечно-сосудистого континуума: целесообразно наиболее раннее их назначение на этапах сердечно-сосудистого континуума, т.е. при АГ, АГ с дислипидемией, а также использовать кардиопротективный потенциал статинов на поздних этапах континуума, в т.ч. при ХСН.

7. Учитывая взаимнопотенцирующее влияние статинов и блокаторов РААС, на ранних этапах (АГ, АГ с ДЛП, АГ с множественными факторами риска) целесообразно назначение статинов в комбинации с АРА II, а с иАПФ на более поздних этапах (АГ с ИБС, АГ и ИБС с ХСН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агеев Ф.Т.* Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Агеев Фаиль Таипович – М., 1997. - 241 с.
2. *Адерихо К.Н.* Нарушение углеводного обмена как фактор риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у лиц, подвергшихся воздействию радиации / К.Н. Адерихо // Медицинские новости. - 2003. - № 9. – С. 4.
3. *Антигипертензивная* активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренинеком/ко-ренинеком по данным исследования RU-003 / Р.Х. Афаунов, А.Н. Крутиков, И.С. Кириенков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 08, № 5. – 5с.
4. *Аронов Д.М.* Профилактика и лечение атеросклероза / Д.М. Аронов. - М.: Триада-Х, 2000. – 115с.
5. *Архипов М.А.* Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения/ М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко // Под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002. – 29 с.
6. *Барорефлекторная* регуляция кровообращения в условиях диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными типами гипертрофии левого желудочка / О.Г. Зверев, Д.А. Зверев, Е.А. Шлойдо [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – Т.21. – С.51-55.
7. *Беленков Ю.Н.* Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова // Кардиология. - 1996. - № 4. - С. 15 - 23.
8. *Беленков Ю.Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 4, № 14. – С. 161–163.
9. *Беленков Ю.Н.* Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев// Журнал Сердечная Недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 7-11.

10. *Белов Ю. В.* Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С.19-23.
11. *Бильченко А.В.* Взаимосвязь автономной регуляции и диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным анализа вариабельности сердечного ритма / А.В. Бильченко // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина; Серия «Медицина». - 2002. - № 4. – С. 11-14.
12. *Бокерия Л.А.* Ишемическое ремоделирование левого желудочка / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, И.В. Ключников. - М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 9 с.
13. *Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2004. - № 1. - С. 4-7.*
14. *Бойцов С.А.* Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии? / С.А. Бойцов // Consilium medicum. – 2004. - № 5. – С. 18–20.
15. *Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни / В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, А.В. Саночкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 1999. – Т.13. – С. 41-47.*
16. *Вариабельность ритма сердца у больных с сердечно-сосудистой патологией / А.В. Туев, Н.Г. Потешкина, А.Ю. Вышенская, Н.Е. Григориади // От исследований к клинической практике: тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – СПб., 2002. – С.416.*
17. *Вариабельность сердечного ритма в прогностической оценке гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией / О.А. Харченко, А.В. Татьяненко, С.В. Романенко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2004. – Т. 35, Приложение. – С. 74-75.*
18. *Вариабельность сердечного ритма в современной клинике / Н.И. Яблчанский, Б.Я. Кантор, А.В. Мартыненко [и др.]. - Донецк: Будень, 1997. – 128 с.*
19. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752с.*

20. *Влияние* различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев, Э.А. Пушина [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. - №3. – С.55-58.
21. *Влияние* степени артериальной гипертензии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений на вариабельность ритма сердца / Н.Г. Потешкина, Н.Е. Григориади, Е.В. Шнюкова [и др.] // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 307.
22. *Влияние* спираприла на ремоделирование сердца у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией / М. М. Берая, В.В. Петрий, В. И. Бувальцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т.63, № 1. – С.87-92.
23. *Влияние* терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни / О. М. Моисеева, О. А. Беркович, С. В. Виллевалде [и др.] // Российский кардиологический журнал: Научно-практический медицинский журнал. - 2005. - № 4. - С. 76-80.
24. *Волков В.С.* Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью / В.С. Волков, Е.С. Мазур // Кардиология. – 2000. - № 3. – С. 27–30.
25. *Гликозилированные* протеины: Биохимия неферментативного гликозилирования протеинов / В.А. Галенок, П.Н. Боднар, В.Е. Диккер [и др.] // Новосибирск: Наука. Сиб. Отделение. - 1989. - 258 с.
26. *Гурбич Е.А.* Суточный профиль артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью при различной реактивностью организма / Е.А. Гурбич // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12, №2. – С. 214-217.
27. *Диагностика* и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. Ред. Р.Г. Оганова. – 2-е издание. – М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2009. – С. 292-332.
28. *Диагностика* и лечение метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. Ред. Р.Г. Оганова. – 2-е издание. – М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2009; 106-148.
29. *Диагностика* и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. Ред. Р.Г. Оганова. – 2-е издание. – М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2009. – С. 20-98.

30. *Диагностика* и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. / Под. Ред. Р.Г. Оганова. – 2-е издание. – М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2009; 332-386.
31. *Дисфункция* вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, Л.А. Котлярова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 85-90.
32. *Зарубин Ф. Е.* Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода / Ф. Е. Зарубин // Вестник аритмологии. – 1998. - № 10. – С. 25-30.
33. *Клиническая* значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности Q-T при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, Е.Е. Торочкина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 39-42.
34. *Конради А.О.* Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Конради Александра Олеговна - М., 2003. – 127с.
35. *Конради А.О.* Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А.О. Конради, А.В. Жукова, Т.А. Винник // Артериальная гипертензия. - 2002. – Т. 1, № 8. - С. 4.
36. *Крылова Н.В.* Микроциркуляторное русло человека / Н.В. Крылова, Т.М. Соболева. - М.: Медицина, 1986. - 62 с.
37. *Крыжановский В.А.* Диагностика и лечение сердечной недостаточности / В.А. Крыжановский. – М.: Знание, 1998. – 182 с.
38. *Кузнецов Г.Э.* Оценка функции левого желудочка с позиции изменений его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / Г.Э. Кузнецов// Журнал сердечная недостаточность. – 2002.- Т. 3, № 6. - С. 292-294.
39. *Куприянов В.В.* Микроциркуляция и актуальные аспекты клинической микроангиологии / В.В. Куприянов, А.Н. Тихомиров, О.В. Александров // Вестн. АМН СССР. – 1977. – № 6. – С. 26-35.

40. *Кухарчук В.В.* Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания / В.В.Кухарчук // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, № 5. – 5 с.
41. *Макаров Л.М.* Противоречивые аспекты анализа variability ритма сердца при холтеровском мониторинге / Макаров Л.М.// Третья научно-практическая конференция. Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств: М. – 2001. - С. 89-93.
42. *Макаров Л.М.* Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. - М.: Медпрактика, 2000. - 216с.
43. *Макарошкина Н.Г.* Показатели жесткости и активной релаксации левого желудочка в острой лекарственной пробе с анаприлином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по диастолическому типу / Н.Г. Макарошкина, Т.Ф. Перетолчина// *Аллергология и иммунология*. – 2007. – Т. 8. - № 3. - С. 262
44. *Мамедов М.Н.* Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска / М.Н. Мамедов, В.М. Горбунов, Н.В. Киселева // *Кардиология*. – 2005. – Т. 45, № 11. – С. 34-40.
45. *Мареев В. Ю.* Определение понятия ХСН, причины развития, патогенез, классификация и цели терапии / В. Ю. Мареев // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 07, № 1. – 6с.
46. *Масса* миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев, А.Л. Аляви [и др.] // *Кардиология*. – 2000. - № 3. – С. 31-38.
47. *Михайлов В.М.* Variability ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. - Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 141с.
48. *Национальные* рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Третий пересмотр // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.
49. *Нейрогуморальная* регуляция у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда / О.А. Назарова, Е.А. Шутемова, Ф.Ю. Фомин [и др.] // *Журнал Вестник аритмологии*. – 2005. - №40. – С. 45-49.

50. *Особенности* ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления / С.Б. Шустов, А.В. Барсуков, М.А. Аль-Язиди [и др.] // Артериальная Гипертензия. – 2002. – Т.8, № 2. – 5 с.
51. *Особенности* структурно-геометрического состояния левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией / Е.Е. Климова, И.Г. Федотов, Т.Ю. Жидкова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009.- № 5. – С. 36-44.
52. *Павлова О. С.* Возможности медикаментозной коррекции на ремоделирование миокарда левого желудочка / О. С. Павлова, Т. А. Нечесова // Медицинская панорама. – 2002. - № 6. – 4 с.
53. *Павлова О. С.* Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / О.С. Павлова, Т. А. Нечесова // Медицинская панорама. – 2002. - № 6. – 4 с.
54. *Подзолков В.И.* Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, В.А. Булатов. // Российский Медицинский Журнал. – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 1517–1523.
55. *Показатели* вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью, взаимосвязь с параметрами гемодинамики и структурно-функциональным состоянием миокарда / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, А.О. Конради [и др.] // Артериальная гипертензия. – 1996. – Т. 1., № 2. - С. 7-11.
56. *Распространенность* начальных форм ишемической болезни сердца в зависимости от факторов риска у военнослужащих опасных профессий / В.Б.Симоненко, А.Г. Каракозов, И.Б. Никитина [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 19–22.
57. *Рациональная* фармакотерапия сердечно–сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Е.И.Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова [и др.]. - М.: Литтерра, 2004. - 972 с.
58. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISATICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
59. *Результаты* анализа показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ревматоидным артритом / Г.Б. Колотова, Д.Е.Завалина,

И.Ф.Гришина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2006.- № 3. - С. 93-94.

60. *Ремоделирование* и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.А. Козина, Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2003. - Т. 9, № 4. – 5 с.

61. *Рогоза А.Н.* Суточное мониторирование артериального давления / А.Н. Рогоза // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т.1, №5. – С. 240-242.

62. *Розум Л.А.* Первичная артериальная гипертензия, вариабельность суточного профиля артериального давления и ритма / Л.А. Розум, В.П. Подпалов // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 319.

63. *Роль* жизненного истощения в развитии артериальной гипертензии у мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ "MONICA") / В.В.Гафаров, Е.А.Громова, И.В.Гагулин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, № 3. – 2004.

64. *Сапин М.Р.* Анатомия человека в 2-х томах, Т.2 / М.Р. Сапин. - М.: Медицина, 2001. – 445 с.

65. *Свищенко Е.П.* Динамика гипертрофии левого желудочка под влиянием длительной терапии лозартаном у больных гипертонической болезнью / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, Л.А. Мищенко // Здоровье Украины. – 2008. - № 5. – С. 26-27.

66. *Сергушкина Н. Г.* Сравнительная оценка эффективности и влияния на ремоделирование сердца и сосудов блокаторов рецепторов к ангиотензину и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией : дис. ... кандидата мед. наук.: 14.00.06 / Сергушкина Наталья Григорьевна. - Москва, 2008.- 101 с.

67. *Сидоренко Б.А.* Гипертрофия миокарда левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием гипертензивной терапии /Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 1998. – Т. 5. – С. 80-85.

68. *Соколов С.Ф.* Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С.Ф. Соколов, Т.А. Малкина // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т.1, № 2. – С. 72-75.
69. *Спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений у больных эссенциальной артериальной гипертензией* / О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, М.В. Нестерова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2000. - № 6. – С. 60-65.
70. *Структура факторов риска, поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах* / С.А. Бойцов, А.М. Уринский, Р.Л. Кузнецов [и др.] // Кардиология. – 2009. - № 4. – С. 19-24.
71. *Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике* / Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина [и др.] // Consilium medicum. – Приложение «Артериальная гипертензия». - 2001. – № 2. - С. 3–14.
72. *Теплова Н. В.* Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии / Н. В. Теплова // Русский медицинский журнал. - 2004. – Т. 12, № 9 . - С. 523-527.
73. *Терентьев В.П.* Особенности функционирования симпато-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии / В.П. Терентьев, Е.В. Беловолова, Б.Я. Зонис // Российский кардиологический журнал. – 2001. - № 4. – С. 39-42.
74. *Характер сосудистых поражений и чувствительность к гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией с ожирением и базальной гиперинсулинемией* / Е.М. Евсиков, В.А. Люсов, О.А. Байкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2001. - № 1. - С. 13-19.
75. *Хежева Ф. М.* Металлопротеиназная активность и ее связь с массой миокарда и диастолической функцией сердца у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Хежева Фатима Мухамедовна. – Москва, 2007. – 24 с.
76. *Чазова И.Е.* Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии / И.Е.Чазова, Л.Г. Ратова // М: Медиа Медика. – 2005. – С. 655—677.
77. *Чазова И.Е.* Лечение пациента с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, Д.М.

Атауллаханова // *Consilium medicum*. – Приложение «Артериальная гипертензия». - 2006. – № 1. - С. 22–27.

78. *Чазова И.Е.* Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Consilium-medicum*. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 587-591.

79. *Чазова И.Е.* Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Сердце*. – 2003. – Т. 2, №3(9). – С. 4-10.

80. *Шахов В.П.* Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии / В.П. Шахов, С.В. Попов. – Томск, 2004. – 169с.

81. *Шевченко О. В.* Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Шевченко Ольга Валерьевна. – Саратов, 2008. – 25с.

82. *Шиллер Н.* Клиническая эхокардиография. – 2-е изд / Н. Шиллер. - М.: Практика, 2005. – С. 78-90.

83. *Шляхто Е.В.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто // *Артериальная гипертензия*. – 2003. - № 3. – С. 81-88.

84. *Шляхто Е.В.* Патогенез гипертонической болезни / Е.В. Шляхто // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2002. – Т.3, № 1. – С. 12-13.

85. *Шмидт Р.* Физиология человека: в 4 томах. Том 3 / Р. Шмидт, Г. Тевс – М., 1986. – С. 288.

86. *Шуайпова П. К.* Вариабельность ритма сердца у больных пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Шуайпова Патимат Казимагомедовна. – Махачкала, 2007. – 123с.

87. *Шхвацабая И. К.* Гипертоническое сердце / И. К. Шхвацабая., А. П. Юренев // *Кардиология*.— 1988.— Т. 28, № 12.— С. 5–9.

88. *Явелов И.С.* Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И.С. Явелов // *Сердце*. – 2006. - № 1. – С.18-23.

89. *Abel E. D.* Cardiac Remodeling in Obesity / E. D. Abel, S.E. Litwin, G. Sweeney// *Physiol Rev*. – 2008. – Vol. 88. - P. 389–419.

90. *Acute* antiischemic effects of perindoprilat in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function / G.L. Bartels, A.F. Van den Heuvel, D.J. Van Veldhuisen [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 332–336.
91. *Adherence* to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidemia, or both / J.S. Schwartz, T. McLaughlin, D. Griffis [et al.] // *Abstracts of 52th Annual Scientific Session of American College of cardiology.* – 2003. – P. 1.
92. *Adherence* with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy / R.H. Chapman, J.S. Benner, A.A. Petrilla [et al.] // *Abstarcs of 9th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* – 2004. – P. 2.
93. *Additive* beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 14. – P. 3687–3692.
94. *An* HMGKoA reductase inhibitor, cerivaststin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro / M. Aikawa, E. Rabkin, S. Sugiyama [et al.] // *Circulation.* -2001. – Vol. 103. – P. 276-283.
95. *Anderson K.R.* Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease / K.R. Anderson, M.G. Sutton, J.T.Lie // *J Pathol.* - 1978. – Vol. 128. – P. 79–85.
96. *Angiotensin* receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression / A.D. Everett, A. Tufro-McReddie, A. Fisher [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 587–592.
97. *Angiotensin* II type 1 receptor antagonism improves endothelial vasodilator function in L-NAME-dependent mechanism / C.V. De Gennaro, S. Fioretti, A. Rigamonti [et al.] // *J Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 95–102.
98. *Angiotensin* II AT1 receptor antagonist inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release / L. Kalinovsky, S. Maty, E. Chabielska [et al.] // *Hypertens.* – 2002. – Vol. 40. – P. 521–527
99. *Anversa P.* Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction / P. Anversa, G. Olivetti, J.M. Capasso // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 7–16.

100. *Apoptosis* in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rats / E. Teiger, T.V. Dam, L. Richard [et al.] // *J Clin Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 2891–2897.
101. *Apoptosis* in the failing human heart / G. Olivetti, R. Abbi, F. Quaini [et al.] // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1131–1141.
102. *Association* of cardiac autonomic function and the development of hypertension – the ARIC-study / D. Liao, J. Cai, R.W. Barnes [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol.9, № 12. – P. 1147-1156.
103. *AT2* receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post – myocardial infarction remodeling / Y. Oishi, R. Ozono, M. Yoshizumi [et al.] // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 80. – P. 82–88.
104. *Bertrand M.E.* ACE inhibition and coronary artery disease / M.E. Bertrand, E. Van Belle // *Medicographia.* – 2001. – Vol. 23. – P. 27–32.
105. *Blood* pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R.Peto, J.Cutler [et al.] // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 765–774.
106. *Blyakhman F.A.* LV Mechanical remodeling as an important determinant of the MVO₂ and coronary blood flow in patients with IHD / F.A. Blyakhman, S.Y. Sokolov, B.L. Mironkov // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27 (Suppl. I). – P.173.
107. *Bolognese L.* Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / L. Bolognese, G. Cerisano // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 79-83.
108. *Brown D. W.* Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D. W. Brown, W. H. Giles, J. B. Croft // *Am. Heart J.* – 2000.- Vol. 140. – P. 848—856.
109. *Brunner H.R.* Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease / H.R. Brunner // *Am J Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 3–9.
110. *Callahan A.S.* Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms / A.S. Callahan // *Curr Atheroscler Rep.* – 2003. - Vol. 5, № 1. – P. 33–37.

111. *Can* transthoracic Doppler echocardiography predict the discrepancy between left ventricular end-diastolic pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure / Y. Hadano, K. Murata, J. Liu [et al.] // *Circulation J.* – 2005. – Vol. 69, № 4. – P. 432-438.
112. *Candesartan* inhibits sinoaortic denervation-induced cardiovascular hypertrophy in rats / C.Y. Miao, H.H. Xie, J.J. Wang [et al.] // *Acta Pharmacol.* - 2002. – Vol. 23. – P. 713–720.
113. *Candesartan* cilexetil improves left ventricular function in patients with hypertensive heart disease / N. Isobe, K. Taniguchi, S. Oschima [et al.] // *Circ J.* - 2002. – Vol. 66. – P. 993–999.
114. *Cardiac* hypertrophy in spontaneously hypertensive rats / S. Sen, R.C. Tarazi, P. Khairallah [et al.] // *Circ. Res.* – 1974. - Vol. 35. – P. 775-781.
115. *Cardiac* myocyte necrosis induced by angiotensin II / L.B. Tan, J.E. Jalil, R. Pick [et al.] // *Circ Res.* – 1991. – Vol. 69. – P. 1185–1195.
116. *Cardiovascular* morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol / B. Dahlöf, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
117. *Cholesterol* reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial / J. Dupuis, J.C. Tardif, P.Cernacek [et al.] // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99, № 11. - P. 3227 – 3233.
118. *Chronic* angiotensin II receptor blockade induced cardioprotection during ischemia by increased PKC-epsilon expression in the mouse heart / S.A. Lange, B. Wolf, K. Schober [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 2007. – Vol. 49. – P. 46–55.
119. *Cohn J. N.* Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J. N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 – P. 569-582.
120. *Comparative* effects of angiotensin II AT₁-type receptor antagonists in vitro on human platelet aggregation / M. Monton, A. Jimenez, A. Nuruz [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 906–913.
121. *Comparative* effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M.L. Muiesan, L. Valagussa [et al.] // *J Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2293–2300.

122. *Comparison* of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators / R.S. McKelvie, S. Yusuf, D. Pericak [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1056–1064.
123. *Conti C.R.* Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease / C.R. Conti // *Am Heart J*. – 2001. – Vol. 141 (2 Suppl). – P. 12–14.
124. *Crisby M.* Modulation of the inflammatory process by statins / M.Crisby // *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. – 2005. – Vol. 1, № 9. – P. 3.
125. *Cuocolo A.* Assessment of poststress left ventricular ejection fraction by gated SPECT: comparison with equilibrium radionuclide angiocardiology / A.Cuocolo, A Wanda; C. M. Grazia [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2010. – Vol. 37, №2. – P.349-405.
126. *Dahlof B.* Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson // *Am J Hypertens*. – 1992. – Vol. 2. – P. 95–110.
127. *Definition* of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition / S.M. Grundy, H.B.Brewer, I. James [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.
128. *De Simone G.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight / G. De Simone, S.R. Daniels, R.B. Devereux // *J Am Coll Cardiol*. – 1992. – Vol. 20, № 5. – P. 1251-1260.
129. *Development* of a New Method for Estimating Visceral Fat Area with Multi-Frequency Bioelectrical Impedance / M. Nagai, H. Komiya, Y. Mori [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med*. – 2008. – Vol. 214. – P. 105-112.
130. *Devereux R.B.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in men: anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – Vol. 55. – P. 613-618.
131. *Dickstein K.* Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial / K. Dickstein, J. Kjeksus // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.

132. *Different* Impact of the Metabolic Syndrome on Left Ventricular Structure and Function in Hypertensive Men and Women / G. Schillaci, M. Pirro, G. Pucci [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 881-886.
133. *D. Du Bois*. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. Du Bois // *Arch Intern Med*. – 1916. – Vol. 17. – P. 863-871.
134. *Dupuis J*. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins / J. Dupuis // *Atheroscler Suppl*. – 2001. – Vol. 2. – P. 9–14.
135. *Dose* dependent effects of perindopril on blood pressure and small artery structure / N.K. Thybo, N. Korsgaard, S. Eriksen [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 4, № 23. – P. 659–666.
136. *Dyslipidemia* and the risk of incident hypertension in men / R.O. Halperin, H.D. Sesso, J. Ma, J.E. Buring [et al.] // *Hypertension*. – 2006. - Vol. 47. – P. 45-50.
137. *Dyslipidemia* as a predictor of hypertension in a middle-aged men/ D.M. Laakosonen, L. Niskanen, K. Nyysönen et al.// *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29/ - P. 2561-2568.
138. *Dyker A.G*. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent ischemic stroke / A.G. Dyker, D.G. Grosset, K.R. Lees // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 580–583.
139. *Dzau V.J*. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau, E.M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850–2870.
140. *Early* identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography / F.J. Mannaerts, J.A. van der Heide, M.G. Stoel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. - Vol. 25(8) – P. 680-687.
141. *Echocardiographic* criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study / D. Levy, D.D. Savage, R.J. Garrison [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1987. – Vol.59. – P. 956-960.
142. *Echocardiographically* detected LVH: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study / D. Levy, K. Anderson, D. Savage [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1988. – Vol. 108. – P. 7–13.

143. *Effects of angiotensin II antagonist on reperfusion arrhythmias in dogs* / K. Matsuo, K. Kumagai, M. Annoura [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol* - 1997. – Vol. 20. – P. 938–945.
144. *Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist (candesartan) in preventing fatal ventricular arrhythmias in dogs during acute myocardial ischemia and reperfusion* / N. Hjura, T. Wakatsuki, T. Yamamoto [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2001. – Vol. 38. – P. 729–736.
145. *Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension* / L. Chiadoni, A. Viridis, A. Magagna [et al.] // *Hypertens*. – 2000. – Vol. 35. – P. 501–506.
146. *Effects of angiotensin II receptor blockade versus angiotensin-converting-enzyme inhibition on ventricular remodeling following myocardial infarction in the mouse* / R.D. Patten, M.J. Aronovitz, M. Einstein [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2003. – Vol. 104. – P. 109–118.
147. *Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia* / H.B. Leu, J.W. Chen, T.C. Wu [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2005. – Vol. 28, № 9. – P. 423–428.
148. *Effects of obesity and weight loss on cardiac function and valvular performance* / K. Karason, I. Wallentin, B. Larsson [et al.] // *Obes Res*. – 1998. – Vol. 6. – P. 422–429.
149. *Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)* / H. Buchwald, R.L. Varco, J.P. Matts [et al.] // *N Engl J Med*. – 1990. – Vol. 323. – P. 946–955.
150. *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / the EUROPA study* // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
151. *Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE)* / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 7. – P. 919–925.
152. *Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril* / A. Cuocolo, G. Shorto, R. Irro [et al.] // *J Hypertens*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1759–1766.

153. *Elmfeldt D.* The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy / D. Elmfeldt, B. Olofsson, P. Meredith // *Blood Pressure.* – 2002. – Vol. 11. – P. 293–301.
154. *Endothelial* dysfunction in congestive heart failure: ACE inhibitors vs. angiotensin II antagonism / A. Shafer, D. Fraccarollo, P. Tas [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 151–159.
155. *Evidence* of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure / V.G. Sharov, H.N. Sabbah, H. Shimoyama [et al.] // *Am J Pathol.* – 1996. – Vol. 148. – P. 141–149.
156. *Evidence* for primary genetic determination of heart rate regulation. Chromosomal mapping of a genetic locus in rat / R.Kreutz, B.Struk, P.Stock [et al.] // *Circulation.* – 1997. - № 96. P. 1078-1159.
157. *Euro Heart Survey Investigators.* Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study / C.A. Daly, B. De Stavola, J.L. Sendon [et al.] // *BMJ.* - 2006. – Vol. 7536, № 332. – P. 262–269.
158. *Fibrillar* collagen and remodeling of dilated canine left ventricle / K.T. Weber, R. Pick, M.A. Silver [et al.] // *Circulation.* - 1990. - Vol. 82. – P. 1387–1401.
159. *Focused* 2009 update incorporated into ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report from the American College of Cardiology foundation / S.A.Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 391-479.
160. *For* the Multirisk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton [et al.] // *Diabetes Care.* - 1993. - Vol. 16. - P. 434-444.
161. *Flynn J.D.* Effects of the angiotensin II subtype 1 receptor antagonist losartan on functional recovery of isolated rat hearts undergoing global myocardial ischemia-reperfusion / Flynn JD, Akers WS. // *Pharmacotherapy.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1401–1410.
162. *Genetic* and Environmental Contributions to BMI in Adolescent and Young Adult Women / A.E. Duncan, A. Agrawal, J.D. Grant [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 1040-1043.

163. *Giannuzzi P.* Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Echo Substudy / P.Giannuzzi, P.L. Temporelli, E. Bosimini // *Am. Heart. J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 131-138.
164. *Global* cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model / Weisman H., Bush D.E., Mannisi J.A. [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1985. – Vol. 5. – P. 1355–1417.
165. *Grossman W.* Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle / W Grossman, D Jones, LD McLaurin // *J Clin Invest.* – 1975. - Vol. 56. – P. 56– 64.
166. *Guidelines* Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J.Hypertens.* - 2003. - № 21. – P. 1011–1053.
167. *Halcox J.P.* Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy / J.P. Halcox, J.E. Deanfield // *Circulation.* –2004. - Vol. 109, № 21(Suppl 1). – P.1142–1148.
168. *Hassan H.H.* Cellular cholesterol homeostasis in vascular endothelial cells / H.H. Hassan, M. Denis, L. Krimbou // *Can J Cardiol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 35–40.
169. *Heart* rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk of sudden death / A Algra, JGP Tijssen, JRTS Roelandt [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 88. - P. 180.
170. *Heart* rate variability in hypertensive subjects / G. Piccirillo, M.R. Munizzi, F.L. Fimognari [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 1996. - Vol.53, № 3. – P. 291-298.
171. *Heart* rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology // *Circulation.* – 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
172. *Hojo Y.* Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction / Y. Hojo, U. Ikeda, S. Ueno // *Jpn. Circ. J.* – 2001. – Vol. 65. – P. 71-75.
173. *Ide T.* Mitochondrial DNA Damage and Dysfunctions Associated With Oxidative Stress in Failing Hearts After Myocardial Infarction / T. Ide, H. Tsutsui, S. Hayashidani // *Circ. Res.* – 2001. –Vol. 88. – P. 529-535.

174. *Impact* of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure / K. Karasona, L. Sjöström, I. Wallentin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1500-1505.

175. *Impact* of Obesity on Cardiac Geometry and Function in a Population of Adolescents: The Strong Heart Study / B.V. Howard, R.B. Devereux, M. Chinali [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2267-2273.

176. *Improvement* of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction / J.Bauersachs, P. Gallupo, D.Fraccarollo [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 9. – P. 982-985.

177. *Influence* of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension / M. Petretta, V. Bianchi, F. Marciano [et al.] // *J. Hypertens.* – 1995. - Vol. 13, № 11. – P. 1299-1306.

178. *Influence* of the angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dog heart / B. Preckel, W. Schalak, M. Gonzalez [et al.] // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 404–412.

179. *Intimal* plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasoud imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1399-1406.

180. *Inflammation*, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 839-844.

181. *Is adiposopathy* (sick fat) an endocrine disease? / H. E. Bays, J. M. Gonzalez-Campoy, R. R. Henry [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2008. – Vol. 62, № 10. – P. 1474–1483.

182. *Jennings G.* Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis / G. Jennings, J. Wong // *J Hypertens Suppl.* – 1998. – Vol.16. – P. 29–34.

183. *Jones E.S.* Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodeling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade / E.S. Jones, M.J. Black, R.E. Widdop // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – Vol. 37. – P. 1023–1030.

184. *Joroch J.* Left ventricular diastolic function in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension / J. Joroch, K. Lobos-Grudzien, A. Kowalska // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (Abstract: Suppl). – P. 422.

185. *Kannel W.B.* Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA*. - 1979. – Vol. 241. - P. 2035–2038.
186. *Kannel W.B.* Left ventricular hypertrophy by Electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Heart Study / W.B. Kannel, I. Gordon, D. Offett // *Ann Intern Med*. – 1969. – Vol. 71. – P. 89-112.
187. *Kaplan N. M.* The Deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N. M. Kaplan // *Arch. Inter. Med*. - 1989. – Vol. 149. – P. 1514-1520.
188. *Koenig W.* Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study / W. Koenig // *Clin Drug Invest*. – 2000. – Vol. 19. – P. 239–246.
189. *Kydd A.* Perils of weight loss: the advantage of being obese in patients with heart failure / A. Kydd, P.J. Pugh // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 263-267.
190. *Lai T.* Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J.T. Fallon, J. Liu// *Cardiovasc. Pathol*. – 2000. – Vol. 9. – P. 323-335.
191. *Langewitz W.* Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress / W. Langewitz, H. Ruddel, H. Schachinger // *Am. Heart J*. – 1994. – Vol. 127. – P. 122-128.
192. *Law M.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment / M. Law, N.J. Wald // *Lancet*. – 2006. - Vol. 367, № 9509. – P. 469–470.
193. *Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden / T.S. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh [et al.] / Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 15, № 90. – P.1284-1289.
194. *Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. / J. Sundstrom, L. Lind, N. Nystrom [et al.] // Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2595-2600.
195. *Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / O. Nemoto, M. Kawaguchi, H. Yaoita [et al.] // Circ J*. – 2006. - Vol. 70. – P. 327-334

196. *Left* ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from endomyocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown [et al.] // *Circulation* 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
197. *Levy D.* Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study / D. Levy // *Drugs*. – 1988. – Vol. 56, № 5. – P. 1–5.
198. *Left* ventricular mass linked to cardiac noradrenaline in normotensive and in hypertensive patients / M. Kelm, S. Schafer, S. Miners [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1357-1364.
199. *Left* ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / R.G. McKay, M.A. Pfeffer, R.C. Pasternak [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 693–702.
200. *Left* ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape / G.F. Mitchell, G.A. Lamas, D.E. Vaughan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1136–1144.
201. *Left* ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome / F.N.Sonino, M.Boscaro, E.A.Rosei [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2003. – Vol. 41. – P. 2275-2279.
202. *Left* ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy / P.S. Douglas, R. Morrow, A. Ioli [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – Vol. 13. – P. 311–315.
203. *Left* ventricular shape changes during the course of evolving heart failure / H.N. Sabbah, T. Kono, P.D. Stein [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 266–70.
204. *Liao J.K.* Clinical implications for statin pleiotropy / J.K. Liao // *Curr Opin Lipidol.* – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 624–629.
205. *Left* ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study / S. De Castro, S. Caselli, M. Maron [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. - P. 205-209.
206. *Levy D.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage // *New Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
207. *Lipids*, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study /

M.J.McQueen, S.Hawken, X.Wang [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 224–33.

208. *Losartan* improves diastolic ventricular filling of hypertensive patients with diastolic dysfunction / J.C. Ayoub, J.V. Vitola, A.Jr. Parro [et al.] // *Hypertens Res*. – 1999. – Vol. 22. – P. 155–159.

209. *Malik M*. Heart rate variability / M. Malik // *Curr Opin cardiol*. – 1998. – Vol. 13. – P. 36-44.

210. *Malmqvist K*. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide / K Malmqvist, T Kahan, M Dahl // *Am J Hypertens*. – 2000. – Vol. 13. – P. 504–511.

211. *Marked* Regional Left Ventricular Heterogeneity in Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Patients: A Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Cardiovascular Magnetic Resonance and Echocardiographic Substudy / G.M. Pohost, L.J. Kortright, G. Perry [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 279-286.

212. *Martini G*. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in patients with borderline hypertension with and without left ventricular hypertrophy / G. Martini, F. Rabbia, L. Gastaldi // *Clin. And. Exp. Hypertens*. – 2001. – Vol. 23. – P. 77-87.

213. *McMurray J*. ACE-inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? / J.McMurray // *N Eng J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1615–1616.

214. *Mechanical* Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting More Than 12 Hours From Symptom Onset / A.Schumig, J. Mehilli, D. Antoniucci [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 2865-2872.

215. *Midwall* Left Ventricular Mechanics An Independent Predictor of Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension / G. De Simone; R.B. Devereux, M.J. Koren [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 259-265.

216. *Miki T*. Cardioprotective mechanism of ischemic preconditioning is impaired by postinfarct ventricular remodeling through angiotensin II type I receptor activation / T. Miki, T. Miura, A. Tsuchida // *J. Cardiol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 112-113.

217. *Mkrtchian L.G*. Parameters of 24-hour blood pressure monitoring, and cardiovascular remodeling in patients with primary arterial hypertension / L.G. Mkrtchian // *Klin Med*. – 2007. – Vol. 85, № 10. – P. 27-30.

218. *Multi-parameter in vivo cardiac magnetic resonance imaging demonstrates normal perfusion reserve despite severely attenuated b-adrenergic functional response in neuronal nitric oxide synthase knockout mice* / M.H. Vandsburger, B.A. French, P.A. Helm [et al.] // *European Heart Journal*. - 2007. - Vol. 28. - P. 2792–2798.
219. *Muntner P. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population* / P. Muntner, J. He, E.J. Roccella // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. - P. 897-902.
220. *Murry C.E. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium* / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation*. - 1986. – Vol. 74. – P. 1124-1136.
221. *Myers M.G. A dose response study of perindopril in hypertension: effects of blood pressure 6 and 24 hours after dosing* / M.G. Myers // *Can J Cardiol*. – 1996. – Vol. 12. – P. 1191–1196.
222. *Ng D.S. The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease* / D.S. Ng // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 165–175.
223. *Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans* / J.A. Rumberger, T.Behrenbeck, J.R. Breen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 1993. - Vol. 21. - P. 673–682.
224. *Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A₂ – induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation* / P. Li, M. Fukuhara, D.P. Diz [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2000. – Vol. 292. – P. 238–246.
225. *Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance* / H.O. Steinberg, H. Chaker, R. Leaming [et al.] // *J Clin Invest*. – 1996. – Vol. 97, № 11. – P. 2601-2610.
226. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26year followup of participants of the Framingham Heart Study* / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.T. McNamara [et al.] // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67. P. - 968-977.
227. *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension* / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.

228. *Pathogenesis* of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophy cardiomyopathy / A.J.Marian, R. Roberts, J.Deanfield [et al.] // *Lancet*. - 2000. - Vol. 355. - P. 355-357.
229. *Parati G.* Determinants of heart rate and heart rate variability / G. Parati, M. Di Rienzo // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 477-480.
230. *Pfeffer M.A.* Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — P. 1161-1172.
231. *Pitt B.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P.A. Poole–Wilson, R. Segl // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1582–1587.
232. *Pitt B.* Potential role of angiotensin–converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis / B. Pitt // *Eur Heart J*. – 1995. – Vol. 16. – P. 49–54.
233. *Power* spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: the effect of a left ventricular mass reduction / M.L. Muiesan, D. Rizzoni, R. Zulli [et al.] // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16, № 11. – P. 1641-1650.
234. *Prognostic* implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // *New Engl J Med*. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
235. *Progressive* left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler [et al.] // *Circulation*. - 1993. – Vol. 87. – P. 755–763.
236. *Pravastatin* inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies / S. Keidar, M. Aviram, I. Maor [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 1994. – Vol. 39. – P. 513-519.
237. *Prevention* of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N Engl J Med*. -1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
238. *Problems* of experimental trials of therapy in multiple sclerosis / G. A. Schumacher, G. Beebe, R. F. Kibler [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1965. - Vol. 122. - P. 552-568.

239. *Randomised* controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study / C.E. Mogensen, S. Neldam, I. Tikkanen [et al.] // Br Med J. – 2000. – Vol. 321. – P. 1440–1444.
240. *Randomised* trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group // Lancet. -1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
241. *Recommendations* for chamber quantification. Guidelines / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Eur J Echocardiography. – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.
242. *Recommendations* for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F.Nagueh, C.P. Appleton, T.C.Gillebert [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107 – 133.
243. *Regression* of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan / K. Malmqvist, T. Kahan, M. Edner [et al.] // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 1167–1176.
244. *Reiss K.* ANG II receptors, c-myc and c-jun in myocytes after myocardial infarction and ventricular failure / K. Reiss, J.M. Capasso, H.E. Huang [et al.] // Am J Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. 760–769.
245. *Relationship* between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension : M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies / M. O. Sasaki, A. Iuchi, M. Liao [et al.] // J Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1403–1411.
246. *Relationship* Between Left Ventricular Diastolic Relaxation and Systolic Function in Hypertension: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study / N.B. Jonathan, P. Vittorio, J.E. Liu [et al.] // Hypertension 2001. - Vol. 38. - P. 424-428.
247. *Relation* of Left Ventricular Diastolic Properties to Systolic Function in Arterial Hypertension / G. De Simone, R. Greco, G.F. Mureddu [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 152-157.
248. *Relation* of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function / R.B. Devereux, G. de Simone, T.G. Pickering [et al.] // Hypertension – 1998. – Vol. 31 – P. 929-936.

249. *Reversion* of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension / R.G. Asmar, B. Pannier, J.P. Santoni [et al.] // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78. – P. 941–950.
250. *Reversal* of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies / R.E. Schmieder, P. Martus, A. Klingbeil // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P. 1507–1520.
251. *Reversal* of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson // *J Hypertens*. – 1992. – Vol. 5. – P. 95–110.
252. *Right* ventricular dilatation and remodeling the first year after an initial transmural wall left ventricular myocardial infarction / K Hirose, N.H. Shu, J.E. Reed [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1993. – Vol. 72. – P. 1126–1130.
253. *Right* ventricular performance in severe obesity. Effect of weight loss / M. Maniscalco, A. Arciello, A. Zedda [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2007. – Vol. 37, № 4. – P. 270–275.
254. *Risk* of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study / D. Conen, P.M. Ridker, J.E. Buring [et al.] // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 432–440.
255. *Rosensen R.S.* Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin / R.S. Rosensen, C.C. Tangney, L.C. Casey // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 983–984.
256. *Rumberger J.A.* Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans / J.A. Rumberger, T. Behrenbeck, J.R. Breen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1993. – Vol. 21. – P. 673–82.
257. *Sadoshima J.* Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype / J. Sadoshima, S. Izumo // *Circ Res*. – 1993. – Vol. 73. – P. 413–423.
258. *Schachter M.* The Sympathetic Nervous System and Hypertension / M. Schachter // London: Martin Dunitz Ltd. – 1997. – P.2–56.
259. *Schmieder R.E.* Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies / R.E. Schmieder, P. Martus, A. Klingbeil // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 19. – P. 1507–1513.

260. *Schoelkens B.A.* ACE inhibition and atherosclerosis / BA Schoelkens, W.Landgraf // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 354–359.
261. *Seidell J.* Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone / J. Seidell, P. Björntorp, L. Sjostorm // *Metabolism.* - 1990. - Vol. 39. - P. 897.
262. *Sensitivity* to insulin during treatment with atenolol and meto-prolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients / T. Pollare, H. Lithell, I. Selinus, C. Berne // *B.M.J.* - 1989. - Vol. 298. - P. 1152-1157.
263. *Simvastatin-sodium* delays cell death of anoxic cardiomyocytes by inhibition of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger / Bastiaanse E.M., Atsma D.E., Kuijpers M.M. [et al.] // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 343. – P. 151-155.
264. *Simvastatin* therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase / L. Gao, W. Wang, Y.L. Li [et al.] // *Circulation.* – 2005. Vol. 112, № 12. – P. 1763–70.
265. *Simvastatin* prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress / S. Delbosc, J.P. Cristol, B. Descomps [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 142–147.
266. *Sorrentino S.* Nonlipid-lowering Effects of Statins / S. Sorrentino, U. Landmesser // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 459–466.
267. *Stable* angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets / Y. Y. Chirkov, A. S. Hons, S. R. Willoughby [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37, № 7. - P. 1851 1857.
268. *Statins* in the treatment of chronic heart failure: A systematic review / P.Harst, A.A.Voors, W.H.van Gilst [et al.] // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, №8. – P. 1403–1413.
269. *Statinstimulated* nitric oxide release from endothelium / L. W. Dobrucki, L. Kalinowski, I. T. Dobrucki [et al.] // *Med. Sci. Monit.* - 2001. - Vol.7, № 4. - P. 622- 627.
270. *Stork T. V.* Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T.V. Stork, R.M. Muller, G. Pisce // *Am J Cardiol.*- 1989. – Vol. 64. – P.655-660.

271. *Struijker-Boudier* H.A.J. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling / H.A. Struijker-Boudier, J.F. Smits, J.G. DeMey // *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 509–539.
272. *Surrogate* markers for cardiovascular disease: functional markers / J.N. Cohn, A.A. Quyyumi, N.K. Hollenberg [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol.109. – P. 31-46.
273. *Surrogate* markers for cardiovascular disease: structural markers / J.B. Mancini, B. Dahlof, J. Diez // *Circulation.* – 2004. – Vol.109. – P. 22-30.
274. *Systematic* Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin–Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension / D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol. 1, № 148. – P. 16–29.
275. *Telmisartan*, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / The ONTARGET Investigators // *New Eng J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
276. *The* cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau, E.M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850–2870.
277. *The* effect duration of candesartan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension / A Himmelmann, S Keinänen-Kiukaanniemi, A Wester [et al.] // *Blood Pressure.* - 2001. – Vol. 10. – P. 43–51.
278. *The* effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1996.- Vol. 335.- P. 1001-1009.
279. *The* effects of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure / Gurgun C. [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol.11. - P. 152
280. *The* HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* — 2000. – 15 p.
281. *The* PREAMI Investigators. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Perindopril on Left Ventricular Remodeling and Clinical Outcome. Results of the Randomized Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute

Myocardial Infarction (PREAMI) Study // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 659-666.

282. *The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure* / M. Rauchhaus., A.L. Clark, W. Doehner [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2003. – Vol. 43. – P. 1933–1940.

283. *Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension* / K. Mitsunami, S. Inoue, K. Maeda [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. - 1998. – Vol. 12. – P. 469–474.

284. *Tentolouris N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome* / N. Tentolouris, G. Argyrakopoulou, N. Katsilambros // Neuromolecular Med. - 2008. - № 10. – P.169-178.

285. *Treatment patterns for hypertension, dyslipidemia, and both conditions in the United Kingdom: 1997 to 2001* / T.M. MacDonald, S.V. Morant, C.L. Baker et al. // Abstract of 20-th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. – 2004. – 5p.

286. *Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia* / Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V. [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 35. – P. 549–555.

287. *Vakili B.A. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy* / B.A. Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux // Am Heart J. – 2001. – 141. – P. 334-341.

288. *Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricle dysfunction* / M. Pfeffer, J. McMurray, E. Velazquez [et al.] // N Eng J Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1893–1906.

289. *Vascular effects of simvastatin combined with ramipril in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease, compared with simvastatin alone: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study* / K.K. Koh, J.W. Son, J.Y. Ahn [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 177, № 1. – P. 147–153.

290. *Villareal F.J. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts* / F.J. Villareal // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2849–2861.

291. *Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent hypertrophy in rats* / A. Morimoto, T. Nishikimi, F. Yoshihara [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 1146-1152.

292. *Vogel R.A.* Cholesterol lowering and endothelial function / R.A. Vogel // *Am J Med.* – 1999. Vol. 107. – P. 479-487.
293. *Wang O.D.* Effects of the insurmountable angiotensin II AT1 receptor antagonist candesartan and the surmountable antagonist losartan on ischemia/reperfusion injury in rat hearts / O.D. Wang, P.O.Sjoquist // *Eur J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 380. – P. 13–21.
294. *Weber K.T.* Pathological hypertrophy and the cardiac interstitium: fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system / K.T. Weber, C.G. Brilla // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1849–1865.
295. *Wei S.* Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling post-myocardial infarction / S. Wei, L.T. Chow, I.O. Shum // *J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5. – P. 117-126.
296. *What's what.* A guide to acronyms for cardiovascular trials // *Experta Medica for AstraZeneca* (www. Incirculation.net). - 2006.
297. *Women's Health Study (WHS): A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin and Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer/ Long-term Intervention Study Group* // *NEJM.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1293-1304.
298. *Xu Y.* Cardioprotection after angiotensin II type 1 blockade involve angiotensin II type 2 receptor expression and activation of protein kinase C-epsilon in acutely reperfused myocardial infarction in the dog. Effect of UP269-6 and losartan on AT1 and AT2-receptor expression and IP3-receptor and PKC-epsilon proteins / Y. Xu, V. Menon, B.Jugdutt // *JRAAS.* – 2000. – Vol. 1. – P. 184–195.
299. *Yin F.P.* Ventricular wall stress / F.P. Yin // *Circ Res.* - 1981.- Vol. 49. – P. 829–842.
300. *Yoshida H.* Characterization of cardiac myocyte and tissue beta-adrenergic signal transduction in rats with heart failure / H. Yoshida, K. Tanonaka, Y. Miyamoto // *Cardiovasc.Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 34-45.