

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

На правах рукописи

**ГРИГОРИЧЕВА**

**Елена Александровна**

**ТИПОВЫЕ РЕАКЦИИ И ОСОБЕННОСТИ МНОГОУРОВНЕВЫХ  
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И СОСУДОВ У  
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ,  
ИХ ВКЛАД В КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО  
КОНТИНУУМА (15-ЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

14.00.06 - кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Э. Г. Волкова

Челябинск-2007

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	Страницы
Введение.....	8
1.Обзор литературы	
1.1. Механизмы и основные компоненты поражения сердца в условиях артериальной гипертензии.....	19
1.2. Место гипертрофии левого желудочка среди «традиционных» и «новых» факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.....	25
1.3. Ремоделирование левого желудочка – процесс структурно-функциональной многоуровневой перестройки сердца в условиях артериальной гипертензии.....	32
1.4. Функциональное состояние левого желудочка – компонент сердечно-сосудистого ремоделирования.....	38
1.5. Стressэхокардиография в диагностике нарушений систолы и диастолы.....	46
1.6. Роль нарушенной функции эндотелия в развитии артериальной гипертензии и поражении органов-мишеней....	50
1.7. Ремоделирование сосудистого русла при АГ. Кратковременные и долгосрочные механизмы регуляции сосудистого тонуса.....	54
1.8. Толщина слоя «интима-медиа» сонной артерии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений АГ .....	59
2. Материал и методы.....	66
3. Результаты	

3.1. Сравнительный анализ частоты факторов риска, липидного и метаболического профиля, гемодинамических показателей АГ, структурно-функционального сердца и сосудов у пациентов с АГ 1-2 степени и у практически здоровых лиц.....	86
3.2. Взаимосвязь и взаимоотношения ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с АГ .....	121
3.3. Место морфо-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы среди суррогатных маркеров атеросклероза.....	130
3.4. Пятилетнее, десятилетнее и пятнадцатилетнее проспективное наблюдение за пациентами с начальными проявлениями артериальной гипертензии.....	140
3.5. Риск сердечно-сосудистых осложнений, «традиционные» ФР и гемодинамическая составляющая артериальной гипертензии (возраст, пол, наследственность, курение, общий холестерин, уровень АД].....	146
3.6. Место гипертрофии левого желудочка и ее геометрического варианта среди предикторов сердечно-сосудистых осложнений по результатам длительного проспективного наблюдения .....	161
3.7. Возможности индивидуального прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ по результатам 15-летнего проспективного наблюдения.....	187
4. Обсуждение .....	213
5. Выводы и практические рекомендации.....	252
Список литературы.....	257

## **Список сокращений**

1. АГ – артериальная гипертензия
2. АГЛЖ – асимметричная гипертрофия левого желудочка
3. АД – артериальное давление
- 4.Ao, см; – диаметр Ao от наружной стороны ее передней стенки до внутренней поверхности задней стенки на уровне раскрытия створок аортального клапана
5. ВИР - время изоволемического расслабления левого желудочка
6. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
7. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
8. ДАД – диастолическое артериальное давление
9. ДДФ – дистолическая дисфункция
- 10.ДЭхоКГ - допплерэхокардиография
- 11.ЗС – задняя стенка левого желудочка
- 12.ИБС – ишемическая болезнь сердца
- 13.ИЛП - индекс ЛП
- 14.ИМ – инфаркт миокарда
- 15.ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- 16.ИМТ – индекс массы тела
- 17.ИН – изометрическая нагрузка
- 18.ИР – индекс резистентности
- 19.КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
- 20.КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка
- 21.КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка

- 22.КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка
- 23.КР – концентрическое ремоделирование
- 24.КСОЛЖ - конечно-sistолический объем левого желудочка
- 25.КСР – конечно-sistолический размер левого желудочка
- 26.КСРЛЖ - конечно-sistолический размер левого желудочка
- 27.ЛЖ – левый желудочек
- 28.ЛП – левое предсердие
- 29.ЛП  $\text{max}$  - размер ЛП максимальный
- 30.ЛП  $\text{min}$  - размер ЛП минимальный
- 31.МВУ – максимальное волевое усилие
- 32.МЖП – межжелудочковая перегородка
- 33.ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- 34.НГ – неизмененная геометрия
35. ОКС – острый коронарный синдром
- 36.ОР – относительный риск
- 37.ОСА – общая сонная артерия
- 38.ОХ – общий холестерин
- 39.ПАД- пульсовое АД
- 40.ПЖ – правый желудочек
- 41.САД – sistолическое артериальное давление
- 42.СГЛЖ – смешанная гипертрофия левого желудочка
- 43.СДФ – sistолическая дисфункция
- 44.СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- 45.СрАД – среднее АД
- 46.ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- 47.ССО- сердечно-сосудистые осложнения

- 48.ТГ - триглицериды
- 49.ТЗС - толщина задней стенки в диастолу
- 50.ТИМ – толщина «интима-медиа» артерии
- 51.ТМЖП толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
- 52.ТМК – трансмитральный кровоток
- 53.УЗДГ – ультразвуковая допплерография
- 54.УО – ударный объем
- 55.ФВ – фракция выброса
- 56.ФР – факторы риска
- 57.ХЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- 58.ЧСС – частота сердечных сокращений
- 59.ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
- 60.ЭКГ - электрокардиография
- 61.ЭхоКГ - эхокардиография
- 62.А- фаза позднего наполнения трансмитрального кровотока
- 63.d – диаметр артерии
- 64.DT - время замедления раннего наполнения левого желудочка
- 65.DT – время замедления потока раннего наполнения левого желудочка
- 66.Е – фаза раннего наполнения трансмитрального кровотока
- 67.F – критерий Фишера
- 68.IR - индекс резистентности
- 69.p – достоверность
- 70.r – коэффициент корреляции
- 71.t восстановления – время восстановления кровотока
- 72.V max. – максимальная скорость кровотока в артерии
- 73.V min. – минимальная скорость кровотока в артерии

74.  $V_{ср.}$  – средняя скорость кровотока в артерии

75.  $V_1$  - пиковая скорость раннего наполнения левого желудочка

76.  $V_2$  - пиковая скорость позднего наполнения левого желудочка

77.  $\Delta d$  – прирост диаметра артерии

78.  $\Delta t$  - прирост напряжения сдвига на эндотелии плечевой артерии в %  
на 1 после пробы.

79.  $\Delta V$  - прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы.

## **Введение.**

**Актуальность темы.** Ремоделирование сердца и сосудов, являясь патогенетическим компонентом регуляции сосудистого тонуса и гомеостаза в условиях хронического повышения системного артериального давления, становится предиктором прогрессирования и осложненного течения артериальной гипертензии (АГ), определяя исходы сердечно-сосудистого континуума. Термин «ремоделирование» включает весь комплекс структурно-функциональных многоуровневых проявлений, соответствующих понятию «гипертоническое сердце», поражение органов-мишеней, морфологические и функциональные изменения сосудистого звена в виде вазоспастической реакции, утолщения и повышения жесткости сосудистой стенки [Метелица В.И., 1992, Шляхто Е.В., Конради А.О. и соавт., 2002, Агеев Ф.Т., 2005, Бойцов С.А., 2006, Чазов Е.И., 2006, Хозяинова Н.Ю., 2006, Frohlich D., 1987, Devereux R.B. et al., 2001, Verdecchia P. et al., 2001, Kenchaiah S., 2004]. В свою очередь сердечно-сосудистый континуум предполагает непрерывную цепь взаимодействия его составляющих, среди которых можно выделить факторы риска («традиционные» и «новые»), изменения сердечно-сосудистой системы, присоединение атеросклеротического процесса, вначале клинически бессимптомного, затем проявляющегося нефатальными и фатальными осложнениями [Braunwald E., 1997]. Поступательность процесса обеспечивается взаимодействием его вертикальных составляющих путем сложных межуровневых связей «дефект клеточных мембран – сердечно-сосудистое ремоделирование – декомпенсация в виде атеросклероза и функциональной недостаточности» [Меерсон Ф.З., 1993, Хаютин В.М., 1996, Волкова Э.Г., 1997, Постнов Ю.В., 1998, Беленков Ю.Н., 2002, Агеев Ф.Т., 2005, Folkow B., 1982]. В качестве

отправных точек сердечно-сосудистого континуума выступают факторы риска, в качестве конечных – осложнения атеросклероза и гипертонического повреждения сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая дисфункция и бессимптомный атеросклеротический процесс являются промежуточными звеньями, которые вмешиваются в течение патологического процесса и выступают в качестве суррогатных маркеров неблагоприятного исхода [Temple R.J., 1995, Hansson L., 1997, Kaski J.C., 2007]. Триггерными механизмами формирования сердечно-сосудистого ремоделирования является активизация симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, экспрессия ростковых факторов и веществ межклеточного взаимодействия. На характер структурно-функционального поражения органов-мишеней в условиях АГ оказывают влияние хронический стресс (высокострессовая АГ), метаболический синдром, гиперурикемия, высокий порог чувствительности к соли. На субклеточном уровне ремоделирование включает развитие фиброза, изменение взаимного расположения кардиомиоцитов, выход в сосудистое русло провоспалительных цитокинов и факторов роста, инициацию процессов апоптоза [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2001, Чазова И.Е., 2003, Бойцов С.А., 2006, Folsom A.R. et al., 1998, Bragulat E. et al., 2002, Chang H.J. et al., 2003]. Проявлениями поражения органов-мишеней при АГ являются гипертрофия (миокарда и сосудистой стенки), дисфункция (sistолическая и диастолическая левого желудочка, почечная, эндотелиальная) и атеросклероз. Они связаны между собой как едиными факторами риска, так и общими патогенетическими процессами и в конечном итоге определяют прогноз пациента. Термин "гипертоническое сердце" используется для обозначения функциональных и морфологических изменений в самом сердце как органе-

мишени вследствие возникновения и развития артериальной гипертензии [Метелица В.И., 1992, Шляхто Е.В., 1999], от ранних проявлений нарушения расслабления до последующей концентрической гипертрофии, нарушения насосной функции и сердечной недостаточности. Эти процессы реализуются нарушением расслабления, снижением сократительной активности миокарда, электрической нестабильностью, снижение коронарного резерва. На уровне структурных соотношений миокарда понятие ремоделирование сводится к той или иной геометрической модели левого желудочка [Savage D.D. et al., 1979, Canau A. et al., 1992]. Анализ клинических и эпидемиологических исследований, посвященных проблеме распространенности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ее связи с факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями позволяет считать ГЛЖ самостоятельным фактором риска, не уступающим по значимости общепринятым [Kannel W.B., 1983, Devereux R.B. et al., 1999]. Повреждение сосудов у больных АГ определяется наличием ремоделирования сосудистой стенки, включающим дисфункцию эндотелия и утолщение слоя интима-медиа (ТИМ). Сосудистая стенка является точкой приложения большинства факторов риска (дислипидемия, курение, сахарный диабет, возраст, менопауза), создает вазоспастическую реакцию сосудов и предпосылки для развития ГЛЖ и миокардиального фиброза [Иванова О.В. и соавт, 1998, Шляхто Е.В. и соавт., 2002, Маколкин В.И. и соавт., 2002, Bots M.L. et al., 1999, Ferrieres J. et al., 1999, Brevetti A. et al., 2003].

Таким образом, ремоделирование сердечно-сосудистой системы является сложным мультифакторным многоуровневым процессом и результатом взаимодействия гемодинамических и гуморальных

составляющих, процессов адаптации и дезадаптации, на него оказывает безусловное влияние состояние сосудистой стенки, экспрессия генов гипертрофии, предшествующая медикаментозная терапия.

Можно выделить следующие направления научного поиска в изучении проблемы ремоделирования сердца и сосудов и их роли в реализации процесса сердечно-сосудистого континуума у пациентов с АГ:

- Характер и направленность воздействия «традиционных» и «новых» факторов риска в реализации «конечных точек» сердечно-сосудистого континуума на разных стадиях формирования гипертонической болезни сердца и сосудистого поражения [Хозяинова Н.Ю., 2006, De Simone et al., 2002, G. Devereaux P.J., 2003];
- Реализация патогенетических клеточных и тканевых механизмов регуляции сосудистого тонуса и сердечного выброса на этапах становления и развития сердечно-сосудистого ремоделирования у больного АГ [Хаютин В.М., 1996, Конради А.О., 2003, Хамасуридзе И.С. и соавт., 2003, Elliott H.L., 1998];
- Роль и место различных этапов сердечно-сосудистого ремоделирования в реализации процессов сердечно-сосудистого континуума в конкретной клинической ситуации с индивидуализацией прогноза пациента с АГ [Чазова И.Е. и соавт., 2002, Agewall S., 2001, Cuspidi C. et al., 2002].

Несмотря на многочисленность работ, посвященных механизмам развития, клинико-функциональным особенностям и прогностической значимости отдельных клинико-патофизиологических вариантов сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ, не проводилось системного исследования с одновременным изучением структурно-функциональных типов ремоделирования сердца, сосудистой стенки и паренхиматозного

кровотока в органах-мишениях, их взаимоотношений и межуровневых связей при длительном проспективном наблюдении. Проведенное исследование позволит установить этапы формирования сердечно-сосудистого ремоделирования, положительные и отрицательные связи, механизмы долговременной адаптации и дезадаптации этого процесса и его роль в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума у пациентов с АГ на первых этапах его инициации.

### **Цель исследования.**

На основе системного анализа разработать модель многоуровневого взаимодействия различных вариантов ремоделирования миокарда, сосудов и органов-мишней, исследовать влияние структурно-функциональных типов изменения сердца на течение и прогноз пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени.

### **Задачи исследования.**

1. Установить распространенность факторов риска и особенностей профиля артериального давления у пациентов с АГ 1-2 степени;
2. Исследовать основные типы ремоделирования сердца, их распространенность, их взаимосвязь с факторами риска и параметрами суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с АГ 1-2 степени;
3. Выявить основные варианты патологических реакций структурно-функциональных составляющих ремоделирования сосудов (толщины сосудистой стенки общей сонной артерии, реакции плечевой артерии по результатам пробы с реактивной гиперемией и паренхиматозного кровотока в органах-мишениях), их частоту и характер взаимосвязи с факторами риска и параметрами СМАД;

4. Определить основные закономерности взаимосвязи компонентов сердечно-сосудистого ремоделирования и суррогатных маркеров атеросклеротического процесса;
5. Определить вклад и место факторов риска и основных компонентов ремоделирования сердца и сосудов в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума по результатам 15-летнего проспективного наблюдения;
6. Разработать многофакторную модель стратификации риска и долгосрочного индивидуального прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ 1-2 степени по результатам 15-летнего проспективного наблюдения.

#### **Научная новизна.**

1. Впервые в клинических условиях ремоделирование сердечно-сосудистой системы рассмотрено как системный комплексный процесс, при этом установлены многоуровневость, гетерогенность, типологические патофизиологические реакции и связи, формирующие сердечный и сосудистый континуумы;
2. Впервые на когортах населения, являющихся типовыми для средней полосы Российской Федерации, установлены количественные параметры основных типов ремоделирования сердца и сосудов, их частота, взаимосвязь с факторами риска, с профилем АД и процессами атеросклероза у пациентов с АГ 1 и 2 степени и их место в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума по результатам длительного 15-летнего проспективного наблюдения;

3. Установлен вклад основных нарушений паренхиматозного кровотока в органах-мишениях в многоуровневом процессе сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с АГ.
4. Определен количественный вклад основных составляющих сердечно-сосудистого ремоделирования и «традиционных» факторов риска в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума по данным 15-летнего проспективного наблюдения.
5. Впервые разработана модель стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, включающая выраженность факторов риска, количественные параметры ремоделирования сердца, показатели АД.

#### **Практическая значимость.**

1. Впервые для популяции данного региона определены количественные критерии для факторов риска (общий холестерин выше 5,8 ммоль/л) и параметров эхокардиографического исследования (толщина задней стенки левого желудочка выше 0,9 см, ММЛЖ/рост выше 170 г/м<sup>2</sup>), позволяющие на научно-доказательной основе проводить лечебно-профилактические мероприятия.
2. Разработан алгоритм диагностики и клинической интерпретации процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, включающий оценку показателей эхокардиографического исследования, показания к стрессэхокардиографии, оценку функционального и морфологического состояния сосудистой стенки, паренхиматозного кровотока в органах-мишениях и процессов атерогенеза;
3. Разработаны таблицы риска фатальных и нефатальных осложнений артериальной гипертензии с включением в стратификацию

«традиционных» факторов риска (ФР) и основных показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, что позволило строить индивидуальную долгосрочную модель сердечно-сосудистого континуума с первых этапов его инициации.

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

1. Высокая распространенность факторов риска, липидно-метаболических нарушений, патологически измененный профиль артериального давления, определяющиеся уже на ранней стадии артериальной гипертензии, подтверждают наличие системных изменений, формирующихся параллельно повышению АД или предшествующих им;
2. Основными типами ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени являются: нарушение функции по диастолическому варианту с нарушением расслабления, либо с псевдонормализацией кривой трансмитрального кровотока, и структурное ремоделирование сердца в виде гипертрофии левого желудочка, при этом наиболее частым геометрическим вариантом является концентрический;
3. Комплекс патофизиологических изменений при ранних стадиях АГ включает, наряду с ремоделированием миокарда, параллельное ремоделирование сосудов (утолщение сосудистой стенки, атеросклеротический процесс, снижение вазодилатационной и гемостатической функции эндотелия) и перфузионные нарушения почек и головного мозга. При этом вазоконстрикторный тип периферического кровотока ассоциирован с поражением сердца

- (гипертрофия левого желудочка преимущественно по концентрическому типу], а гипоперфузионный – с сосудистыми поражениями (с утолщением ТИМ и дисфункцией эндотелия);
4. Гетерогенность структурно-функциональных изменений миокарда и сосудов обусловлена многоуровневым системным процессом сердечно-сосудистого ремоделирования и характеризуется стадийностью, типовыми патологическими реакциями (нарушение расслабления и гипертрофия миокарда и сосудистой стенки) с последующей гипоперфузией и однонаправленностью с развитием атеросклеротического процесса;
  5. Определение количественных параметров сердечно-сосудистого ремоделирования позволяют стратифицировать индивидуальный риск и прогноз у пациентов с АГ1-2 степени.

**Внедрение в практику.** В практику отделения функциональной диагностики Клиники Челябинской Государственной медицинской академии внедрен стандартный протокол ультразвукового сердечно-сосудистого обследования у пациента с артериальной гипертензией, включающий эхокардиографическое исследование, измерение толщины сосудистой стени, проведение пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, триплексное сканирование среднемозговых артерий и аркуатных артерий почек. Метод стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов артериальной гипертензией внедрен в практику работы цеховой службы Южно-Уральской железной дороги. Материалы, полученные в ходе исследования, использовались при разработке Положения и программы Школы артериальной гипертензии в Локомотивном депо станции Челябинск.

Методы исследования кровотока в органах-мишениях внедрены в работу отделения функциональной диагностики Дорожной Клинической больницы станции Челябинск. Методы исследования эндотелиальной системы гемостаза внедрены в практику работы биохимической лаборатории Дорожной Клинической больницы станции Челябинск. По материалам диссертации оформлен патент (получена приоритетная справка), получено свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ N 960459, программа для создания и анализа базы данных эхокардиограммы у больных артериальной гипертензией, зарегистрирована в РОСАПО 22.11.1996., заявка N 960476.

Результаты работы используются в лекционном курсе и на практических занятиях при обучении студентов 6 курса, интернов, ординаторов на кафедрах поликлинической терапии и госпитальной терапии Челябинской Государственной медицинской академии.

### **Апробация работы.**

Результаты работы доложены на следующих форумах:

1. Всероссийская конференция «Прикладные аспекты исследования скелетных, сердечных и гладких мышц» (Пущино, 1996);
2. Заседание Челябинской научной ассоциации кардиологов (1997);
3. III съезд специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 1999);
4. II съезд специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Новосибирск, 2003);
5. XI ежегодная кардиологическая конференция с международным участием (Тюмень, 2004);

6. Всероссийский кардиологический клинико-диагностический форум (Тюмень, 2005);
7. XI Всемирный конгресс кардиологического доплеровского общества (Тюмень, 2006);
8. «Диагностика. Современное состояние и перспективы». Межрегионарная конференция, посвященная 15-летию Диагностического центра (Челябинск, 2006);
9. «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека». Конференция, посвященная 25-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории Челябинской Государственной медицинской академии (Челябинск, 2006).

### **Публикации.**

По теме диссертации имеется 29 публикаций, из которых 25 на российском и международном уровне, одна в иностранном журнале, 13 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Механизм и основные компоненты поражения сердца в условиях артериальной гипертензии.**

Гипертрофия и дисфункция левого желудочка, являясь основными составляющими «гипертонического сердца», имеют ряд особенностей, которые, наряду с гемодинамическими параметрами артериальной гипертензии, определяют течение и прогноз пациента с АГ. Наряду с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) независимыми факторами формирования «гипертонического сердца» являются фиброз стромы миокарда с нарушением процессов расслабления и недостаточная перфузия сердечной мышцы за счет относительной коронарной недостаточности и присоединившегося коронароатеросклероза [15, 80]. Именно фиброз стромы миокарда вследствие нарушения обмена коллагена и электролитов [208, 271] отличает ГЛЖ при АГ от классической модели компенсаторной гипертрофии ЛЖ у спортсменов. Оптическая плотность «спортивного» сердца ниже, а функциональный резерв выше, чем «гипертонического» сердца [110, 413]. Наряду с перестройкой миокарда, стромы и коронарных артерий, ряд изменений претерпевает внутримиокардиальная нервная проводимость, что способствует развитию локальной нейропатии и асинергии [72]. Необходимость равномерного распределения давления внутри левого желудочка приводит к трансформации формы полости в экономичную эллиптическую с локальной гипертрофией межжелудочковой перегородки [117, 156].

Коронарная недостаточность у больного АГ связана с сопутствующим атеросклерозом, нарушенной микроциркуляцией в системе коронарных артерий, механическим сдавлением коронарных артерий

гипертрофированными миокардом во время диастолы, нарушением перфузии в условиях повышенной потребности гипертрофированного миокарда в кислороде. Большинство исследований, посвященным процессам соотношения коронарного кровотока и гипертрофии ЛЖ, показали взаимосвязь и взаимообусловленность этих двух составляющих «гипертонического» сердца [180, 405]. Частота развития атеросклероза у больных АГ связана с наличием ремоделирования сосудистой стенки, включающим дисфункцию эндотелия и утолщение слоя интима-медиа. Эти процессы имеют с ГЛЖ общие патогенетические механизмы: активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ростковых факторов, катехоламинов, метаболические нарушения с синдромом гиперинсулинизма. Кроме того, в основе нарушения коронарного кровотока может быть и высокое периферическое сопротивление, связанное с высоким уровнем АД, и, значит, с формированием ГЛЖ. Дисфункция эндотелия является точкой приложения большинства факторов риска (дислипидемия, курение, сахарный диабет, возраст), создает вазоспастическую реакцию сосудов и предпосылки для развития ГЛЖ и миокардиального фиброза.

Среди пусковых механизмов поражения сердца можно выделить следующие основные процессы: активизация нейрогормонов и ренин-ангиотензиновой системы, экспрессия генов гипертрофии, воспалительный ответ в виде повышения уровня цитокинов клеточного роста, активизация плазмоцитарного и клеточного звеньев гемостаза.

Наиболее изученными триггерами ГЛЖ являются катехоламины [156, 275, 315, 316, 321, 396, 446]. Они способствуют развитию концентрической, "высокострессовой" ГЛЖ, что увеличивает риск кардиальных осложнений на фоне ангиоспастической готовности

коронарных сосудов. Все активнее звучит предложение о разделении стресса на физиологический (обеспечивающий адаптацию) и патологический (вызывающий поражение различных органов и систем). Возникновение патологического стресса может зависеть как от активности индуктора стресса, так и от состояния регуляторных и защитных систем организма. При определенном их состоянии обычные раздражители могут стать индукторами патологического стресса [140].

Ключевую роль в патогенезе АГ играет ренин-ангиотензиновая система, запускающая механизмы экспрессии генов и аномальный сосудистый ответ. Ответом на ангиотензин, взаимодействующий с рецепторами ангиотензина II 1 типа, является пролиферация миокарда и сосудистой стенки [107]. Повышение концентрации альдостерона в крови ассоциируется с ростом клеток стromы с последующим нарушением структуры миокарда. Его итог - периваскулярный и интерстициальный фиброз, нарушения диастолической функции, увеличение левого предсердия [147, 455].

Одним из механизмов инициации поражения сердца при АГ является метаболический синдром. Патогенетической основой сердечно-сосудистого ремоделирования при гиперинсулинизме является активация симпатической нервной системы. В работах, где исследовалось совместное влияние симпатической активности и инсулина на эхокардиографические параметры, были получены данные, свидетельствующие о том, что высокий уровень инсулина при возросшей симпатической активности - основной фактор, влияющий на возникновение ГЛЖ и ремоделирование ЛЖ у молодых пациентов [371]. Под воздействием инсулина нарушается функция эндотелия, снижается секреция оксида азота [141, 358, 400 ]. Зимин Ю.В. и соавт. [44]

обнаружили высокую корреляционную связь ИММЛЖ с уровнем иммунореактивного инсулина и С-пептида, Кобалава Ж.Д. и соавт. [55] связали утренний подъем АД, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и уровень глюкозы и триглицеридов. Имеются данные о связи поражения сердца с уровнем лептина в крови у пациентов с ожирением [95, 108, 290, 373, 438] и с нарушением липидного обмена [308]. Одним из компонентов метаболического синдрома является мочевая кислота. Гиперурикемия достаточно часто сопровождается концентрической гипертрофией и дилатацией полости сердца. Поражение сердечно-сосудистой системы при подагре наступает за счет стабилизации артериальной гипертензии с вовлечением почек в патологический процесс, за счет непосредственного повреждения сосудистого русла. Есть исследование о воспалительных свойствах мочевой кислоты с поражением сердца, почек и сосудов в рамках системного воспалительного ответа [108]. Еще одной формой артериальной гипертензии, наряду с «высокостressовой» АГ, АГ на фоне гиперинсулинизма и гиперурикемии, является «сольчувствительная» АГ, протекающая с дилатацией левого желудочка вследствие объемной перегрузки [226, 389]. Raij L. [389] термином «сользависимая артериальная гипертензия» обозначает комплекс взаимосвязанных нарушений уровня оксида азота, инсулина, мембранны эритроцита, приводящих к вазоспастической готовности сосуда, ремоделирования сердца, атерогенного липидного профиля, микроальбуминемии. Возможны несколько вариантов формирования повышенной чувствительности к соли. Наряду с пищевыми пристрастиями обсуждается роль генетически детерминированного высокого порога чувствительности к поваренной соли, ассоциированным с генетическими детерминантами ГЛЖ [205].

Генетическая детерминанта сердечно-сосудистого ремоделирования, несомненно, присутствует в любом механизме формирования АГ и ее осложнений [4, 95, 74, 97, 147]. Речь идет о структурном полиморфизме генов, отвечающих за синтез матрицы и гипертрофию кардиомиоцита, за синтез оксида азота, за ответ системы «ангиотензин-альдостерон», за ответ плотность адренорецепторов в кардиомиоците. Ю.В.Постнов [98, 99] в экспериментальной модели показал роль нарушения функции систем транспорта катионов в клеточных мембранах, следствием чего являются повышение  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме и снижение электрического потенциала клетки. Изменение сократительных свойств гладких мышц сосудов приводит к сокращению артериол. Стойкая гипертензия наступает с развитием адаптационной перестройки функционального режима почки (переключения). Функционируя в режиме переключения, почка может осуществлять выделение солей и воды лишь при повышенном системном АД. Кроме того, в работах Ю.В.Постнова было показано, что большое значение в способе ответа любой клетки на воздействие медиаторов имеет значение состояния мембранных электролиттранспортных систем, так называемый клеточный ресетинг [19, 23]. Среди генов, структурный полиморфизм которых обсуждается как фактор развития ГЛЖ и патологии сосудистой стенки, на первом месте стоят гены белков ренин-ангиотензиновой системы, альдостерон-синтетазы, гены других факторов роста и регуляторных пептидов, NO - синтетазы [96]. В последние годы АГ большинством авторов обозначается как мультифакторное заболевание. При этом под мультифакторными болезнями понимаются такие виды патологии, когда их развитие определяется не только состоянием нескольких генов, но существенным образом зависит от влияния различных неблагоприятных

факторов окружающей среды. В отличие от моногенных болезней вклад каждого гена в развитие мультифакторного заболевания может быть относительно не большим, даже при значительном суммарном генетическом эффекте. Вторая особенность – большая роль неблагоприятных факторов внешней среды в реализации системного гемодинамического ответа. В 60–80-е годы, т.е. как раз к самому началу "генетической" эры кардиологии сложилось достаточно целостное представление о системах регуляции самой гемодинамики и ее главной интегральной характеристике – АД. В первую очередь по современным представлениям к ним относятся нейрогормональные системы, симпатоадреналовая система, система натрий-уретических пептидов, а также эндотелийпродуцируемые регуляторы (эндотелин, эндотелийрасслабляющий фактор, оксид азота).

Выделяются три формы поражения сердца при АГ: гипертрофия, дисфункция, коронарная недостаточность. Триггерными механизмами формирования «гипертонического сердца» является активизация симпатоадреналовой системы, ангиотензинпревращающего фермента, экспрессия ростковых факторов и веществ межклеточного взаимодействия. Среди факторов, способствующих поражению сердца в условиях АГ, выделяют «традиционные» (пол, возраст, наследственность, нарушения липидного обмена), гемодинамические (степень повышения и суточный профиль артериального давления), метаболические (ожирение, уровень мочевой кислоты), воспалительные (С-реактивный белок и взаимосвязи внутри цитокиновых цепей). В развитии гипертонической болезни сердца имеет значение хронический стресс, нарушения электролитного обмена, индивидуальная чувствительность к поваренной соли.

## 1.2 Место гипертрофии левого желудочка среди «традиционных» и «новых» факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Неоспоримой «жесткой» конечной точкой АГ является сердечно-сосудистая смертность; нефатальных сердечно-сосудистые осложнения (острый инфаркт миокарда, инсульт) зачастую включают в эту категорию [382]. Определение «суррогатных» конечных точек было дано как «любые лабораторные исследования или физикальные данные, которые используются в качестве основы для клинического выражения конечной точки и определяются через самочувствие больного, функциональную активность и выживаемость. Изменения суррогатной точки под влиянием терапии отражают изменения в клиническом выражении конечной точки» [382, 436]. Для определения адекватности суррогатной конечной точки учитывают следующие требования:

1. Удобство для изучения (конечная точка должна быть проста и доступна для оценки и иметь большую частоту развития, чем реальная конечная точка);
2. Прямое отношение к патофизиологии заболевания (вероятность этой роли должна быть несомненной);
3. Наличие мощной и воспроизводимой взаимосвязи с реальной конечной точкой в количественном и качественном отношении;
4. Изменения суррогатной конечной точки должны иметь параллелизм и пропорционализм с реальной конечной точкой так, что эти изменения могли быть предиктором клинического эффекта [347].

В качестве суррогатных конечных точек сердечно-сосудистых осложнений наиболее изученными являются гемодинамические параметры артериальной гипертензии и гипертрофия левого желудочка. Инструментальная диагностика ГБС связана с двумя аспектами: 1) диагностика гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); 2) диагностика дисфункции миокарда - и основана на рентгенологических, ЭКГ- и эхокардиографических данных. Решающее значение в диагностике ГБС приобретает двухмерная ЭхоКГ, позволяющая получать информацию о ГЛЖ и ее вариантах [184, 221], систолической [17, 39, 250, 359] и диастолической функции [52]. С внедрением в клиническую практику допплерЭхоКГ (ДЭхоКГ), т.е. метода, позволяющего визуализировать направление и скорость внутрисердечных потоков - возможности ЭхоКГ существенно расширились за счет выявления функциональных диастолических расстройств. По данным различных авторов [128, 301, 313, 430], частота выявления ГЛЖ у больных АГ на ранних стадиях варьирует в зависимости от метода и критериев диагностики и составляет 5-7% при использовании ЭКГ и 30-70% при применении вентрикулографии и ядерно-магнитного резонанса. Чувствительность ЭКГ при диагностике ГЛЖ составляет 29-30%, в сравнении с 93-100% при ЭхоКГ [314], причем ГЛЖ на ЭхоКГ обнаруживается раньше, чем на ЭКГ [25]. В настоящее время максимально информативным неинвазивным методом диагностики ГБС, а именно структурно-функциональных изменений миокарда при АГ, является ЭхоКГ. Получена достоверная корреляция между размерами полостей миокарда, измеренными в одномерном режиме (М-режиме) - и при вентрикулографии [128, 159, 340], а также при чреспищеводной ЭхоКГ [292]. Распространенность ГЛЖ связана с использованием того или иного

расчетного метода. Не до конца решен вопрос о методике измерения ММЛЖ (алгоритм "площадь-длина", формулы Devereux, Teichcolz) [57, 108, 127, 406, 467]. Различные индексированные показатели соотносят ММЛЖ к росту, весу, площади поверхности тела [168, 232, 278, 350]. Проспективное исследование LIFE [466], одной из целей которого было сопоставление ценности различных методов измерения ММЛЖ в стратификации риска больного АГ, выявило большую значимость критерия De Simone (ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup>). Каким бы критерием не пользовались авторы, [30, 174, 215, 217, 220, 224, 296, 323, 381, 403, 415, 424, 456, 468], результаты их сопоставимы с данными Фрамингемского исследования, в котором [248] при наличии ЭКГ-признаков ГЛЖ происходит восьмикратное увеличение риска общей сердечно-сосудистой смертности и шестикратное увеличение коронарной смертности. При одинаковом уровне АД прогноз жизни лиц с ГЛЖ хуже, чем без нее [354, 380]. Смертность за пятилетний период мужчин и женщин 65 лет и старше с признаками ГЛЖ составила 50% и 30%, а в возрасте 35 лет и старше - 35% и 20% соответственно [412]. По результатам SOLVID - регистра [388] (1172 больных, 1 год) ГЛЖ повышает риск смерти в 1.3 раза, В исследовании Sundstrom J. и соавт.[429] (475 женщин, 5.2 года) ГЛЖ увеличила риск смерти в 1.44 раза, метаанализ Vakili B.A. и соавт. [447] по результатам 20 исследований (48545 пациентов) продемонстрировал увеличение сердечно-сосудистого риска в 1.5-3.5 раза, в метаанализе Devereux R.B. и соавт [241], включающем 20 000 пациентов, суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений при ГЛЖ с возрастает от 1.4 до 5.4 раза. ГЛЖ, по данным эпидемиологических исследований, является ведущим фактором риска сердечной недостаточности [54, 355, 385], коронарных осложнений [41, 132, 354], внезапной коронарной

смерти [193], церебральных сосудистых катастроф. Рецидивирующая желудочковая экстрасистолия, являясь причиной внезапной смерти, связана с размерами полостей, толщиной стенки, систолической и диастолической функцией левого желудочка, электрической нестабильностью миокарда [129, 177, 412, 417]. Среди механизмов связи ГЛЖ и церебральных осложнений выделяют сопутствующую высокую артериальную гипертензию и эмболические осложнения вследствие тромбоза увеличенного левого предсердия [333]. Независимо от методов измерения, ГЛЖ ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Проспективные исследования показывают, что эта связь не только одновременна, ГЛЖ выступает в качестве предиктора осложнений по данным 1-10 летних наблюдений практически во всех изучаемых группах, независимо от пола и возраста. Данный вывод позволил включить ГЛЖ в так называемые "новые" факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [388]. Сразу возникает по крайней мере две проблемы. Во-первых, насколько сильна ассоциация ГЛЖ с общепринятыми факторами риска, то есть насколько можно судить об изолированном влиянии ГЛЖ на прогноз пациента - и, во-вторых, насколько регрессия ГЛЖ повлияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность, говоря иначе - соответствует ли ГЛЖ критериям "большого" фактора риска? Фактор риска (ФР) должен соответствовать следующим требованиям: он выявляется до описываемого осложнения, независимо с ним связан и уменьшение его воздействия приводит к снижению риска осложнения.

Законченные в последнее время исследования по активному вмешательству в течение АГ показали, что при адекватной антигипертензивной терапии регресс ГЛЖ сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [164, 235, 289, 348, 381].

При обсуждении места ГЛЖ среди других ФР, необходимо выявить ассоциативные связи и предикторы развития самой ГЛЖ, решить вопрос, насколько ГЛЖ независима от других ФР, насколько «традиционные» ФР определяют ее развитие.

Основные факторы риска развития ГЛЖ можно поделить на гемодинамические (давность заболевания, уровень АД), наследственные и метаболические (нарушение липидного обмена, толерантности к глюкозе, ожирение).

В большинстве эпидемиологических проектов в качестве предикторов ГЛЖ рассматриваются различные комбинации наследственности, пола, расы, уровня АД, ожирения [283, 362, 414, 439, 424]. Продолжительность АГ влияет на такие показатели структурно-функциональные показатели левого желудочка, как его конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), толщина задней стенки (ТЗС), межжелудочковой перегородки (ТМЖП) [53], данные внутрисердечной гемодинамики [87, 410]. Уровень АД влияет на степень выраженности ГЛЖ и функциональной недостаточности ЛЖ. В ряде исследований показана связь уровня САД и ДАД с ММЛЖ [95, 326, 395], среднего АД со скоростью пикового наполнения ЛЖ и поздней волной трансмитрального тока [241], САД с ИММЛЖ [176, 314], ДАД и МЖП [221]. Влияние гемодинамических факторов неоднозначно и, по-видимому, имеет несколько направлений воздействия у каждого конкретного человека. Поэтому сведения о характере влияния показателей гемодинамики на формирование «гипертонического сердца» разноречивы. Ряд авторов не находят тесной корреляционной связи между уровнем АД, измеряемым в покое, и морфофункциональными особенностями ЛЖ [241, 246, 392]. При применении суточного мониторирования АД (СМАД) уровень АД был

существенно связан с диастолическим наполнением [165, 186], с фракцией выброса (ФВ), ТЗС и ТМЖП [253], с индексом ММЛЖ [106, 246]. По-видимому, СМАД является наиболее перспективным в диагностике АГ, в подборе адекватной терапии и может быть предложено в качестве суррогатной конечной точки неблагоприятного прогноза, однако требует дополнительного оборудования и компьютерного обеспечения. Поэтому находит применение измерение АД при нагрузке [72]. С.Е.Cannon и соавт. [206] обнаружили достоверную корреляционную связь систолического АД во время нагрузки и ММЛЖ. Подобные выводы делают R.B.Devereux и соавт. [239], причем получена воспроизводимость САД во время нагрузки и во время мониторинга АД [392].

С возрастом у пациента с АГ повышается жесткость миокарда, что способствует сердечной недостаточности по диастолическому типу [63], возрастает частота систолической АГ [248, 328], нарушаются перфузия миокарда за счет коронароатеросклероза [112].

Ожирение дополнительно повышает нагрузку на сердце (левые и правые его отделы), способствует увеличению КДРЛЖ [323], МЖП [449], снижению сократительной способности миокарда в связи с развитием "кардиопатии ожирения" [58]. Наличие генетических детерминант клеточного роста предполагает наследственную обусловленность ГЛЖ. Более того, в ряде работ показано развитие ГЛЖ еще до формирования АГ. Есть точка зрения, что ГЛЖ не является следствием АГ, а, наоборот, генетическим ее предиктором [82]. Вероятность развития АГ повышается с 3% при низком индексе ММЛЖ до 24% при высоком [247]. С учетом фактора наследственности, имеющего значение в прогрессировании ГЛЖ, интересны данные Фрамингемского исследования [323]: среди обследованных 1121

мужчин и 1559 женщин через 7-8 лет у 202 мужчин и 257 женщин была диагностирована АГ. Еще до развития АГ в этой группе ММЛЖ и сумма МЖП и ЗС были увеличенными, что дает возможность отобрать лиц с риском развития АГ по результатам ЭхоКГ и диагностировать наследственную форму АГ [25]. По данным С.Р.Минкина [82], у здоровых с отягченной наследственностью по АГ увеличение толщины ЗС и МЖП было в 60% случаев. Одним из фрагментов программы "МОНИКА" [346] явилось сопоставление риска развития ГЛЖ у больного АГ в зависимости от времени дебюта гипертонии у родителей. Обследовано 1660 мужчин и 1635 женщин. При наличии артериальной гипертензии у родителей, дебютировавшей до 60 лет, относительный риск ГЛЖ составил 2.09 и 2.77 соответственно. Близнецовое исследование [143], включающее 64 пары, продемонстрировало преимущественное влияние наследственного фактора в увеличение ММЛЖ и, параллельно, сосудистой стенки. Возможно, кроме генетических детерминант, в развитии ГЛЖ у родственников при нормальном уровне АД имеет значение характер питания и нарушение суточного ритма АГ, предшествующий манифестному повышению АД. Есть эпидемиологические исследования об ассоциации ММЛЖ с уровнем лептина плазмы и альбуминемией [278, 451, 484].

Анализ клинических и эпидемиологических исследований, посвященных проблеме распространенности ГЛЖ, ее связи с факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями позволяют ассоциировать ГЛЖ с высоким риском коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, внезапной смерти. Регress ГЛЖ свидетельствует об уменьшении риска и об адекватности проводимой терапии. Также как и АГ, ГЛЖ является мультифакторным состоянием. Ассоциация ГЛЖ с факторами

риска создает программу развития сердечно-сосудистого континуума в конкретной клинической ситуации, определяя по существу индивидуальный прогноз пациента.

### **1.3. Ремоделирование левого желудочка – процесс структурно-функциональной многоуровневой перестройки сердца в условиях артериальной гипертензии.**

Многоуровневость факторов, влияющих на развитие структурно-функциональных изменений, необходимость адаптации сердца к новым гемодинамическим условиям ценой латентной дисфункции и хронической коронарной недостаточности приводят к развитию комплекса неоднородных проявлений со стороны структуры и функции левого желудочка. Термин ремоделирования сердца включает весь комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов [15]. На гистологическом уровне ремоделирование включает развитие фиброза, изменение взаимного расположения кардиомиоцитов, выход в сосудистое русло провоспалительных цитокинов и факторов роста, инициацию процессов апоптоза. Эти процессы реализуются как нарушение расслабления, снижение сократительной активности миокарда, аритмогенность, снижение коронарного резерва. На уровне структурных соотношений миокарда понятие ремоделирование сводится к той или иной геометрической модели левого желудочка [81, 184, 406, 450, 467]. Savage D.D. и соавт. [410] в 1979 году опубликовали классификацию структурно-геометрических вариантов ГЛЖ на основании двух показателей: соотношение объем-масса левого желудочка и коэффициент асимметрии. В этой работе описаны 4 типа ГЛЖ: концентрический, эксцентрический, смешанный и асимметричный. Canau A.,

Devereux R.B., Roman M.J. и соавт. [205] выделили 4 основных варианта геометрии левого желудочка на основании относительной толщины задней стенки:

- 1) Нормальная геометрическая форма левого желудочка
- 2) Концентрическое ремоделирование (относительное утолщение стенок при нормальной массе ЛЖ, с уменьшением полости левого желудочка)
- 3) Концентрическая гипертрофия (увеличение ММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ)
- 4) Эксцентрическая гипертрофия (увеличение ММЛЖ при нормальной относительной толщине стенок).

E.D.Frohlich [цит.по 80] разделяет развитие ремоделирования сердца на 4 стадии: 1.Нет явных изменений (нагрузка давлением на миокард, увеличение потребности миокарда в кислороде, диастолическая дисфункция левого желудочка). 2.Увеличение левого предсердия. 3.Гипертрофия левого желудочка. 4.Сердечная недостаточность (признаки прогрессирования гипертонического сердца и, возможно, присоединение ИБС). В этой модели ответ миокарда на нагрузку давлением и объемом не сводится только к ГЛЖ, но включает и реакцию со стороны левого предсердия (ЛП). Увеличение ЛП может быть ранним маркером гипертонической болезни сердца (ГБС) и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [2]. ЛП увеличивается, возможно, вследствие повышения конечно-диастолического объема ЛЖ, хотя, по другим данным, это увеличение может быть компенсаторным и направленным на поддержание ударного объема [71]. По данным исследования LIFE [252] дилатация ЛП ассоциируется с возрастом, весом, АД, эксцентрической геометрией левого

желудочка и сопровождается митральной регургитацией и мерцательной аритмией.

Часть авторов выделяют дополнительно асимметричный тип ГЛЖ [6, 34, 151, 177, 322]. Еще Г.Ф.Ланг [1950 г] отмечал, что "при гипертонической болезни гипертрофируется сначала часть левого желудочка, расположенного между верхушкой и устьем аорты, образуя путь оттока". Это подтверждается ЭхоКГ-данными [40, 64, 115, 117, 156, 251, 288, 349, 411, 451]. Частота встречаемости изолированной гипертрофии МЖП различна по данным различных авторов: у 54% лиц с пограничной АГ [41], у 4% [101, 242] - 35% больных АГ [30]. Наиболее часто изолированная септальная гипертрофия обнаруживается у больных с лабильной гипертонией и кризовым течением заболевания [251]. По мере стабилизации АД возникает гипертрофия ЗС ЛЖ и трансформация асимметричной ГЛЖ в концентрическую. Именно толщина ЗС имеет значение в оценке тяжести ГЛЖ [36, 87]. Асимметрия гипертрофированного миокарда может быть связана с различным содержанием катехоламинов в разных отделах сердца и разной кривизной их поверхности во время систолы [288], а также сочетанием АГ с ГКМП [64, 117]. Эта форма ГЛЖ является фактором риска кардиальных осложнений [117]. При обнаружении асимметричной ГЛЖ на ЭхоКГ возникает проблема дифференциальной диагностики с ГКМП. Опорными знаками для диагностики вторичной асимметричной ГЛЖ служат: длительное существование АГ [64], отсутствие признаков обструкции [162], изменение типа ГЛЖ при динамическом наблюдении [117].

В некоторых работах [177, 184] выделено понятие концентрического, эксцентрического и асимметричного ремоделирования миокарда у больных

АГ без ГЛЖ. Систолическая функция в этих группах в пределах нормы, но имеется тенденция к развитию желудочковых аритмий [177].

Из гемодинамических факторов формирования того или иного типа геометрии ЛЖ обсуждается уровень АД, как офисного, так и среднесуточного [26, 147, 332, 335, 445], среди негемодинамических - микроальбуминемия, гиперинсулинизм [332, 451]. Л.И.Ольбинская и соавт. [89] не нашли связи между типом ГЛЖ и возрастом, полом, типом гемодинамики, тяжестью и продолжительностью АГ. По данным А.В.Смоленского и соавт. [115], со стабилизацией АГ возрастает частота концентрической и эксцентрической ГЛЖ. В.И.Метелица [80] приводит данные о влиянии продолжительности АГ на формирование дилатации ЛЖ, вначале как адаптацию к высокой посленагрузке, затем как проявление прогрессирования сердечной недостаточности. Некоторые авторы [2, 64, 444] говорят о разных механизмах формирования дилатации миокарда при гиперкинетическом типе кровообращения (как реализация механизма Франка-Старлинга) - и при сердечной недостаточности, причем в первом случае дилатация ЛЖ приводит к нормализации систолического пристеночного напряжения [280]. А.П.Юренев [156] выделяет следующие причины дилатации ЛЖ при АГ: а) недостаточно адекватная стимуляция синтеза белка в миокарде в ответ на возрастающую нагрузку; б) влияние других факторов, помимо АД, играющих роль в прогрессировании ГЛЖ; в) развитие дилатационной кардиомиопатии; г) сердечная недостаточность вследствие "гипертонической болезни сосудов".

При оценке геометрической модели поражения сердца в качестве суррогатной конечной точки изучается распространенность того или иного типа ремоделирования, взаимосвязь с нарушениями функциональной

способности миокарда и прогнозом пациента. В многочисленных публикациях, посвященных процессам ремоделирования сердца при сердечной недостаточности, выявляются однотипные геометрические структурно-функциональные ассоциации. Ухудшение прогноза пациента с хронической сердечной недостаточностью связано с дилатацией полостей сердца, повышением его сферичности, трансформацией потока на митральном клапане в необратимый рестриктивный [4, 14, 59, 130, 138]. Для АГ подобных ассоциаций выявлено не было. Е.В.Шляхто и соавт. [147, 149], исследуя 100 пациентов с мягкой и умеренной АГ, получили большую распространенность эксцентрической гипертрофии для первой, а концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования - для второй группы пациентов. Концентрические варианты геометрии ЛЖ характеризовались большими нарушениями диастолической функции. Аналогичные данные получены А.В.Грачевым и соавт. [35] при исследовании 364 нелеченых больных АГ. В работе В.С.Волкова и соавт. [27], напротив, именно при развитии дилатации ЛЖ обнаружены признаки недостаточности кровообращения. De Simone и соавт. [236] связывают утолщение стенок миокарда с ухудшением коронарного резерва и sistолической функции ЛЖ, а по результатам исследования LIFE [466] и Ю.А.Васюка с соавт. [23] с коронароатеросклерозом и ИБС ассоциируется именно эксцентрический тип ГЛЖ. К. Kohara и соавт. [306] связали концентрическое ремоделирование с повышенным риском цереброваскулярных осложнений, Ю.С. Геращенко и соавт. отмечают более низкий коронарный резерв к пациентов с концентрической ГЛЖ [30]. Рост относительной толщины задней стенки приводит к двукратному возрастанию риска желудочковых аритмий [100].

К настоящему времени в рамках программы СИНДИ завершено популяционное исследование женщин в Таллине [146], демонстрирующее преимущественную распространенность эксцентрической ГЛЖ, независимо от возраста, ожирения и АД. Концентрическая ГЛЖ ассоциировалась с повышенным АД и ожирением, частота которых увеличивалась в возрасте. По данным исследования LIFE, включающего более 900 пациентов [252], чаще встречается эксцентрический тип ГЛЖ, однако достоверной разницы по частоте кардиоваскулярных осложнений между типами не обнаружено. При изучении ЭхоКГ у 7676 человек в популяции Новосибирска (С.В.Ненарочнов) наиболее часто встречалась концентрическая ГЛЖ [85]. Динамическое наблюдение за 450 пациентами с АГ в течение 3-8 лет продемонстрировало независимый вклад возраста и толщины задней стенки в прогноз больных. Концентрическая гипертрофия увеличивала риск осложнений в 2.1 раза по сравнению с эксцентрической [149]. Очевидно, что процесс ремоделирования сердца является результатом взаимодействия гемодинамических и гуморальных составляющих АГ, процессов адаптации и дезадаптации кардиомиоцитов, на него оказывает безусловное влияние состояние сосудистого русла, экспрессия генов гипертрофии, предшествующая медикаментозная терапия. Основными компонентами ремоделирования являются изменения на уровне кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, что приводит к дилатации, сферизации и истончению стенок левого желудочка - в случае эксцентрического варианта - и патологического утолщения стенок с нарушением процессов расслабления. В большинстве проведенных клинических и эпидемиологических исследований продемонстрированы негативные эффекты концентрического варианта ремоделирования ЛЖ, что

отличает «гипертоническое» ремоделирование от структурно-функциональных изменений при сердечной недостаточности, протекающих по эксцентрическому типу.

#### **1.4. Функциональное состояние левого желудочка – компонент сердечно-сосудистого ремоделирования.**

При развитии сердечной недостаточности как исхода «гипертонической болезни сердца» большинство патологических факторов действуют сочетано как на сократимость, так и на два основных параметра наполнения: расслабление, то есть свойство миокарда активно увеличивать длину мышечных волокон, и растяжимость - свойство сердца увеличивать объем его камер.

Braunwald E. [199, 200] связывает систолическую функцию ЛЖ с воздействием четырех переменных: 1) состоянием сократительной способности миокарда; 2) размером полостей сердца в конце диастолы; 3) посленагрузкой; 4) ММЛЖ . По данным А.П.Юренева [156], при ММЛЖ > 200 г можно говорить о латентной сердечной недостаточности на основании снижения насосной функции на ВЭМ. Часть авторов не находят тесной корреляционной связи между ФВ - как показателя систолической функции - с размерами и объемом ЛЖ [53, 250]. И.К.Шхвацабая и соавт. [153] обнаружили более высокие показатели ФВ при умеренной ГЛЖ, что связано с компенсаторной гиперфункцией ЛЖ. С.А.Голубев [33] отмечает большую частоту снижения ФВ у больных АГ с ГЛЖ (28%), чем без ГЛЖ (17%). По данным B.S.Schlant [415], функция левого желудочка понижается с ростом ММЛЖ. По данным Rame J.E. и соавт. [238] при 4-летнем проспективном наблюдении у 28 % больных АГ появилось снижение ФВ, но ассоциированное не столько с ГЛЖ, но в большей степени с

коронароатеросклерозом и перенесенным инфарктом миокарда. В многоцентровом исследовании LIFE [252] систолическая дисфункция ассоциировалась с эксцентрической и неадекватной ГЛЖ, в SOLVID - регистре [388] ФВ снижалась по мере нарастания ММЛЖ и ассоциировалась с повышенным риском смерти при наблюдении в течении года. Вышеперечисленные исследования охватывали пациентов АГ с коронароатеросклерозом и сердечной недостаточностью. При анализе ЭхоКГ 212 пациентов с ГЛЖ (RESERV Study) получена ассоциация низкой ФВ с ММЛЖ, эксцентрической ГЛЖ, высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), однако сделан вывод о большей связи диастолических нарушений, чем ФВ, со сниженной миокардиальной сократимостью [399]. Таким образом, данные о взаимосвязи систолической функции и ГЛЖ достаточно разноречивы.

При разных типах ГЛЖ, по-видимому, имеют место различные механизмы повреждения систолической функции. Концентрическая ГЛЖ, развивающаяся при перегрузке ЛЖ давлением, сочетается с ранним нарушением диастолической функции при меньшем изменении систолической [13]. Концентрическая ГЛЖ приводит к снижению напряжения на единицу миокарда, к новому расположению миофибрилл, к нарушению связи между КДР и внутримиокардиальным напряжением и снижению ударного объема (УО) вопреки увеличению КДР [36].

В случае эксцентрической ГЛЖ вследствие перегрузки объемом возможны: 1) компенсаторный характер дилатации ЛЖ для включения механизма Франка-Старлинга; 2) дилатация ЛЖ вследствие миокардиодистрофии; 3) дилатация ЛЖ за счет увеличения венозного возврата [2, 80]. Первые два варианта свидетельствуют о систолической

дисфункции (СДФ) ЛЖ - компенсированной, то есть протекающей с уменьшением КСР - в первом случае - и декомпенсированной - с увеличением КСР - во втором. Ф.Г.Агеев и соавт. [4], анализируя клинико-инструментальные данные с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и дилатационной кардиомиопатии, пришли к выводу, что механизм Франка-Старлинга имеет значение лишь на ранних стадиях заболевания. При умеренной и тяжелой декомпенсации рост камер сердца не приводит к росту выброса, а лишь углубляет дисфункцию сердечной мышцы. W.H.Mots и соавт. [359] выделяют следующие причины систолических нарушений: 1) снижение сократительной способности миокарда; 2) нарушение наполнения ЛЖ; 3) изменение коронарного кровообращения.

При изучении экспериментальной модели АГ отмечается снижение сократительной способности ЛЖ на ранних стадиях АГ [430], причем показателем систолической функции явилось соотношение давление-объем в конце систолы. Этот же показатель, измеряемый инвазивно, явился достаточно специфичным индексом сократительной способности миокарда в клинических исследованиях. В связи с этим, а также вследствие слабой корреляции ФВ с функциональным классом сердечной недостаточности [4, 13, 134], предлагаются другие методы диагностики СДФ ЛЖ по ЭхоКГ: отношение САД/индекс конечно-sistолического объема, скоростные и временные показатели сокращения миокарда ЛЖ, определение регионарной асинхронии верхушечного сегмента [134, 430], использование тканевого допплера для количественной оценки регионарной сократимости миокарда [370].

Податливость (жесткость, комплаентность) ЛЖ первично обусловлена миокардиальными характеристиками, пре- и постнагрузкой. При ГЛЖ утолщенная стенка сердца, приобретая большую жесткость, приводит к повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ. Гибель гипертрофированных кардиомиоцитов и развивающийся вследствие этого фиброз еще более снижает растяжимость камеры [13, 42, 357]. К факторам, влияющим на развитие диастолической дисфункции (ДДФ) при ГЛЖ, относят изменение геометрии ЛЖ, миокардиальный фиброз, нарушение взаимного расположения кардиомиоцитов, изменение внутри- и внеклеточного баланса кальция, субэндокардиальную ишемию и нарушения проведения электрического импульса [12, 77, 93, 120, 141, 157, 215, 271, 302, 298, 325, 363]. Из методов исследования диастолической функции выделяют [27, 62]: 1) инвазивные с измерением давления в полостях миокарда и расчетом скорости падения давления в ЛЖ  $dP/dT$  [215, 336], энергии изометрического расслабления [114], асинхронии миокарда в диастолу [95], давления заклинивания легочных капилляров [176]; 2) неинвазивные, позволяющие диагностировать ДДФ ЛЖ в физиологических условиях: а) ЭхоКГ в М-режиме с исследованием временных и скоростных показателей диастолы [111, 453]; б) допплерЭхоКГ трансмитрального кровотока с измерением времени изоволемического расслабления ЛЖ [5, 51, 158, 178, 420, 461], времени замедления раннего диастолического наполнения [12], пиковых и объемных скоростей раннего и позднего наполнения и их отношения [3, 5, 12, 50, 77, 86, 91, 106]. Трансмитральный (трикуспидальный) кровоток состоит из трех фаз: 1) быстрого или раннего диастолического наполнения - E (early); 2) медленного наполнения - диастазиса; 3) позднего диастолического наполнения или sistолы

предсердий - А (atrial) [10, 200]. Диастолическая функция левого желудочка определяется следующими наиболее существенными компонентами: диастолической деформацией левого желудочка, вызываемой внутрижелудочковым давлением к моменту открытия митрального клапана, ригидностью стенок левого желудочка, сохранностью структур митрального комплекса и реологическими свойствами самой крови. Диастолу можно разделить на две фазы – релаксации и наполнения [16]. Релаксация обусловлена процессами желудочкового расслабления и эластической тягой. Расслабление миокарда желудочек сердца - это активный, требующий затрат энергии процесс. Сниженная систолическая функция приводит к увеличению конечного систолического объема и снижению эластической тяги. Вторую фазу диастолы - наполнения - разделяют на фазу раннего диастолического наполнения, период диастазиса и предсердную систолу. С.Р.Appleton и соавт. [176] выделяют 2 типа нарушений трансмитрального тока: 1) с преобладанием кровотока во время предсердной систолы; 2) "псевдонормальный" или "рестриктивный" кровоток, сопровождающийся укорочением времени изоволемического расслабления. В более поздних работах [3, 117, 436] выделены три основных варианта спектра ТМДП, которые регистрируются у больных с начальной, умеренной и выраженной дисфункцией левого желудочка, соответствия "гипертрофическому", "псевдонормальному" и "декомпенсированному" типам спектров. Ф.Т.Агеев и соавт. [3, 4] отмечают 3 типа ДДФ: 1) Гипертрофический:  $E/A < 1$ ; 2) Псевдонормальный:  $E/A$  от 1.0 до 2.0; 3) Декомпенсированный:  $E/A > 2.0$ . Псевдонормальный и декомпенсированный типы ДДФ встречаются у наиболее тяжелых больных сердечной недостаточностью. Nishimura R.A. и соавт. [363] в 1989 году предложили классификацию тяжести ДДФ с тремя

вариантами кровотока: ригидный (увеличение второй фазы трансмитрального кровотока, увеличение времени раннего изгнания, удлинение времени изоволемического расслабления), рестриктивный (резкое преобладание первой фазы трансмитрального потока, укорочение временных показателей), псевдонормальный (показатели в пределах нормы). Тип наполнения левого желудочка, при котором преобладает кровоток во время предсердной систолы, условно называют "гипертрофическим", типом "недостаточной релаксации" (*relaxation failure*), поскольку такой вариант чаще регистрировался у больных с артериальной гипертензией, на начальных стадиях ИБС, когда вследствие утолщения и ухудшения расслабления миокарда происходит замедление раннего наполнения ЛЖ. При этом выраженное снижение преднагрузки левого желудочка, замедление активной релаксации, снижение жесткости миокарда сказываются на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу: вследствие более медленного, чем обычно, снижения давления в камере левого желудочка. Момент, когда уровень давления в желудочке и предсердии становится равным, наступает позже. Поэтому увеличивается продолжительность периода изометрического расслабления миокарда левого желудочка. Вслед за открытием митрального клапана градиент давления между желудочком и предсердием оказывается ниже нормы и, следовательно, поток раннего диастолического наполнения уменьшается. Своеобразная компенсация обеспечивается в период систолы предсердия, когда объем крови, необходимый для адекватного наполнения левого желудочка, поступает во время активного сокращения камеры предсердия. Таким образом, предсердный вклад в формирование ударного объема сердца возрастает. Однако этот процесс растянут во времени и не всегда сопровождается

увеличением преднагрузки и жесткости камер. Гемодинамические изменения, описанные выше, относят к раннему типу нарушения диастолы желудочка, при котором не бывает существенного повышения давления в камере левого предсердия и соответственно не происходит существенных изменений гемодинамики малого круга кровообращения [3, 220]. Для данного типа характерны замедление скоростных показателей пика Е и ускорение показателей пика А; отношение Е/А становится меньше 1, а период IVR удлиняется. Рассматриваемый тип диастолической дисфункции характерен для I-II ФК ЗСН. Для формирования данного вида нарушения диастолы необходимы следующие основные компоненты: высокое конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка, формируемое значительной жесткостью его миокарда, высокое давление в полости левого предсердия, обеспечивающее адекватное наполнение желудочка в раннюю диастолу, снижение систолической функции левого предсердия. У пациентов с повышенным давлением в легочных капиллярах (более 20 мм рт. ст.) при ограниченной способности предсердий в увеличении наполнения желудочков регистрируются увеличение пика скорости Е, укорочение времени диастолического наполнения, значительное уменьшение объема предсердного вклада в наполнение (Е/А больше 2), укорочение периода времени изоволемического расслабления (ВИР). Такой тип реакции называют еще "декомпенсированным" или типом "недостаточной растяжимости" (compliance failure). Он наблюдается при далеко зашедшей, декомпенсированной патологии сердца, сопровождающейся дилатацией камер, увеличением жесткости миокарда и повышением давления в левом предсердии и ухудшением его сократимости. Это сопряжено со значительным повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ и

плохим прогнозом, что соответствует III-IV ФК у больных II ФК ЗСН изменения спектра ТМДП занимают промежуточное положение (Е/А от 1 до 2). Данный тип спектра именуется "псевдонормальным", так как практически такой же тип спектра бывает в норме у здоровых людей.

Изучение типов ТМК позволяет выделить группу пациентов с риском развития сердечной недостаточности, определить эффективность терапии и прогноз при динамическом наблюдении. Однако рутинное измерение параметров трансмитрального кровотока не дает возможности разграничить нормальный и псевдонормальный типы трансмитрального кровотока (ТМК). Точность диагностики обеспечивается оценкой параметров кровотока в легочных венах [91], тканевого импульсного допплера [91, 274, 370, 372], проведением нагрузочных проб [3, 65].

Среди всех пациентов с ДДФ ЛЖ больные АГ составляют около 60%. Частота ДДФ ЛЖ среди больных АГ составляет до 84% [77, 413]. Многие авторы отводят роль в развитии ДДФ ЛЖ при АГ ГЛЖ, нарушающей процессы расслабления ЛЖ [124, 134, 244, 296, 312, 420], однако, есть данные об отсутствии тесной корреляционной связи ДДФ ЛЖ и ММЛЖ [73, 142, 145, 230, 244, 327, 406, 467]. Нарушения диастолы у больных АГ, по данным различных авторов, зависят от уровня АД [24, 209, 230, 244], давности АГ [145, 363], нарушений углеводного и липидного обменов [172, 330, 404], ЧСС [87, 209], темпов развития АГ [284]. В ряде публикаций отмечена связь ДДФЛЖ и типом ремоделирования ЛЖ, чаще - с утолщением стенок ЛЖ [66, 148]. Е.В.Шляхто и соавт.[148] получили данные о широкой распространенности ДДФЛЖ, включая пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Параметры диастолической функции были

тесно взаимосвязаны со степенью ГЛЖ и концентрическим типом геометрии, среди пациентов с ДДФЛЖ чаще отмечался DD генотип АПФ.

Одним из направлений изучения внутрисердечной гемодинамики является стрессэхокардиография [180, 302, 375, 399]. При проведении нагрузки (VELOЭРГОМЕТРИЯ, маневр Вальсальвы, изометрическая, антиортостатическая виды нагрузки) получено ухудшение систолической и диастолической функции левого желудочка, ассоциированное с ММЛЖ, эксцентрическим либо концентрическим типами гипертрофии ЛЖ.

## **1.5. Стressэхокардиография в диагностике нарушений систолы и диастолы.**

Исследование параметров гемодинамики в покое не всегда обеспечивает надежные критерии для диагностики функционального состояния ЛЖ [153, 237]. ЭхоКГ в сочетании с различными нагрузочными пробами применяется с 1979 года, главным образом для диагностики ишемической болезни сердца, процента поражения коронарных сосудов, проходимости шунтов и стентов [11, 12, 27, 103, 145, 243, 351, 352]. Наиболее ранним и чувствительным маркером ишемии миокарда является нарушение локальной сократимости, следом появляются нарушения диастолической функции ЛЖ, затем - изменения на ЭКГ, предшествующие возникновению ангинозных болей [29, 103, 246]. Однако изменения систолической и диастолической функции сердца во время нагрузки могут быть связаны не только с ишемией, но и с декомпенсацией латентной сердечной недостаточности, что делает возможным проведение стрессЭхоКГ для диагностики скрытых нарушений внутрисердечной гемодинамики. По данным Е.Л.Трисветовой [123], состояние систолического резерва соответствовало выраженности ГЛЖ. У больных с ювенильной АГ при проведении велоэргометрии для достижения

адекватного минутного объема повышались ЧСС либо ударный объем [101]. При велоэргометрии больных АГ существует достоверная корреляционная связь между ММЛЖ и ФВ, при  $ММЛЖ > 200$  грамм можно констатировать латентную сердечную недостаточность [156]. Впервые возможность использования изометрической нагрузки (ИН) в клинике показали A.R.Lind ,Mc. G.W.Nicol в 1967 году [339]. Для диагностики ИБС ИН малоинформативна по сравнению с другими нагрузочными пробами [67], однако она применяется для диагностики миокардиальной недостаточности при различных заболеваниях [1, 488].

При ИН наблюдаются изменения в напряжении миокарда без изменения длины мышечного волокна, повышение систолического и диастолического АД с относительно небольшим увеличением ЧСС [112]. Можно выделить три точки приложения эффекта ИН: 1) Общая гемодинамика. ИН вызывает повышение САД, ДАД и ЧСС [83, 125, 135, 210, 228].

2) Сократительная способность миокарда. У здоровых отмечается повышение ударного и минутного объемов без существенного прироста ЧСС [1, 21], увеличение сердечного выброса в восстановительный период [208].

3) Диастолическая функция ЛЖ. ИН, увеличивая посленагрузку, увеличивает вклад предсердий в наполнение желудочков и приводит к уменьшению пика раннего наполнения Е трансмитрального кровотока [46, 245].

При исследовании общего гемодинамического ответа у больных АГ на ИН обнаружаются более высокие цифры САД, ДАД и ЧСС при проведении нагрузки по сравнению со здоровыми [60, 61, 68, 69, 295],

причем эти гемодинамические сдвиги наблюдаются на первой минуте нагрузки с использованием 75% максимального волевого усилия [МВУ] и 50% МВУ и на четвертой минуте нагрузки 25% МВУ [9]. С.В.Кокорин [60] отмечает рост ДАД у здоровых не более чем на 10 мм рт.ст., у больных ГБ I стадии - на 25,1 мм рт. ст., у больных ГБ II стадии - на 21,1 мм рт.ст. T.Sumimoto и соавт. [328] отмечали, что степень повышения САД зависит от тяжести АГ. Повышение АД является результатом преимущественного повышения периферического сопротивления при незначительно повышенном, сниженном или неизмененном, по данным разных авторов, сердечном выбросе [78, 287] для обеспечения кровоснабжения на адекватном уровне. Несколько отличается гемодинамический ответ у больных с пограничной АГ. Рост АД происходит за счет увеличения минутного объема без изменения периферического сопротивления [353]. Однако, в сравнении с группой контроля, у этой категории больных получен более высокий прирост ДАД на нагрузку по сравнению со здоровыми [266].

I.W.Franz [273] описал 3 варианта ответа на изометрическую нагрузку:  
 1) повышение ЧСС, снижение АД и перфузии кислорода, снижение толерантности к нагрузке; 2) рост АД, повышение толерантности к эргометрическому тесту; 3) рост АД со снижением уровня устойчивости к нагрузке. Последний вариант является показанием для назначения бета-блокаторов и антагонистов кальция.

Представляют интерес данные об изменении систолической и насосной функции при ИН, то есть в условиях повышения периферического сопротивления, АД и ЧСС, - у больных АГ. Сердечный выброс, по данным различных авторов, не изменяется, увеличивается либо носит

разнонаправленный характер [48, 61, 68, 78], вероятно, в связи с различными методиками проведения пробы с ИН. J.B.Nogureia и соавт. [295] отмечают значительное снижение показателей сократительной способности миокарда у больных АГ, но в группе больных АГ без ГЛЖ сердечный выброс при ИН повышался, что свидетельствует о наличии латентной сердечной недостаточности по систолическому варианту при АГ с ГЛЖ. Больные АГ с ДДФ ЛЖ обнаруживали снижение систолической функции при ИН [163].

А.В.Грачев и соавт. [35] при проведении стресс ЭхоКГ с ИН 263 нелеченным больным с АГ, получили более значимую реакцию со стороны АД и ЧСС у пациентов с утолщением стенок ЛЖ, что позволило связать центральную и внутрисердечную гемодинамику при артериальной гипертензии.

Учитывая особенности реакции внутрисердечной гемодинамики при изометрической нагрузке, пробы может быть предложена для дифференциальной диагностики нормального и псевдонормального кровотока [3], наряду с принятой пробой Вальсальвы, для выявления латентной сердечной недостаточности по диастолическому типу у больных ИБС [118] и здоровых с факторами риска ИБС [48].

В доступной нам литературе имеются мало сведений о диастолическом резерве у больных АГ при ИН [35, 161, 173], хотя, очевидно, именно диастолическая функция, нарушающаяся вследствие увеличения периферического сопротивления и повышения конечно-диастолического давления в ЛЖ, должна прежде всего изменяться при ИН. Следовательно, снижение диастолического резерва у больных АГ может трактоваться как ранний признак ГБС.

## **1.6. Роль нарушенной функции эндотелия в развитии артериальной гипертензии и поражении органов-мишеней.**

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов -

- тонуса сосудов (вазодилатация и вазоконстрикция);
- анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

Дисфункция эндотелия - это, прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов с одной стороны (оксид азота, простациклин, мозговой натрийуретический пептид, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [18, 22, 139].

В клинике дисфункция эндотелия изучается несколькими методами. Если считать молекулу оксида азота NO ключевой в процессе регуляции сосудистого тонуса, то, казалось бы, нет ничего более простого, чем измерение NO [170]. Однако нестабильность и короткий период жизни молекулы ограничивают применение этого подхода. Изучение стабильных метаболитов NO в плазме и моче требуют тщательной подготовки больного и одновременного изучения активности NO-синтетаз. Помимо NO, в

процессах регуляции функции эндотелий принимают участие ацетилхолин и простациклин, что также затрудняет интерпретацию простой на первый взгляд биохимической пробы. Поэтому в качестве следующего метода рассматривается определение системы эндотелиального гемостаза: фактор Виллебранда, система тромбомодулина, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, измерение диаметра сосуда и кровотока в нем после применения ацетилхолина и серотонина [43]. Наиболее простым ультразвуковым методом является предложенная Celemajer D.S. и соавт. [216] пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, в дальнейшем видоизмененная Балахоновой Т.В. и соавт. [9]. При сравнительном анализа вышеперечисленных методик их сопоставимость доказана [260, 279]. При анализе литературы мы не обнаружили описания пробы с кистевым жимом в качестве теста для оценки релаксационных свойств сосуда, хотя во время выполнения кистевой нагрузки можно изучить реакцию резистивных сосудов в виде прироста кровотока в плечевой артерии - и способность плечевой артерии к дилатации.

Главные факторы риска атеросклероза, такие как дислипидемия [343, 409], сахарный диабет [258] и его осложнения [306], курение [189, 309, 334, 460], гипергомоцистеинемия [281], сольчувствительность [198, 261] сопровождаются нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации в коронарном и периферическом кровотоке. Из гемодинамических параметров независимым предиктором нарушенной функции сосуда является пульсовое АД [217]. Клиническими проявлениями дисфункции эндотелия являются вазоконстрикция коронарных артерий в условиях гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки [263], развитие

тромбоза сосуда [267] и воспалительной реакции, как местной, так и системной [43, 317].

При изучении генетических маркеров дисфункции эндотелия доказана роль полиморфизма генов NO-синтетазы [88, 219, 276], есть данные о роли гена рецепторов ангиотензина II I типа в нарушении функции эндотелия у больных АГ [161] и у здоровых [203], что связывает процессы ремоделирования сердца и сосудов на генном уровне.

Факт, что нарушение функции эндотелия у больного АГ является связующим звеном между гипертензией, факторами риска, коронароатеросклерозом и поражением органов-мишеней, сомнения не вызывает. Эндотелий-зависимая вазодилатация коррелировала с числом пораженных коронарных сосудов [431], ассоциировалась с дефектами перфузии при проведении сцинтиграфии миокарда [229], и безболевой ишемией на ЭКГ [440], являлась предиктором кардиоваскулярных осложнений [201, 374], имела значение в прогрессировании атеросклероза [341] при проспективном наблюдении. В сердечно-сосудистом континууме эндотелий играет роль модулятора процессов атеросклероза, атеротромбоза и системной воспалительной реакции, имеющей значение в развитии дилатации левого желудочка и сердечной недостаточности. Имеются данные о связи вазоактивной функции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ [345], о прогностической роли дисфункции эндотелия в развитии цереброваскулярных осложнений [434] и сахарного диабета [192]. Perticone F. и соавт. [377], наблюдая 225 больных АГ в течение 31,5 месяца, показали, что дисфункция эндотелия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако вопрос о методах коррекции функции эндотелия не решен. Так, коррекция

АД не всегда влияла на функциональную способность эндотелия, хотя улучшала прогноз пациента [182]. С другой стороны, назначение антиоксидантов [витамины С, Е], нормализуя функцию эндотелия [22, 262], не влияло на частоту сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день положительный эффект активного вмешательства в вазоактивную функцию эндотелия путем назначения ингибиторов АПФ доказан для больных ИБС и сердечной недостаточности. Что же касается артериальной гипертензии, вопрос остается открытым [257, 427]: является ли дисфункция эндотелия фактором риска? Маркером риска? суррогатной конечной точкой?

В развитии дисфункции эндотелия у больного АГ выделяют два различных механизма [318]: оксидантный стресс, в основном связанный с гиперинсулинемией [8, 244, 299, 382, 469], курением [366] и дислипидемией [356, 367, 409] – и нарушение mechanoreцепции, когда в ответ на увеличение скорости кровотока нет соразмерного расширения сосуда [138, 218]. Последний механизм в какой-то мере является компенсаторным и направленным на поддержание формы сосуда, а возникшая вазоспастическая реакция эндотелия становится своеобразной "расплатой". Косвенным доказательством существования спазма для поддержания формы сосуда может являться обратная корреляция исходного диаметра сосуда и степени его расширения при проведении пробы с ацетилхолином и реактивной гиперемией [337]. Кроме того, интересна трактовка вазоконстрикции как реакции, направленной на уменьшение экспрессии рецепторов к биологически активным субстанциям, которых у больных АГ в избытке. Имеются работы о повреждающем влиянии на эндотелий цитокинов (тумор-некротический фактор, лептин) жировой ткани [256, 465]. Получена связь нарушения функции эндотелия с уровнем С-реактивного белка [223, 269],

альфа-туморнекротического фактора и интерлейкина -6 [182], эссенциальными полиеновыми жирными кислотами [419, 463]. Возможно, что вазодилатирующие факторы провоцируют "цитокиновый каскад", что приводит к дисфункции эндотелия и к системной АГ. Хотя в подавляющем большинстве исследований, посвященным воспалительным изменениям в эндотелии, прослеживается иная цепь событий: АГ - дисфункция эндотелия - местное эндогенное воспаление - "цитокиновый каскад" - системная реакция в виде атеросклероза и поражения органов-мишеней.

### **1.7. Ремоделирование сосудистого русла при АГ. Кратковременные и долгосрочные механизмы регуляции сосудистого тонуса.**

В середине 80-х годов XX века начала формироваться концепция органов-мишеней у больных АГ. Однако ни почкам, ни головному мозгу, с которыми связывали прогрессирование АГ, не было посвящено такого количества статей, как сердцу. И связано это, прежде всего, с трудностями оценки морфо-функционального состояния сосудистого русла. Начиная с 90-х годов в качестве объекта исследования в научной литературе все чаще и чаще стали называться кровеносные сосуды, что связано с появившимися возможностями оценки сосудистого звена на разных уровнях (крупные, среднего калибра, паренхиматозный кровоток) и различной локализации (почек, головного мозга) при ультразвуковом обследовании. При гипертонии организатором патологического процесса является множество механизмов, регулирующих местные сосудистые реакции, когда нарушается их оптимальное соотношение или не обеспечивается адекватная адаптация к запросу. ЦНС осуществляет высший уровень координации кровообращения, эндокринная система выступает в качестве посредника между центральной регуляцией и местным сосудистым руслом. Все эти механизмы,

взаимодействуя друг с другом, выступают как патогенетические звенья в формировании АГ.

В физике принято как непреложный факт, что при повышении давления в эластическом сосуде его диаметр увеличивается (П.Лаплас). Артерии, наоборот, на повышение АД отвечают констрикцией: уже в 1902 г. Бейлис описал феномен парадоксального ответа сосудов на изменения АД, что обеспечивает стабильный уровень перфузии ( $Q$ ), соответствующий потребностям тканей и органов в зависимости от их рабочего состояния. Но длительное поддержание активного мышечного тонуса биологически нерентабельно: если необходимость сужения просвета сосуда затягивается, начинается органическая перестройка стенки сосуда с сужением его просвета. АII активизирует факторы роста, инициирует гипертрофию гладкомышечных клеток и экспрессию гена коллагена. Происходит усиленная наработка матрикса, утолщается комплекс интима-медиа сосудов. В результате нарушается сократимость и эластичность сосудов, а также адекватность оказания сопротивления кровотоку [265, 270, 364]. Широкое признание в мире получила схема патогенеза АГ, созданная B.Folkow [270], в которой ключевым фактором является сужение просвета резистивных сосудов, точнее, сравнительно крупных артериол и мелких артерий, которое развивается в их мышечной оболочке. Первоначально такое утолщение стенки возникает как приспособление к дополнительной механической нагрузке. Если повышение АД повторяется часто, приспособительное явление переходит в патологический процесс. Возникает порочный круг, создаются положительные обратные связи. Ремоделирование крупных сосудов у больных с АГ, прежде всего, характеризуется увеличением жесткости аорты и ее расширением [365]. Увеличенная жесткость аорты – основная причина повышения пульсового АД и

систолического АД у пожилых, что в итоге приводит к истончению, а затем и к фрагментации наружной эластической мембранны сосуда, что нередко заканчивается ее разрывом [254]. Снижение просвета резистивных сосудов будет сопровождаться более сложным ответом на прессорные агенты [70, 75, 311]. Утолщение стенки резистивного сосуда за счет гипертрофии его мышечной оболочки сопровождается уменьшением внутреннего диаметра сосуда. Согласно закону Лапласа (давление = напряжение/радиус), прессорный ответ будет выше в сосудах с более мелким просветом. Это связано с тем, что капиллярная стенка является очень хрупкой и способна выдержать давление ограниченного потока крови. Этот процесс в литературе описан под названием Остроумова-Bayliss [123]. Ремоделированные сосуды — сосуды-гиперреакторы — неадекватно отвечают на симпатико-адреналовые импульсы. Их избыточное сокращение приводит к гипоперфузии на периферии и порождает потребность ишемизированных тканей в повышении кровотока — так замыкается порочный круг. Адаптированные к повышениям давления артериолы предупреждают гиперперфузию (перегрузку объемом и избыточным давлением) микроциркуляторного русла. Но после ремоделирования они утрачивают способность к нормальной дилатации и не обеспечивают достаточные резервы кровоснабжения при повышениях функции органа (или ткани) и росте потребления кислорода [131]. Обозначить регуляторные механизмы, влияющие на кровоснабжение, пытался около 110 лет назад Тома, который описал три постулата [цит. по 75]: 1) число микрососудов зависит от генетических влияний и метаболических потребностей тканей; 2) диаметр сосуда зависит от потока протекающей по нему крови; 3) толщина сосудистой стенки зависит от величины трансмурального напряжения. В

настоящее время эти постулаты детально расшифрованы и существенно [59, 361, 425].

В основе АГ лежит адаптивная перестройка резистивных сосудов с дисфункцией эндотелия и двуединой гиперактивностью тканевого звена РААС — быстрой, но переходящей вазоконстрикторной и медленной прессорной, ремоделирующей артериальное русло структурно-функционально. С точки зрения Ю.В.Постнова [99], наличие мембранного дефекта клеток у значительной части популяции позволяет рассматривать его с позиций возможной позитивной роли в процессе эволюции человека. Благодаря особенностям функционирования плазматических мембран клеток, пороговая концентрация свободного кальция в цитоплазме, необходимая для обеспечения сосудистого тонуса и реализации других кальцийзависимых процессов, достигается у них быстрее, что делает и более быстрыми ответные реакции организма.

При гипертонии происходят изменения органов-мишеней: уплотнение аорты, изменения средних артерий, возникает гипертрофия левого желудочка сердца. Но это — вторичные процессы, они наступают позже, чем ремоделирование артериол. Именно изменения резистивного русла составляют патогенетический корень гипертонии, хронизируют гиперреактивность артериального русла, закрепляют повышение АД. Новое понимание взаимозависимостей этих процессов и метаболических нарушений позволило сформулировать концепцию ассоциированных болезней и сердечно-сосудистого континуума [28, 49, 185, 321, 334, 401, 418].

Раннее выявление изменений сосудистой стенки помогает в выявлении пациентов с высоким риском ИБС, ишемической болезни головного мозга и нижних конечностей [136]. В качестве одного из

пусковых механизмов сосудистых сдвигов при АГ, безусловно, является метаболический синдром или его составляющие. В условиях гиперинсулинизма наблюдается функциональная и морфологическая патология эндотелия, выражаясь в пониженном высвобождении факторов релаксации, повышенной прокоагулянтной активности, повышенной проницаемости сосудов. Кроме того, инсулин усиливает синтез и экспрессию инсулиноподобного фактора роста -1 [116, 184, 391, 402, 423, 443]. Атеросклеротические бляшки в данной ситуации нестабильны, поскольку коллаген и эластин, идущие на ее построение, неполноценны [38].

Имеются особенности со стороны различных регионов кровообращения, из которых наиболее подробно исследована мозговая гемодинамика [31, 122]. Суть изменений архитектоники кровеносного русла состоит в уменьшении просвета сосудов сопротивления, что приводит к локальной гипоксии и ишемии мозга [32, 376]. Положительная сторона гипертрофии сосудистой стенки состоит в ослаблении напряжения сосудистой стенки и сдвигу кривой ауторегуляции вправо [32, 113, 190], а потенциальный вред - в ослаблении способности сосудов к дилатации, что уменьшает гемодинамический резерв мозга [190, 191, 204, 285]. Увеличение эластичности мозговых артериол частично нивелирует негативный эффект гипертрофии, но уменьшает устойчивость сосуда к разрыву [190].

В противовес положительным обратным связям, стабилизирующими АД, в сердечно-сосудистой системе существуют механизмы предупреждения (задержки развития) АГ. В.М.Хаютин [139] отводит эту роль эндотелиальной выстилке сосудистого русла. Благодаря механочувствительности эндотелия резистивные сосуды способны действовать как ограничитель повышения АД.

вызываемого повышением минутного объема. Другой, более длительный путь действия эндотелия на структуру стенки сосудов – торможение роста и размножения клеток гладкой мускулатуры [138]. Таким образом, функциональные отрицательные связи регуляции сосудистого тонуса связаны с расслаблением мышц сосудов в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелии сосудов.

## **1.8. Толщина слоя «интима-медиа» сонной артерии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений АГ**

Исследование толщины сосудистой стенки и атеросклеротической бляшки стало возможным с появлением ультразвуковой аппаратуры высокой разрешающей способности, дающей возможность измерить структуру с точностью до долей миллиметра. Существует несколько методологических приемов визуализации слоя интима - медиа артерии (ТИМ): общей сонной в дистальном, среднем, проксимальном сегментах, бифуркации, внутренней сонной артерии, а также бедренной и плечевой артерий. Кроме того, возможно измерение ТИМ на ближней и на дальней стенки. В настоящее время унифицированы три методики: измерение средней ТИМ в общих сонных артериях (ОСА) на 2 см проксимальнее бифуркции (ТИМ средняя), максимальной ТИМ в ОСА либо в бифуркции (ТИМ максимальная), суммы ТИМ в ОСА, в бифуркции и внутренней сонной артерии (ТИМ суммарная). Ультразвуковое исследование просвета сосуда дает возможность визуализировать атерому в самом начале ее развития, поэтому иногда используется комбинированный показатель - ТИМ + бляшка. Плечевая артерия принятой моделью атеросклероза не является [195], принято измерение ТИМ в системе сонных и в бедренной артериях [196].

В подавляющем большинстве "пилотных" и крупных эпидемиологических исследованиях (Роттердамское исследование, TROMSO Study, Genic-Study, Atherosclerosis Risk in Communities) ТИМ выступал как показатель, ассоциированный с классическими "Фрамингемскими" факторами риска, сердечно - сосудистыми осложнениями, общей смертностью, атеросклеротическим поражением сонных, коронарных и ветвей бедренных артерий, независимо от способа визуализации [195, 310, 403], хотя в большей степени достоверные результаты были при использовании показателя ТИМ + бляшка в ОСА и бедренных артериях. Факт связи ТИМ как с факторами риска, так и с проявлениями атеросклероза позволил к концу 20 века считать этот показатель "золотым стандартом" ранней диагностики и количественного измерения атеросклеротического процесса. Метаанализ, проведенный в 1999 году [169] констатировал четыре положения. Во-первых, ТИМ увеличен у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми; во-вторых, ТИМ увеличен у здоровых с факторами риска; в-третьих, ТИМ выше 0,82 мм повышает риск развития инфаркта, а ТИМ выше  $> 0.75$  мм является фактором риска инсульта; в четвертых, по темпам прогрессирования ТИМ (выше 0,034 мм/год) можно судить о сердечно-сосудистом риске. Факторы риска - увеличение ТИМ - атеросклеротическая бляшка - сердечно-сосудистые осложнения - таково место ТИМ в процессе реализации сердечно-сосудистого континуума [421].

Вероятно, ответ на этот вопрос не может быть однозначным, так как зависит от выбранной методики измерения ТИМ [171, 194, 222]. Если использовать ТИМ максимальную, ТИМ суммарную, ТИМ + бляшка, то атеромы, локализующиеся наиболее часто в бифуркации и внутренней

сонной артерии, "попадают" в расчет, и ТИМ становится маркером генерализованного атеросклероза. Очевидно, что именно эти показатели используется в ранней диагностике атеросклероза и при изучении влияния медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. Измерение ТИМ ср. демонстрирует степень ремоделирования сосуда диффузного характера. Тесная связь ТИМ средней с локальным утолщением стенки сосуда является еще одним доказательством роли измененной сосудистой стенки в развитии атеросклеротической бляшки [197, 227, 428, 470]. Таким образом, с клинических позиций исследование ТИМ дает возможность оценить риск атеросклероза и темпы его развития [196], особенно при его традиционной стратификации как низкий или средний, визуализировать бляшку в самом начале ее развития, начать своевременную медикаментозную и немедикаментозную профилактику. Однако вряд ли этот показатель (как, впрочем, любой иной, взятый изолированно) можно считать абсолютным маркером атеросклероза коронарных артерий, скорее - предиктором его развития [181, 212, 291] и фактором, снижающим коронарный резерв [433].

Факторы риска увеличенной ТИМ изучались во многих клинических и эпидемиологических исследованиях и включают пол, возраст, курение, массу тела, артериальную гипертензию, гиперинсулинизм, дислипидемию, то есть факторы, хорошо знакомые [169, 177, 219, 291, 303, 356, 360, 374, 423, 461, 459, 466]. Так, при исследовании 1013 чел. [213] ТИМ ср. у мужчин ассоциировалась с возрастом, системическим АД, холестерином низкой плотности, употреблением алкоголя, у женщин - с возрастом и системическим АД. Результатом исследования Fyllis [466] явился вывод о связи ТИМ с системическим и пульсовым АД. Saba P.S. и соавт. [408], обследовав около 200 пациентов с АГ, не получили связи между ТИМ и

показателями липидограммы, что позволило считать ТИМ маркером именно гипертонического ремоделирования сосуда, хотя большинство исследователей принимают дислипидемию в качестве независимого фактора увеличения ТИМ [342, 435]. В Los-Angeles Atherosclerosis Study [428] корреляция холестерина низкой плотности и ТИМ была наивысшей при уровне систолического АД 133-175 мм рт.ст.. АГ, таким образом повышает чувствительность сосудистой стенки к холестерину. Роль инсулинерезистентности в увеличении ТИМ показано в популяционном исследовании Malme (Швеция, 4816 чел.- 360).

Есть исследования по связи высокой физической активности и увеличенной ТИМ [255, 393]. При шестилетнем наблюдении активное вмешательство по коррекции факторов риска у больных с АГ и утолщенной ТИМ, приводит к снижению риска общей смертности [167].

Наличие генетических маркеров увеличенной ТИМ показано в Фрамингемском исследовании. При обследовании 1662 человек, чьи родители были во Фрамингемской когорте, ТИМ повышалась при наличии хотя бы одного родителя с коронарным анамнезом [272], независимо от пола. А.П.Шарандак и соавт. [143], проведя анализ близнецовых пар, сделали вывод: ТИМ, как и ММЛЖ, обусловлена преимущественно наследственными факторами, их вклад в общую фенотипическую изменчивость признака превышает 70 %. Zannad F. и соавт. [264] отнесли 20-30 % вариабельности ТИМ у мужчин за счет генетических детерминант, включающих гены, участвующие в липидном обмене, процессах клеточной адгезии и тромбообразования. У женщин генетических детерминант увеличенной ТИМ они не обнаружили. В Northern Manhattan Prospective Cohort Study получена связь ТИМ с генотипом YY интерлейкина -6,

генотипом СС печеночных липаз, генами матриксного депозита [407]. Учитывая особенности эндотелия, а именно - его роль в процессах гемостаза и воспаления [в том числе связанного с носительством Cl. pneumonia] - обсуждается связь процессов коагуляции [307], носительства Chl. pneumonia [277, 416] с ремоделированием сосудистой стенки. Так, в Family Heart Study увеличенная ТИМ ассоциировалась с уровнем фибриногена и плазминогена -1 [268], в Edinburg Artery Study [324] - с вязкостью крови, гематокритом, фибриногеном у мужчин, в Atherosclerosis and Diabetes Study [338] - в фибриногеном в популяции с высоким риском развития диабета. Есть данные о связи ТИМ с активностью тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза [390]. По данным British Regional Heart Study [214], с возрастом и систолическим АД ассоциирована ТИМ ср., а ТИМ, измеренная в бифуркации в большей степени была связана в курением, фибриногеном плазмы и социальными факторами. В этом же исследовании ТИМ ср. являлась фактором риска инсульта, а в бифуркации - инфаркта. В AIR Study [293] выявлен независимый вклад С-реактивного белка в процессы ремоделирования сосудистой стенки. В Cardiovascular Health Study (5417 больных, 10.2 года наблюдения) уровень С-реактивного белка независимо от ТИМ был ассоциирован с ишемическими инсультами [207]. Однако в популяционных исследованиях получены и противоположные данные, а именно - преимущественный вклад факторов риска и отсутствие воспалительных маркеров при увеличении ТИМ [304]. Есть работы о связи ТИМ с эндотелий зависимой дилатацией плечевой артерии, хотя полученные результаты противоречивы [166, 188, 286, 442].

Вопрос о связи уменьшения ТИМ и риска сердечно-сосудистых осложнений решался в исследованиях PLAC -1, ACAPS и ELSA [360] в которых терапия липиднормализующими препаратами и лацидипином приводила к замедлению прогрессирования ТИМ - и, параллельно, к снижению сердечно-сосудистых осложнений.

Процессы ремоделирования сердца и сосудов имеют много общего, в частности, на уровне наследственной обусловленности, связи с уровнем АД и "классическими" факторами риска. В ряде исследований показана тесная взаимосвязь процессов ремоделирования ЛЖ и ТИМ [303, 378, 383], что в конечном итоге и определяет прогноз больного. Однако иммуновоспалительные и гемореологические нарушения являются составляющими процесса ремоделирования именно сосудистой стенки.

Итак, резюмируя обзор литературы, можно выделить следующие направления научного поиска в изучении проблемы ремоделирования сердца и сосудов и их роли в реализации процесса сердечно-сосудистого континуума у пациентов с АГ:

- Характер и направленность воздействия «традиционных» и «новых» факторов риска в реализации «конечных точек» сердечно-сосудистого континуума на разных стадиях формирования гипертонической болезни сердца и сосудистого поражения;
- Реализация патогенетических клеточных и тканевых механизмов регуляции сосудистого тонуса и сердечного выброса на этапах становления и развития сердечно-сосудистого ремоделирования у больного АГ;

- Роль и место различных этапов сердечно-сосудистого ремоделирования в реализации процессов сердечно-сосудистого континуума в конкретной клинической ситуации с индивидуализацией прогноза пациента с АГ;

Несмотря на многочисленность работ, посвященных механизмам развития, клинико-функциональным особенностям и прогностической значимости отдельных клинико-патофизиологических вариантов сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ, не проводилось системного исследования с одновременным изучением структурно-функциональных типов ремоделирования сердца, сосудистой стенки и паренхиматозного кровотока в органах-мишениях, их взаимоотношений и межуровневых связей при длительном проспективном наблюдении. Запланированное исследование позволит установить этапы формирования сердечно-сосудистого ремоделирования, положительные и отрицательные связи, механизмы долговременной адаптации и дезадаптации этого процесса и его роль в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума у пациентов с АГ на первых этапах его инициации.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

### **1.Материал.**

За период 1991 – 2006 год проведено сплошное когортное контролируемое проспективное клинико-функциональное и биохимическое исследование 687 человек в возрасте 40-59 лет, из которых 552 составили основную группу (пациенты с артериальной гипертензией), 135 практически здоровых вошли в группу контроля. В основную группу вошли работники двух промышленных предприятий г. Челябинска (255 мужчин, 295 женщин), с выявленным на периодическом медицинском осмотре двукратным в течение месяца повышением АД 140/90 мм рт.ст и выше (ВОЗ/МОАГ 1999). Средний возраст основной группы составил  $51,2 \pm 4,7$  года. Отбор проводился методом сплошной выборки.

Критерии исключения из исследования:

- АГ III стадии [в том числе ИБС, цереброваскулярные нарушения, сердечная недостаточность, атеросклероз сосудов нижних конечностей, гипертоническая ангиоретинопатия, хроническая почечная недостаточность];
- АГ 3 степени;
- наличие сахарного диабета;
- наличие хронических сопутствующих заболеваний;
- проявления симптоматической артериальной гипертензии;
- нарушения ритма, кроме желудочковой экстрасистолии 1 ФК по Лауну;
- получаемая антигипертензивная терапия.

Группу контроля составили 135 практически здоровых работников тех же промышленного предприятия г. Челябинска (61 мужчина и 74 женщины), с уровнем АД менее 140/90 мм рт.ст. в анамнезе и по данным двукратного в течение месяца измерения АД, без признаков гипертрофии левого желудочка и изменений на глазном дне. Средний возраст включенных в группу контроля составил  $50.8 \pm 4.5$  лет. Отбор проводился методом сплошной выборки. Работники одного промышленного предприятия (232 пациентов с АГ, 60 человек из группы контроля) вошли в группу 5-, 10- и 15-летнего проспективного наблюдения, работники другого (320 пациентов с АГ, 75 человек из группы контроля) составили группу углубленного обследования.

## **2. Методы.**

Для решения поставленных задач применялись клиническое исследование, спектр биохимических исследований и инструментальные методы диагностики.

**Задачи клинического исследования:**

1. Установить путем двукратного в течение месяца измерения артериального давления факт АГ по критериям ВОЗ-МОАГ (1999 год) и степень повышения АД [104];
2. Выявить у пациентов критерии исключения из исследования (признаки симптоматической артериальной гипертензии, АГ III стадии, хронические заболевания внутренних органов);
3. Определить факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (наследственность, избыточная масса тела, гипокинезия, курение, употребление соли).

- 1) Отягощенная наследственность сердечно-сосудистым заболеваниям. Критерием семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний считали наличие АГ, ИБС, внезапной смерти у матери до 65 лет, у отца до 55 лет [108].
- 2) Избыточная масса тела. Проводились антропометрические исследования с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле вес (кг) / рост ( $\text{м}^2$ ). При этом ИК менее  $20 \text{ кг}/\text{м}^2$  говорил о дефиците массы тела,  $20-24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  – о нормальной массе,  $25-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  избыточной массе, более  $30 - 39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  – свидетельствовал об ожирении,  $>40 \text{ кг}/\text{м}^2$  – о выраженном ожирении (ВНОК, 2001). На основании объема талии  $\geq 102 \text{ см}$  для мужчин и  $\geq 88 \text{ см}$  для женщин, констатировался абдоминальный тип ожирения [108]. Дополнительно выясняли давность ожирения.
- 3) Курение. К группе курящих относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету (папиросу, трубку) в сутки, а также пациентов, бросивших регулярное курение менее 12 месяцев назад [ВОЗ, 1999].

**Задачи лабораторного исследования:**

- 1.Верифицировать поражение почек на основании уровня креатинина крови и общего анализа мочи;
- 2.Выявить сахарный диабет как критерий исключения из исследования;
- 3.Выявить факторы риска и компоненты метаболического синдрома (холестерин крови, липидограмма, уровень мочевой кислоты, фибриноген крови);
- 4.Исследовать напряженность процессов эндотелиального гемостаза на основании измерения уровня протеина С.

Были проведены следующие лабораторные исследования:

1. липидограмма с определением концентрации общего холестерина (ОХ) сыворотки крови, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП).

Уровень холестерина определялся колориметрическим методом Илька.

Расчет концентрации холестерина проводили по формуле  $C = E_0/E_{ст} \times 5,17$  (моль/л), где  $E_0$  и  $E_{ст}$  – экстинкции образца и стандарта, измеренные относительно контрольной пробы.

Уровень липопротеидов высокой плотности (осадитель фосфовольфрамат  $Mg^{2+}$ ) определялся с помощью реагентов серии «Витал-Европа». Расчет производили по формуле  $C = E_{он}/E_{ст} \times 1,29$  (ммоль/л), где  $E_{он}$  и  $E_{ст}$  – экстинкции опытной и калибровочной проб, измеренных относительно контрольной пробы.

Прев-липопротеиды, ЛПНП и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывались по следующим формулам:

- ЛПНП мг/дл = ХС общ – ЛПВП – ТГ/2,2
- КА = (ХС общ – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП
- пре в-ХС = ТГ / 2,18;

2) уровень фибриногена по методу Клаусса, основанному на измерении времени, необходимого для образования нерастворимого фибринполимера в разведенной плазме крови после добавления большого количества тромбина;

3) определение уровня мочевой кислоты ферментативным колориметрическим методом;

4) определение уровня креатинина крови колориметрическим методом путем измерения скорости образования комплекса креатинин+пикрат (производство Crumlin, Co. Antrim, United Kingdom);

5) определение уровня активного антикоагулянта протеина С, за нормальную величину которого принято значение 1 мг/л;

Для оценки нарушений в системе протеина С применялся набор реактивов фирмы "Технология-Стандарт". Исследовалась бедная тромбоцитами предварительно замороженная при температуре -20<sup>0</sup>С плазма, мануальным вариантом. О нарушениях в системе протеина С (недостаточное количество, аномалии протеина С, протеина S или резистентности фактора Va к действию протеина С) судили на основании нормализованного отношения НО ниже 0.7.

$$\text{НО} = ((C(1)*B(2))/(B(1)*C(2)))*K$$

где С(1) и С(2) - время свертывания в стандарт-плазме с добавлением соответственно дистиллированной воды и активатора протеина С;

Б(1) и Б(2) - время свертывания в плазме больного с добавлением соответственно дистиллированной воды и активатора протеина С;

К - нормализующий коэффициент

7) определение уровня тощаковой глюкозы в крови ферментативным методом "Глюкоза-ФКД".

8) общий анализ мочи рутинным методом (удельный вес, белок, реакция, микроскопия).

**Инструментальное** исследование проведено для решения следующих задач:

1. Верифицировать гипертрофию левого желудочка и морфофункциональный тип поражения сердца;
2. Оценить степень нарушения сосудистого русла в изучаемых группах;
3. Выявить факт и степень атеросклеротического поражения сосудистого русла.

Проводились следующие инструментальные исследования:

1. ЭКГ по стандартной методике в 12 отведениях. Признаки гипертрофии левого желудочка верифицировались по критериям Соколова-Лиона и Корнэльскому произведению.
2. Двухмерная ЭхоКГ и допплерЭхоКГ проводились на ультразвуковых сканерах «Ultramark-8» (ATL) и ACUSON ASPEN датчиком 3.0 мГц в положении больного лежа на спине и на левом боку под углом 45° [127]. Была проведена оценка воспроизводимости результатов на применяемых сканерах. 10 здоровых лиц исследовались двумя врачами на первом, затем на втором сканере с интервалом в 3 дня. Процент погрешности не превышал 10 % как на одном сканере разными исследователями, так и при сравнении двух аппаратов, что позволило нам частично распространить данные, полученные при анализе эхокардиограмм в 1991 году («Ultramark-8») на аналогичные показатели при использовании прибора экспертного класса (ACUSON ASPEN).

Анализировались следующие кадры ультразвукового исследования:

- а) через клапан аорты с визуализацией аорты (Ao) и левого предсердия (ЛП);
- б) через створки митрального клапана (МК) с визуализацией полостей правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ), створок митрального клапана, межжелудочковой перегородки (МЖП) и фиброзного кольца МК;
- в) через полость левого желудочка с визуализацией ПЖ, ЛЖ, МЖП и свободной стенки ЛЖ (ЗС);
- г) допплер - ЭхоКГ трансмитрального кровотока (ТМК) с визуализацией потока из верхушечного доступа в пятикамерной позиции с локализацией контрольного объема в ЛП за створками митрального клапана;

д) по короткой оси с визуализацией легочной артерии и потока через клапан легочной артерии.

Синхронно с ЭхоКГ записывали ЭКГ. Толщину стенок и размеры полостей в систолу измерялись в конце зубца Т, а конечно-диастолические размеры - на уровне вершины зубца R на ЭКГ.

Измеряли следующие показатели:

- 1) размер ЛП максимальный – ЛП max, мм;
- 2) размер ЛП минимальный – ЛП min, мм;
- 3) диаметр Ао от наружной стороны ее передней стенки до внутренней поверхности задней стенки на уровне раскрытия створок аортального клапана – АО, см;
- 4) толщина МЖП в диастолу – МЖП, см;
- 5) толщина ЗС в диастолу – ЗС, см;
- 6) конечно-систолический размер левого желудочка – КСРЛЖ, см;
- 7) конечно-диастолический размер левого желудочка – КДРЛЖ, см
- 17) пиковая скорость раннего наполнения –  $V_1$ , мм/сек.;
- 18) пиковая скорость позднего наполнения –  $V_2$ , мм/сек.;
- 19) время замедления раннего наполнения – DT, сек.;
- 20) время изоволемического расслабления – ВИР, сек.

На основании данных ЭхоКГ и допплерЭхоКГ вычислялись следующие показатели:

1. масса миокарда ЛЖ – по формуле ММЛЖ (г) = 1,04 Ч ((ТМЖП + КДР + ТЗС)<sup>3</sup> – КДР<sup>3</sup>) – 13,6 , где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка [227];

2. конечно-sistолический объем ЛЖ – КСОЛЖ ( $\text{см}^3$ ) =  $7 / (2,4 + \text{КСР}) \cdot \text{Ч КСР}^3$ , где КСР – конечно-sistолический размер [108];
3. конечно-диастолический объем ЛЖ – КДОЛЖ ( $\text{см}^3$ ) =  $7 / (2,4 + \text{КДР}) \cdot \text{Ч КДР}^3$ , где КДР – конечно-диастолический размер [108];
4. индекс ММЛЖ – ИММЛЖ ( $\text{г/ м}^2$ ) = ММЛЖ/площадь тела. Площадь тела определялась по формуле  $S = 0,16 \cdot \sqrt{m \cdot h}$ , где  $m$  – масса тела (кг),  $h$  – рост (м);
5. индекс ЛП – ИЛП ( $\text{мм/ м}^2$ ) = ЛП / площадь тела;
6. Фракция выброса – ФВ (%) =  $(\text{КДО}-\text{КСО}) / \text{КДО} \cdot 100$ ;
7.  $V_2/V_1$  – отношение пиковой скорости позднего наполнения к пиковой скорости раннего наполнения,

За признак ГЛЖ взят стандартный критерий – ИММЛЖ  $\geq 125 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  для женщин [104, 252]. Типы геометрии левого желудочка определялись на основании соотношения 2ТЗС/КДР [205] (менее 0,45 – эксцентрический, 0,45 и более – концентрический). Выделялись следующие модели геометрии ЛЖ:

- неизмененный;
- концентрическое ремоделирование (ГЛЖ нет, 2ТЗС/КДР  $\geq 0,45$ );
- концентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ, 2ТЗС/КДР  $\geq 0,45$ );
- эксцентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ, 2ТЗС/КДР  $< 0,45$ ).

Для оценки диастолической функции левого желудочка применялась проба с ручной изометрической нагрузкой (ИН). При проведении пробы с изометрической нагрузкой использовался ручной динамометр, состоящий из резиновой груши, наполненной водой, и манометра. Преимущество данного динамометра в том, что он позволяет контролировать изменение нагрузки в процессе проведения пробы. Унифицированной методики

проведения пробы с ИН нет. Среди предлагаемых протоколов наиболее часто встречаются три: нестандартизованная нагрузка до достижения утомления, увеличение нагрузки с 25% до 75% от максимально возможного усилия (МВУ), «монотонная» изометрическая нагрузка на уровне 50 % от МВУ. Для подбора наиболее оптимальной методики ЭхоКГ с ИН и обеспечения лучшей визуализации миокарда из нескольких позиций использовались следующие принципы:

1. Максимально возможная продолжительность методики без развития мышечного утомления;
2. Максимально быстрое достижение гемодинамического эффекта;

Обследовано 10 человек, которым в течение трех дней проводилась пробы с ИН в трех режимах:

1. 25% максимально возможного усилия - 1 мин.; 50% МВУ - 1 мин.; 75% МВУ - 1 мин. У 5 человек развились мышечная усталость на 3 мин. нагрузки. К 1 мин. нагрузки гемодинамический эффект, заключающийся в изменении показателей трансмитрального кровотока - наблюдался у 3 человек.

2. 50% МВУ - 3 мин. Мышечная усталость возникла у 2 человек. Гемодинамический эффект к 1 минуте наблюдался у 4 человек, к 3 минуте - у 7 человек.

3. 75% МВУ - 1 мин., 50% МВУ - 1 мин., 25% МВУ - 1 мин. Все 10 обследованных выполнили три ступени нагрузки. Гемодинамический эффект был достигнут к 1 мин. у 6 чел., к 3 мин. - у 8 чел.

Таким образом, уменьшающаяся в процессе проведения пробы нагрузка соответствовала скорой реакции трансмитрального кровотока и меньшей мышечной усталости, что увеличило время проведения пробы и дало возможность провести эхокардиографию и допплерэхокардиографию

на максимуме гемодинамического эффекта из нескольких позиций (длинная парастernalная ось на уровне аорты и левого желудочка и четырехпятикамерная позиция с визуализацией трансмитрального кровотока).

ЭхоКГ и допплерЭхоКГ с ИН проводилась по методике : 75% МВУ - 1 мин., 50% МВУ - 1 мин., 25% МВУ - 1 мин. В конце 1 мин. проводили ЭхоКГ в М - режиме через аортальный клапан, в конце 2 мин. - через МК и полость ЛЖ, в конце 3 мин. - допплерЭхоКГ для визуализации трансмитрального тока по вышеописанной методике. Для определения воспроизводимости метода ЭхоКГ была проведена дважды с интервалом в 5 мин. у 15 чел. Погрешность измерения не превышала во всех случаях 10%. При проведении пробы с ИН разницу в измерении 10% и больше можно считать достоверной и не зависящей от смещения датчика во время обследования. Ограничением для проведения ИН явились эхонегативность, развитие мышечного утомления до 3 минуты ИН, повышение АД выше 180/100 мм рт.ст. до пробы. Нормативы реакции на ИН рассчитаны на основании обследования 60 здоровых лиц в возрасте 40-59 лет и составляют среднее  $\pm 2\sigma$  в группе контроля.

3. Измерение толщины интимы-медиц сонной артерии (ТИМ) проводилось на ультразвуковом сканнере ACUSON ASPEN датчиком 10,5 мГц по методике A.Poli и E.Tremoli [190] в общей сонной артерии, на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации сонной артерии. Проводилось по 5 измерений с интервалом 2 мм с обеих сторон с вычислением среднего из полученных 10 показателей.

4. Ультразвуковое триплексное сканирование сонных (общей, наружной и внутренней) проводилось на ультразвуковом сканере ACUSON ASPEN датчиком 10.5 мГц в В-, CDW- и PW- режимах. Целями проводимого

исследования были визуализация атеросклеротической бляшки и измерение % стеноза в поперечном сечении сонных артерий. % стеноза сонных артерий измерялся по формуле: площадь функционирующего просвета артерии/площадь всего просвета артерии\*100 на основании среднего из 5 измерений.

5. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии определялась на ультразвуковом сканнере ACUSON ASPEN датчиком 10.5 мГц. [9, 216]. Визуализация просвета плечевой артерии проводилась на 2 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр плечевой артерии (d) измерялся между наружной и внутренней стенками включением слоя интима-медиа. Выполнялась серия из 5 измерений, за диаметр принимали наиболее часто повторяющуюся величину. При анализе спектра кровотока при исследовании плечевой артерии в PW – режиме измерялись максимальная и средняя скорость кровотока (V<sub>max</sub>, V<sub>cp</sub>) в серии из 5 измерений. Для статистической обработки взяты наиболее часто повторяющиеся показатели. Окклюзия плечевой артерии создавалась путем наложения манжетки на плечо и нагнетания давления в ней на 20 мм выше систолического давления в течение 5 минут. После быстрого снятия манжеты проводилась серия повторных измерений до восстановления исходных параметров.

Вычислялись следующие показатели:

-напряжение сдвига на эндотелии  $t$  до нагрузки, на 1 минуте после снятия манжеты ( $t, t_1$ )

$$t=4nV_{cp}/d$$

$n$ -вязкость крови (0.05 Пз)

$V_{cp}$ - средняя скорость кровотока

d-диаметр артерии

$\Delta d$  - прирост диаметра плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы.

$\Delta V$  - прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы.

$\Delta t$  - прирост напряжения сдвига на эндотелии плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы.

-t восстановления, мин - время восстановления кровотока

Прирост диаметра артерии ( $\Delta d, \%$ ) выше 10 % совпадал с общепринятой нормой и был принят нами за показатель нормального прироста диаметра.

6. Визуализация среднемозговых артерий (СМА) с измерением кровотока [133] проведена у всех 320 пациентов и у 75 человек из группы контроля на ультразвуковом сканере «ACUSON ASPEN» датчиком 2 МГц, с двух сторон, с измерением скорости кровотока в серединном сегменте среднемозговой артерии до получения трех совпадающих значений. Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока ( $V_{max}$  и  $V_{min}$ ) и вычислялся индекс резистентности (IR) по формуле:  $(V_{max} - V_{min})/V_{средняя}$ .

В качестве основных показателей кровотока использовалась максимальную пиковую скорость ( $V_{max}$ ) и IR.  $V_{max}$  демонстрирует тип наполнения мозговых артерий (уменьшение кровотока при снижении  $V_{max}$ , увеличение при повышении этого показателя). В качестве расчетного показателя выбран индекс резистентности (IR). Во-первых, большинство показателей в своей формуле содержит отношение максимальной и минимальной скорости кровотока, таким образом, они математически связаны между собой. Во-вторых, именно IR характеризует состояние дистальной части кровеносного сосуда, а именно-периферическое сопротивление. Повышение IR

свидетельствует о повышенном, понижение – о низком периферическом сопротивлении. Границами нормы для кровотока в среднемозговых артериях считали среднее  $\pm 2y$  в группе контроля, для Vmax 0,76-0,92, для IP 0,54-0,60.

7. Визуализация почечного паренхиматозного кровотока на ультразвуковом сканере «ACUSON ASPEN» датчиком 5 МГц, с двух сторон, с измерением скорости кровотока в аркуатных артериях почек, являющихся терминальным сосудистым звеном до получения трех совпадающих значений. Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока и вычислялся индекс резистентности (IR). В качестве основных показателей кровотока использовали максимальную пиковую скорость (V max) и IR. Границами нормы для кровотока в аркуатных артериях считали среднее  $\pm 2y$  в группе контроля, для Vmax 23,1-35,3 см/с, для IR 0,53-0,58.

8. Ангиографическое исследование коронарных артерий по методу M.Judkins (1967 г.), при которой специальный катетер вводят путем чрескожной пункции в бедренную артерию, а затем ретроградно в аорту. В устье правой и левой КА вводят по 5–10 мл рентгеноконтрастного вещества и в нескольких проекциях осуществляют рентгеновскую кино- или видеосъемку, позволяющие получить динамические изображения коронарного русла. При анализе коронарограмм использовали классификацию Ю. С. Петросяна и Л. С. Зингермана (1974 г.):

1. Анатомический тип кровоснабжения сердца: правый, левый, сбалансированный (равномерный);
2. Локализация поражений;

3. Распространенность поражения: а) локализованная форма; б)проксимальной, средней или дистальной трети КА; в) диффузная степень поражения;

4. Степень сужения просвета:

а) I степень — на 50%;

б) II степень — от 50 до 75%;

в) III степень — более 75%;

г) IV степень — окклюзия КА;

9. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате «Кардиотехника» (КТ-4000 АД), производство фирмы «ИНКАРТ» (Россия, Санкт - Петербург), точность которого (класс «В») при синусовом ритме соответствует «Американским национальным стандартам для электронных и автоматических сфигмоманометров» ANSI/AAMI SP 10 1987 и BHS (British Hypertension Society). Измерение АД проводилось двумя методами: осциллометрическим и аускультативным через 15 минут днем и через 30 минут ночью. Оценивались следующие показатели:

- Средние показатели уровня АД (систолического и диастолического) в дневные иочные часы (САД днем, ДАД днем, САД ночью, ДАД ночью)
- % снижения систолического и диастолического АД ночью по сравнению с дневными часами (% САД, % ДАД).

10. Осмотр глазного дна проводился для исключения ангиопатии при отборе практически здоровых лиц в группу контроля и ангиоретинопатии при включении пациента с АГ в исследование.

В таблице 2.1 приведено количество обследованных пациентов из основной группы и здоровых по каждой из вышеописанных методик.

Таблица 2.1.

Количество пациентов с АГ и здоровых лиц, обследованных различными методами.

методы исследования	группа пациентов с АГ (n=552)	группа контроля (n=135)
Двукратное измерение АД	552 (100%)	135(100%)
Клиническое обследование с	552 (100%)	135 (100%)
Уровень общего холестерина	552 (100%)	135 (100%)
Липидограмма	320 (58%)	75 (55,5%)
Уровень фибриногена	320 (58%)	75 (55,5%)
Уровень креатинина крови	552 (100%)	135(100%)
Уровень протеина С	105 (19%)	45 (33,3%)
Уровень сахара в крови	552 (100%)	135(100%)
ЭКГ	552 (100%)	135(100%)
Общий анализ мочи	552(100%)	135 (100%)
ЭхоКГ с допплерЭхоКГ	552 (100%)	135(100%)
СтрессЭхоКГ с ИН	552 (100%)	55 (40,7%)
СМАД	320 (58%)	75 (55,5%)
Измерение ТИМ	320 (58%)	75 (55,5%)
УЗДГ сосудов шеи	320 (58%)	75 (55,5%)
Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии	320(58%)	75 (55,5%)
Транскраниальная УЗДГ	320 (58%)	75 (55,5%)
УЗДГ почечных артерий	320 (58%)	75 (55,5%)
Осмотр глазного дна	552(100%)	135 (100%)
Коронароангиография	75 (13,5%)	23 (17%)

### **3. Дизайн исследования.**

По дизайну исследование было когортным, контролируемым и проспективным.

Когорту обследованных составили работники двух промышленных предприятий г.Челябинска с выявленным повышенным уровнем артериального давления при периодических медицинских осмотрах и последующим диспансерным учетом у кардиолога. За период 1991-2006 год в рамках периодических медицинских осмотров обследовано 2580 работников, из которых 840 человек в возрасте 40-59 лет с артериальной гипертензией различной давности. У 288 пациентов обнаружены критерии исключения из исследования: у 150 человек выявлена артериальная гипертензия III стадии, у 28 человек – нарушения ритма, у 50 – сахарный диабет, у 20 – признаки симптоматической артериальной гипертензии, у 40 – сопутствующие заболевания внутренних органов. Таким образом, группу пациентов с артериальной гипертензией составили 552 человека в возрасте 40-59 лет с первичной артериальной гипертензией, обнаруженной на периодических медицинских осмотрах. Группу контроля составили 135 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, направленных с комиссии профотбора Южно-Уральской железной дороги.

Всем включенным в исследование проводились следующие методы обследования:

1. Двукратное измерение артериального давления;

2. Клиническое обследование с заполнением специальной анкеты на выявление факторов риска (пол, возраст, курение, употребление поваренной соли, избыточная масса тела);
3. Биохимическое исследование с определением общего холестерина, сахара и креатинина крови;
4. Эхокардиография с доплеровским анализом трансмитрального кровотока в покое и после изометрической нагрузки.

Более углубленное исследование проведено в 2002 – 2004 годах у 320 пациентов с АГ в возрасте 40-59 лет (средний возраст  $51.5 \pm 5.1$  лет), 145 мужчин и 175 женщин и у 75 человек (35 мужчин и 40 женщин) из группы контроля. Дополнительно проводились следующие методы исследования:

1. Липидограмма;
2. Фибриноген крови;
3. Ультразвуковая допплерография сосудов шеи;
4. Измерение ТИМ;
5. Трасканиальная УЗДГ;
6. УЗДГ почечных артерий.

Уровень протеина С исследован у 105 пациентов с артериальной гипертензией и у 45 человек из группы контроля.

Коронароангиография проведена при подозрении на атеросклеротическое поражение сосудов сердца у лиц, связанных с движением поездов. Из числа включенных в исследование коронароангиография выполнялась у 75 больных АГ и 23 человек из группы контроля.

Проспективное наблюдение начато среди лиц, включенных в проект в 1991 году, и составило к 2005 году 15 лет. В 1991 году проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 232 пациентов с

АГ в возрасте 40-59 лет (средний возраст  $51.2 \pm 4,7$  лет), 110 мужчин и 122 женщины. Группу контроля составили 60 практически здоровых человек, обследованных по вышеприведенной схеме. Динамическое наблюдение осуществлялось трижды: в 1995, 2000 и 2005 годах. Методами наблюдения были клиническое обследование и анализ амбулаторной карты, проведенные трехкратно, в 1995, 2000 и в 2005 году. В 2006 году получены сведения о 207 пациентах (25 человек поменяли место жительства), что составило 89% и обо всех, включенных в группу контроля.

Конечными точками при 15-летнем наблюдении считали:

- общую смертность;
- сердечно-сосудистую смертность;
- инфаркты миокарда (ИМ): Q- и неQ-ИМ, фатальные и нефатальные ИМ;
- острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе фатальные и нефатальные, включающие ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки.

Случаи смерти выявлялись на основании документации паспортного стола, а их причины – по данным отделений патанатомии. На рисунке 2.1 дизайн исследования изображен в схематичном виде.

Материал представлен в форме  $M \pm MS$ , где  $M$  - среднее, а  $MS$  - стандартное отклонение. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ SPSS13 и EXEL5. Для оценки различий альтернативных критериев в двух сравниваемых группах (курение, наследственность, окружность талии свыше 102 см) применяли критерий  $\chi^2$ , для непрерывных показателей - критерий Стьюдента  $t$  или

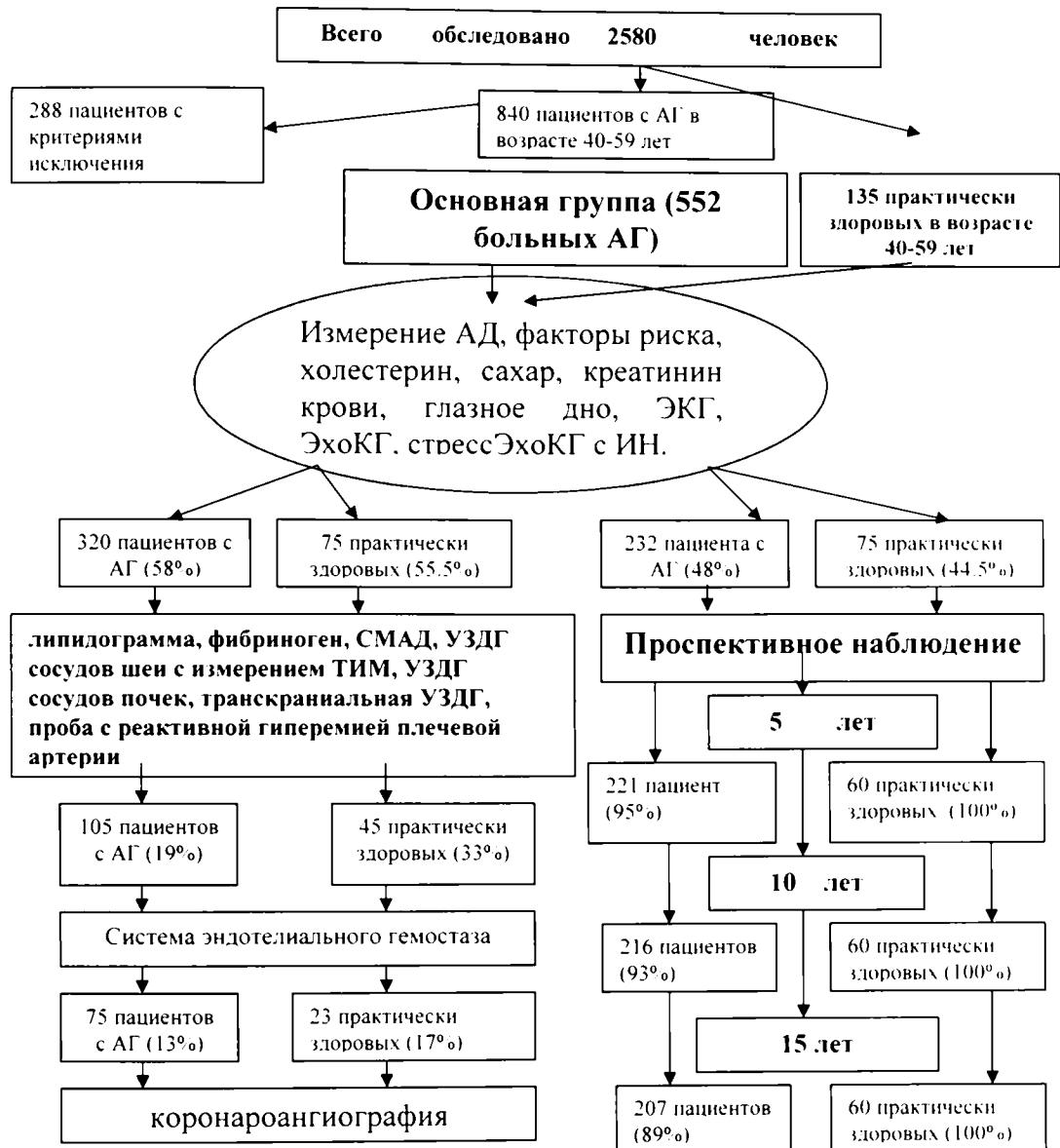


Рис.2.1. Схема дизайна исследования

непараметрический U-критерий Манна - Уитни в зависимости от типа распределения. За значимый уровень достоверности принимали  $p < 0.05$ . Для оценки связи между явлениями использовали коэффициенты корреляции Пирсона (при нормальном распределении) и ранговый коэффициент Спирмена (для альтернативных критериев и непараметрического распределения). Оценка значимости изучаемых факторов в прогнозе пациента проводилась с использованием методов линейной регрессии, построения «классификационного дерева», пошаговой регрессии и дискриминантного анализа. Для сопоставления прогноза среди различных групп пациентов использовался метод Каплана-Майера.

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.**

### **3.1. Сравнительный анализ частоты факторов риска, липидного и метаболического профиля, гемодинамических показателей АГ, структурно-функционального состояния сердца и сосудов у пациентов с АГ 1-2 степени и у практически здоровых лиц.**

3.1.1. Частота встречаемости ФР у пациентов с АГ в сравнении с практически здоровыми лицами.

Группу пациентов с артериальной гипертензией составили 552 пациента (255 мужчин, 295 женщин) в возрасте 40-59 лет. Средний возраст основной группы составил  $51.2 \pm 4.7$  года.

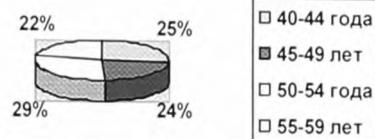
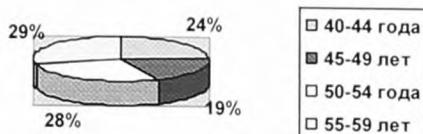
Группу контроля составили 135 практически здоровых работников промышленного предприятия г. Челябинска, с уровнем АД менее 140/90 мм рт.ст. в анамнезе и по данным двукратного в течение месяца измерения АД, 61 мужчина и 74 женщины, в возрасте 40-59 лет. Средний возраст включенных в группу контроля составил  $50.8 \pm 4.5$  лет.

На рис. 3.1.1 представлено распределение по полу и возрасту у пациентов с АГ и в группе контроля. Включенные в исследование пациенты с АГ относительно равномерно представлены по полу (47% мужчин, 53 % женщин) и по возрасту (24% в возрасте 40-44 года, 19% - 45-49 лет, 28% - 50-54 года, 29 % - 55-59 лет, средний возраст  $51.2 \pm 4.7$  лет,  $p > 0.05$ ). Группа контроля была практически сопоставима с исследуемыми пациентами по полу (47% мужчин и 53 % женщин) и возрасту (средний возраст  $50.8 \pm 4.5$  лет).

## 1) возраст (в квартилях распределения)

А. АГ

В. Группа контроля



## 2) пол

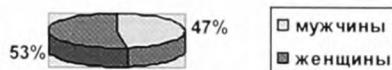


Рис.3.1.1. Пол и возраст у пациентов с АГ и в группе контроля.

Среди пациентов с АГ **курение** отмечено у 229 человек (41%), у 140 мужчин (62%) и 19 женщин (6.5%). Распространенность курения в группе контроля у мужчин была реже (24 чел., 40%,  $\chi^2$  5,8,  $p<0,01$ ), у женщин практически не различалась (5 чел., 6%) по сравнению в больными АГ. На

на рисунке 3.1.2 представлена частота курения у мужчин в исследуемой группе и в группе контроля.

А. АГ



В. Группа контроля



Рис.3.1.2. Частота курения у мужчин с АГ и в группе контроля

Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям присутствовал у 176 пациентов (32%), что достоверно чаще по сравнению с группой контроля достоверно (у 24 чел., 18%,  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ). На рисунке 3.1.3 представлена структура наследственности в исследуемой группе и в группе контроля.

А. АГ



В. Группа контроля

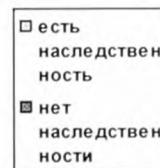
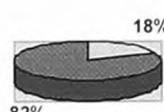
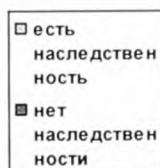


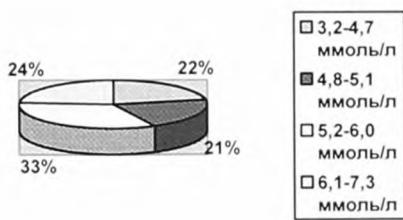
Рис. 3.1.3. Наследственный анамнез у пациентов с АГ и в группе контроля

Таким образом, пациенты с АГ практически не отличались от контрольной группы по полу и возрасту, однако наследственный анамнез и распространенность курения чаще встречалась у пациентов с АГ.

### 3.1.2. Липидный и метаболический профиль у пациентов с АГ и в группе контроля.

**Общий холестерин.** Общепринятый критерий гиперхолестеринемии ОХ выше 6,5 ммоль/л выявлен лишь у 22 (4%) пациентов с АГ. В дальнейшем использовался уровень ОХ по квартилям распределения (3,2-4,7 ммоль/л, 4,8-5,1 ммоль/л, 5,2-6,0 ммоль/л, 6,1-7,3 ммоль/л). На рисунке 3.1.4 представлено распределение уровня ОХ по квартилям распределения в исследуемой группе и в группе контроля.

А. АГ



В. Группа контроля

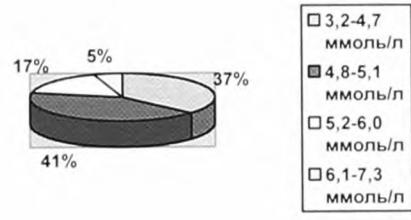


Рис. 3.1.4. Уровень ОХ у пациентов с АГ и в группе контроля (по квартилям распределения).

Средний уровень ОХ в изучаемой группе составил  $5.3 \pm 0,85$  ммоль/л. Чаще всего (у 33% пациентов) уровень ОХ соответствовал третьей квартили. Уровень ОХ среди здоровых лиц был достоверно ниже ( $4,8 \pm 0,75$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и чаще (41%) соответствовал второй квартиле распределения.

**Метаболические изменения и нарушения липидного обмена у больных АГ.** При анализе этого фрагмента работы пациенты (320 чел.-58%) и группа

контроля (75 чел.-55,5%) были подразделены по полу. Анализировались следующие клинические и биохимические показатели: вес, окружность талии, давность ожирения, уровень ОХ, ХНП, триглицеридов, альфа-холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, фибриногена. Данные обследования представлены в таблице 3.1.1 (А, Б).

Таблица 3.1.1.А.

Общая характеристика обследованных. Метаболические изменения и нарушения липидного обмена у мужчин

Показатели липидного обмена и метаболического синдрома	Больные АГ (n=145)	Группа контроля (n=35)	p
<b>Вес, кг</b>	<b>85,1±5,6</b>	<b>71,5±5,4</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Окружность талии, см</b>	<b>102,2±25,1</b>	<b>87,3±21,0</b>	<b>P&lt;0,001</b>
<b>Давность ожирения</b>	<b>12,2±5,9</b>	<b>3,2±5,4</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ОХ, ммоль/л</b>	<b>5,5±0,5</b>	<b>4,8±0,7</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ХНП, ммоль/л</b>	<b>3,7±0,5</b>	<b>2,8±0,2</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Триглицериды, мкмоль/л</b>	<b>174,3±24,4</b>	<b>155,5±24,6</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Альфа-холестерин, ммоль/л	0,85±0,31	0,98±0,14	P>0,05
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	<b>4,8±1,1</b>	<b>4,5±1,2</b>	<b>P&lt;0,01</b>
Мочевая кислота, мкмоль/л	399±44	354±35	P>0,05
Фибриноген, ммоль/л	2,6±2,1	2,7±1,1	P>0,05

Таблица 3.1.1.Б.

Общая характеристика обследованных. Метаболические изменения и нарушения липидного обмена у женщин.

Показатели липидного обмена и метаболического синдрома	Больные АГ (n=175)	Группа контроля (n=40)	p
<b>Вес, кг</b>	<b>88,7±5,9</b>	<b>74,5±4,9</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Окружность талии, см</b>	<b>90,8±14,4</b>	<b>81,2±8,1</b>	<b>P&lt;0,001</b>
ОХ, ммоль/л	5,1±2,1	4,5±0,5	P>0,05
ХНП, ммоль/л	2,9±1,1	2,6±0,3	P>0,05
Триглицериды, мкмоль/л	178,3±19,5	165,3±22,1	P>0,05
Альфа-холестерин, ммоль/л	0,91±0,29	0,89±0,21	P>0,05
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	<b>5,2±0,7</b>	<b>4,6±0,9</b>	<b>P&lt;0,01</b>

<b>Мочевая кислота, мкмоль/л</b>	<b>349±53</b>	<b>296±39</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Фибриноген, ммоль/л</b>	<b>2,4±2,0</b>	<b>2,5±1,6</b>	<b>P&gt;0,05</b>

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни;

Для пациентов с АГ по сравнению с группой контроля характерна большая напряженность метаболических процессов в виде метаболического типа ожирения и повышения тощаковой глюкозы крови. Однако у мужчин с АГ большую значимость имели нарушения липидного обмена, у женщин – уровень мочевой кислоты.

### 3.1.3. Гемодинамический профиль артериальной гипертензии у лиц с начальными проявлениями АГ.

Средняя длительность АГ составила  $3,2\pm1,2$  года (от 1 до 5 лет), средний уровень САД составил  $154,5\pm17,5$  мм рт.ст., уровень ДАД –  $92,3\pm10,9$  мм рт.ст. Артериальная гипертензия 1 степени по данным среднего из двух измерений в течение месяца АД регистрировалась у 392 (71%) пациентов, 2 степени - у 160 (29%) пациентов. Пациентов с АГ тяжелой степени в исследовании представлено не было. Регулярную антигипертензивную терапию получали 57 пациентов (10%), целевой уровень АД (140/90 мм рт.ст.) среди принимающих регулярную терапию, был достигнут у 31 больного (54%). Таким образом, в исследовании принимали участие активно выявленные пациенты с артериальной гипертензией, большинство из которых имело относительно небольшой стаж АГ, невысокий уровень АД и не получало регулярной адекватной антигипертензивной терапии, что позволило считать их больными с начальными проявлениями артериальной гипертензии.

Показатели СМАД в исследуемой группе и в группе контроля представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2

Общая характеристика обследованных. Данные СМАД.

Показатели СМАД	Больные АГ (n=320)	Группа контроля (n=75)	p
<b>САД дневное, мм рт.ст</b>	<b>142,5±14,3</b>	<b>122,6±11,9</b>	<b>P&lt;0,001</b>
<b>ДАД дневное, мм рт.ст.</b>	<b>85,6±18,6</b>	<b>74,9±15,3</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>САД ночное, мм рт.ст.</b>	<b>131,5±12,9</b>	<b>119,3±14,7</b>	<b>P&lt;0,001</b>
<b>ДАД ночное, мм рт.ст.</b>	<b>81,6±12,8</b>	<b>70,1±14,0</b>	<b>P&lt;0,001</b>
<b>% снижения САД ночью</b>	<b>15,1±6,2</b>	<b>21,3±12,2</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>% снижения ДАД ночью</b>	<b>10,2±11,3</b>	<b>15,3±11,1</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>% превышения АД</b>	<b>39,3±16,5</b>	<b>18,2±12,4</b>	<b>P&lt;0,001</b>

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни;

У исследуемых пациентов с АГ данные СМАД свидетельствовали об умеренной sistоло-диастолической АГ с нарушением суточного ритма АГ в виде неадекватного снижения САД и ДАД ночью.

Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией уже на ранней, доклинической стадии при уровне АД, соответствующем критериям «мягкой» АГ, при стаже гипертензии не более 5 лет, достоверно чаще по сравнению с соответствующими по полу и возрасту здоровыми лицами встречались такие факторы риска, как наследственность (32%, ср. с 18% в гр. контроля, ОР 1,9, p<0.05), курение (62% у мужчин, ср.с 40% в гр. контроля, ОР 1,5, p<0.01), нарушения липидного обмена (ОХ 5,3±0,85 ммоль/л, ср. с 4,8±0,47 в гр. контроля ммоль/л, p<0.01). Пациенты с АГ по сравнению с группой контроля отличались повышенной массой тела (p<0,05), большей окружностью талии (p<0,05), повышенным уровнем тощаковой глюкозы. У

женщин с АГ дополнительно по сравнению с группой контроля отмечен повышенный уровень мочевой кислоты ( $349\pm53$  мкмоль/л,ср.с  $296\pm39$  мкмоль/л). Параметры СМАД у пациентов с начальными проявлениями АД соответствовали умереннойsistоло-диастолической артериальной гипертензии с нарушением суточного ритма АД в виде недостаточного снижения АД ночью ( $p<0,05$ ).

### 3.1.4. Результаты эхокардиографического обследования у пациентов с начальными проявлениями АГ.

Данные стандартного эхокардиографического обследования в группе пациентов с АГ и в группе контроля представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3.

Данные эхокардиографического исследования у больных АГ и в группе контроля.

Показатели	Больные АГ (n=552)	Группа контроля (n=135)	p
ЭхоКГ			
ЛП, мм	<b><math>38.6\pm5.5</math></b>	<b><math>34.7\pm4.8</math></b>	<b>P&lt;0,01</b>
ИЛП, см/ $m^2$	<b><math>1.82\pm0.30</math></b>	<b><math>1.76\pm0.31</math></b>	<b>P&lt;0,05</b>
ТМЖП, см	<b><math>1.15\pm0.31</math></b>	<b><math>0.86\pm0.15</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
ТЗС, см	<b><math>1.06\pm0.26</math></b>	<b><math>0.85\pm0.13</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
КДРЛЖ, см	<b><math>4.99\pm0.81</math></b>	<b><math>4.53\pm0.52</math></b>	<b>P&lt;0,05</b>
КСРЛЖ, см	<b><math>3.08\pm0.77</math></b>	<b><math>2.71\pm0.59</math></b>	<b>P&lt;0,05</b>
ММЛЖ, г	<b><math>232.4\pm48.9</math></b>	<b><math>156.6\pm21.6</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
ИММЛЖ1 , г/ $m^2$	<b><math>125.4\pm35.6</math></b>	<b><math>91.9\pm12.3</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
ИММЛЖ2, г/м	<b><math>137.2\pm25.4</math></b>	<b><math>108.3\pm18.2</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
ФВ, %	$67.6\pm11.9$	$70.0\pm11.3$	$P>0,05$
V2/V1	<b><math>0.99\pm0.32</math></b>	<b><math>0.73\pm0.15</math></b>	<b>P&lt;0,01</b>
ВИР, с	<b><math>0.14\pm0.03</math></b>	<b><math>0.10\pm0.03</math></b>	<b>P&lt;0,001</b>
DT, с	<b><math>0.19\pm0.03</math></b>	<b><math>0.15\pm0.02</math></b>	<b>P&lt;0,05</b>

p - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни;

Параметры эхокардиографического исследования в зависимости от пола представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4.

Данные эхокардиографического исследования у мужчин и женщин с АГ

Показатели ЭхоКГ	Мужчины с АГ (n=255)	Женщины с АГ (n=297)	p
<b>ЛП, мм</b>	<b>38.9±6,1</b>	<b>37.5±6,2</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ИЛП, см/м<sup>2</sup></b>	<b>1.88±0.31</b>	<b>1.77±0.33</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.17±0.22</b>	<b>0.99±0,21</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.14±0.25</b>	<b>0.91±0.21</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>КДРЛЖ, см</b>	<b>5,3±0.87</b>	<b>4.8±0.66</b>	<b>P&lt;0,05</b>
КСРЛЖ, см	3.00±0.65	2.9± 0.52	P>0,05
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>265.7±44.3</b>	<b>189.8±45.1</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ИММЛЖ1 , г/м<sup>2</sup></b>	<b>147.2±39.5</b>	<b>129.4± 25.1</b>	<b>P&lt;0,01</b>
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>159.2±31.1</b>	<b>148.3±19.1</b>	<b>P&lt;0,001</b>
ФВ, %	68.6±12.4	69.5± 14.1	P>0,05
V2/V1	0.90±0.35	0.99± 0.20	P>0,05
ВИР, с	0.14±0.04	0.13± 0.03	P>0,05
DT, с	0.18±0.03	0.19± 0.03	P>0,05

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

Обнаружены следующие изменения эхокардиографических показателей у больных АГ:

- 1) Дилатация полостей миокарда левого предсердия ( $38.6\pm5.5$  мм,ср.с  $34.7\pm4.8$  в группе контроля,  $p<0.01$ ) и левого желудочка в систолу  $3.08\pm0.77$  см,ср.с  $2.71\pm0.59$  см в группе контроля,  $p<0.05$ ) и диастолу ( $4.99\pm0.81$  см,ср.с  $4.53\pm0.52$  в группе контроля,  $p<0.05$ );

- 2) Увеличение толщины МЖП ( $1,15 \pm 0,31$  см,ср. с  $0,86 \pm 0,15$  см,  $p < 0,001$ ) и задней стенки миокарда левого желудочка ( $1,06 \pm 0,26$  см,ср. с  $0,85 \pm 0,13$  см в группе контроля,  $p < 0,001$ );
- 3) Последующее увеличение массы миокарда левого желудочка ( $232,4 \pm 48,9$  г,ср. с  $156,6 \pm 21,6$  в группе контроля,  $p < 0,001$ );
- 4) Преобладание второй фазы ТМК ( $V2/V1 = 0,99 \pm 0,32$ ,ср. с  $0,73 \pm 0,15$  в группе контроля,  $p < 0,01$ ), удлинение ВИР ( $0,14 \pm 0,03$ ,ср. с  $0,10 \pm 0,03$  в группе контроля,  $p < 0,001$ ) и DT ( $0,19 \pm 0,03$ ,ср. с группой контроля  $0,15 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении процессов расслабления в левом желудочке.

При этом процессы ремоделирования миокарда у мужчин были более выражены, что проявлялось у них большими размерами левого желудочка в диастолу ( $5,3 \pm 0,87$  см,ср. с  $4,8 \pm 0,66$  см у женщин,  $p < 0,05$ ), большей толщиной стенок (ЗС  $1,14 \pm 0,25$ ,ср. с  $0,91 \pm 0,21$  у женщин,  $p < 0,01$ ), увеличением левого предсердия ( $38,9 \pm 6,1$  мм,ср. с  $37,5 \pm 6,2$  мм,  $p < 0,01$ ). Выраженный ремоделирующий ответ у них обусловлен генетическими особенностями, большей распространением факторов риска в мужской популяцией, а также высоким уровнем физической активности, являющейся фактором риска ГЛЖ.

За признак ГЛЖ был взят стандартный критерий – ИММЛЖ $\geq 125$  г/ $m^2$  для мужчин и  $110 \geq$  г/ $m^2$  для женщин. ГЛЖ встречалась у 275 пациентов (в 50% случаях), у 104 женщин (35%) и у 169 мужчин (66%). 25% квартиль распределения ИММЛЖ составил  $92,6$  г/ $m^2$ , 50% -  $118,5$  г/ $m^2$ , 75% -  $147,9$  г/ $m^2$ . В таблице 3.1.5. представлены сведения о гемодинамическом профиле АД в

двух сравниваемых группах – с наличием (153 чел.) и отсутствием ГЛЖ (163 чел.).

Таблица 3.1.5.

Гемодинамический профиль АД у пациентов с разной массой миокарда левого желудочка.

показатели	С ГЛЖ, n=157 чел	Без ГЛЖ, n=163 чел.	p	r
САД офисное,мм рт.ст	142,2±6,9	137,4±5,8		0,04
ДАД офисное, мм рт.ст.	88,4±5,1	87,1±7,1		0,01
САД дневное, мм рт.ст.	137,8±17,6	132,7±10,8		0,11
ДАД дневное, мм рт.ст.	83,4±9,2	80,9±6,7		0,09
<b>САД ночное, мм рт.ст.</b>	<b>121,5±17,5</b>	<b>114,0±13,5</b>	*	<b>0,32</b>
<b>ДАД ночное, мм рт.ст.</b>	<b>72,1±10,7</b>	<b>68,1±8,6</b>	*	<b>0,28</b>
<b>% снижения САД</b>	<b>11,4±4,9</b>	<b>13,2±5,0</b>	*	<b>0,31</b>
<b>% снижения ДАД</b>	<b>15,6±6,5</b>	<b>14,1±6,9</b>	*	<b>0,34</b>
<b>% превышения ДАД</b>	<b>23,7±18,5</b>	<b>14,4±19,3</b>	*	<b>0,32</b>

\* - p<0.05

\*\*- p<0.01

Гипертрофия левого желудочка не соответствует уровню случайно измеренного АД, но ассоциирована с нарушением суточного профиля АД в сторону увеличенияочных цифр АД.

В таблице 3.1.6 приведены данные о связи ГЛЖ с «традиционными» ФР и липидно-метаболическим профилем пациентов с АГ.

Таблица 3.1.6

Липидно-метаболический профиль и ФР у пациентов с АГ и разным ИММЛЖ.

показатели	С ГЛЖ, n=157 чел	Без ГЛЖ, n=163 чел.	p	r	$\chi^2$
Возраст, лет	48,1±5,7	47,1±4,9		0,10	
Курение	61 чел.(38%)	68 чел.(42%)		0,02	1,1
<b>Наследственность</b>	<b>55 чел. (35%)</b>	<b>41 чел. (25%)</b>	**	<b>0,28</b>	<b>5,2</b>
ОХ, ммоль/л	5,3±1,2	5,4±1,7		0,14	
ХНП, ммоль/л	3,4±0,5	3,2±0,6		0,15	
<b>Мочевая кислота,</b>	<b>395,7±39,1</b>	<b>343,0±21,3</b>	*	<b>0,30</b>	
Триглицериды, мкмоль/л	184,2±31,1	175,1±44,3		0,11	
б-холестерин, ммоль/л	0,88±0,21	0,89±0,20		0,08	
<b>Фибриноген, ммоль/л</b>	<b>3,88±0,32</b>	<b>3,45±0,52</b>	*	<b>0,33</b>	
<b>Вес, кг</b>	<b>67,8±6,1</b>	<b>77,6±6,7</b>	*	<b>0,31</b>	
<b>Окружность талии, см</b>	<b>91,2±12,5</b>	<b>101,3±18,4</b>	*	<b>0,34</b>	<b>4,1</b>
<b>Давность ожирения</b>	<b>7,8±3,1</b>	<b>6,3±2,6</b>	*	<b>0,28</b>	

\* - p<0,05

\*\* - p<0,01

ГЛЖ в изучаемой когорте ассоциирована с нарушением суточного ритма АД с недостаточным снижением САД ( $142,2\pm6,9$  мм рт.ст.,ср. с  $137,4\pm5,8$  мм рт.ст. у пациентов без ГЛЖ,  $p<0,05$ ) ДАД ( $88,4\pm5,1$  мм рт.ст.,ср. с  $87,1\pm7,1$  мм рт.ст.,  $p<0,01$ ) в ночные часы, мужским полом ( $\chi^2 = 5,20$ ), наследственностью ( $\chi^2 = 5,0$ ), метаболическим ожирением ( $\chi^2 = 4,1$ ).

Типы геометрии левого желудочка определялись на основании соотношения 2ТЗС/КДР (менее 0,45 – эксцентрический, 0,45 и более – концентрический).

Выделялись следующие модели геометрии ЛЖ:

- неизмененный – 214 человек (39%);
- концентрическое ремоделирование (ГЛЖ нет,  $2T3C/KDR \geq 0,45$ ) – 67 человек (12%);
- концентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ,  $2T3C/KDR \geq 0,45$ ) – 166 человек (30%);
- эксцентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ,  $2T3C/KDR < 0,45$ ) – 105 человек (19%).

У 39% пациентов геометрия левого желудочка соответствовала норме. Наиболее частым типом ремоделирования ЛЖ была концентрическая гипертрофия ЛЖ (30%), реже встречались эксцентрическая гипертрофия (19%) и концентрическое ремоделирование (12%). Таким образом, утолщение стенок левого желудочка выявлено у 42% пациентов. У мужчин концентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась в 42%, эксцентрическая гипертрофия – в 24%, концентрическое ремоделирование – в 13%, у женщин концентрическая гипертрофия выявлена в 19%, эксцентрическая – в 16%, концентрическое ремоделирование – в 14%. У мужчин с ГЛЖ распространенность концентрического типа геометрии составила 63,3% (107 человек), у женщин 46% (47 человек),  $\chi^2=8,5$ . Таким образом, среди мужчин преобладает концентрический тип геометрии.

На рисунке 3.1.5 приведена диаграмма с частотой встречаемости различных геометрических моделей ЛЖ.

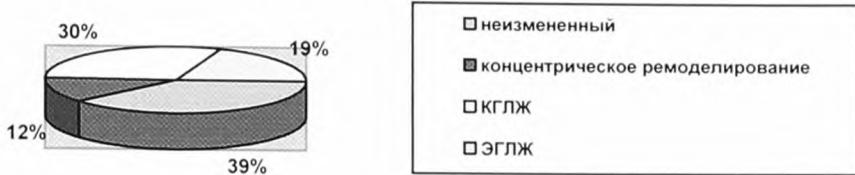


Рисунок 3.1.5. Частота типов ремоделирования ЛЖ у больных АГ.

Приведенный выше вариант разделения ремоделирования ЛЖ основан на величине относительной толщины миокардиальной стенки с выделением концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ и концентрического ремоделирования без ГЛЖ. Однако в качестве отдельных типов ГЛЖ у больного АГ есть смысл рассматривать асимметричный и смешанный. На основании увеличения коэффициента асимметрии свыше 1.3 был выделен асимметричный тип ГЛЖ (АГЛЖ) (55 человек - 10%). Среди остальных пациентов с ГЛЖ было рассчитано соотношение объем - масса левого желудочка (КДО/ММЛЖ). При выработке критериев различных геометрических моделей мы руководствовались соотношением КДО/ММЛЖ в группе контроля. У 90% группы контроля этот показатель был в пределах 0.5-0.77 (нормальная геометрия), что позволило нам выделить три группы пациентов: показатель выше 0.77 расценивался как эксцентрический тип ГЛЖ (ЭГЛЖ), при уменьшении КДО/ММЛЖ меньше 0.5 - как концентрический тип (КГЛЖ), промежуточный вариант расценивался как смешанный тип (СГЛЖ). Группу ЭГЛЖ - 64 чел.(11%), группу КГЛЖ - 101 чел.(18%), группу СГЛЖ - 55 чел.(10%), группу БГЛЖ - 303 чел.(46%).

При распределении по типам диастолической дисфункции на основании трансмитрального потока были использованы следующие соображения: у

пациентов не было рестриктивного, наиболее тяжелого типа диастолической дисфункции, так как у них не было сердечной недостаточности, уменьшения ВИР и DT. О нарушении диастолической функции свидетельствовало наличие хотя бы одного показателя:  $V2/V1 > 1$  (0.5 у лиц старше 50 лет), ВИР  $> 0.12$  (следует заметить, что он совпадал с первым критерием в 100% случаях и не имел самостоятельного значения, по крайней мере, в изучаемой группе), DT  $> 0.24$ . Признаки диастолической дисфункции в покое обнаружены у 315 пациентов (58%). В наших предыдущих исследованиях для вычисления диастолического резерва мы применили пробу с изометрической нагрузкой. На рисунке 3.1.6 показана динамика основных показателей трансмитрального потока у больных ЭГ в сравнении с группой контроля при проведении двух проб. Из рисунка видно, что части пациентов с АГ и неизмененным, казалось бы, трансмитральным кровотоком, второй пик ТМК снижается, а DT уменьшается. Строго говоря, мы имеем дело с псевдонормальным ТМК, диагностированным на ЭхоКГ покоя как норма.

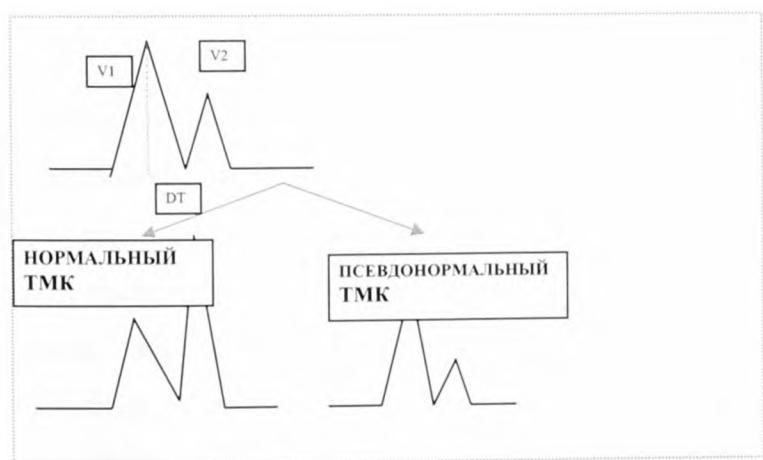


Рис. 3.1.6. Динамика «нормального» и «псевдонормального» ТМК при пробе с ИН.

Трансформация типов диастолической дисфункции при изометрической нагрузке показана на рисунке 3.1.7.

А. До пробы с ИН

Б. После пробы с ИН



Рисунок 3.1.7. Частота различных типов ДДФЛЖ до и после проведений пробы с ИН.

Из рисунка видно, что истинная частота ДДФЛЖ составляет 78% (у 430 пациентов из 552), из которых почти треть приходится на псевдонормальный тип, не диагностируемый на рутинной ЭхоКГ покоя. С практической точки зрения мы бы не рекомендовали проводить нагрузочные пробы при наличии ГЛЖ, выявляемой любым методом и при увеличении левого предсердия выше 4.0 см у женщин, 4.2 см у мужчин. По нашим данным, частота ДДФЛЖ (нарушение релаксации, псевдонормальный тип) встречались в данных ситуациях в 95 % случаев. Норматив реакции трансмитрального кровотока рассчитан по среднему  $+/- 2 \sigma$  у в группе контроля.

Выявлены следующие показатели снижения диастолического резерва для пробы с изометрической нагрузкой:

- уменьшение соотношения V2/V1 более чем на 30 %
- уменьшение DT на 50% и меньше на третьей минуте нагрузки

Таким образом:

- 1) Для дифференциальной диагностики нормального и псевдонормального трансмитрального потоков у пациентов с АГ без ГЛЖ рекомендована пробы с изометрической нагрузкой.
- 2) ГЛЖ и /или дилатация ЛП предполагают нарушение диастолической функции с 95 % вероятностью.

Проанализировав данные ЭхоКГ у пациентов с начальными проявлениями АГ, можно сделать следующие выводы:

- Гипертрофия ЛЖ встречалась в изучаемой группе в 50% случаях (у мужчин чаще, чем у женщин).
- Концентрическая гипертрофия ЛЖ являлась наиболее распространенной геометрическим вариантом ГЛЖ и встречалась у 30% пациентов с АГ.
- Частота нарушений процессов расслабления у пациентов с «доклинической» формой АГ составила 78%.

### 3.1.5. Толщина слоя «интима-медиа» сонной артерии.

Толщина комплекса "интима-медиа" (ТИМ) измерялась по методике A.Poli и E.Tremoli (190) в общей сонной артерии, на ее дальней стенке, на 2 см

проксимальнее бифуркации сонной артерии. Проводилось по 5 измерений с интервалом 2 мм с обеих сторон с вычислением среднего из полученных 10 показателей. В качестве норматива принят ТИМ < 0.9 мм, что совпадает с общепринятыми нормативами. Из 320 человек ТИМ в пределах нормы была у 84 пациентов (26%), у 205 пациентов (64%) превышала норму (соответственно ТИМ в норме, ТИМ >). Из 75 человек, включенных в группу контроля, утолщение ТИМ выявлено у 25 (33%), что достоверно реже, чем в исследуемой группе ( $\chi^2 6,3$ ,  $p<0,01$ ).

На рисунке 3.1.8 представлена структура увеличенной ТИМ по квантилям распределения. Больше половины пациентов соответствовали третьей квантили распределения ТИМ (0,91-1,05 мм).

#### А. Для больных АГ



#### В. Для группы контроля

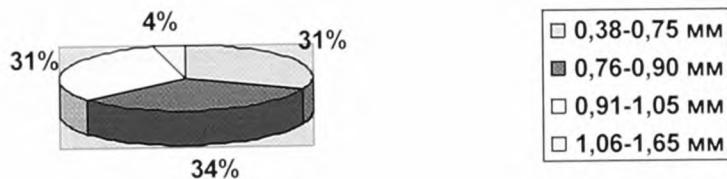


Рис.3.1.8 Толщина сосудистой стенки у больных АГ и в группе контроля

В группе контроля достаточно равномерно представлены 1, 2, 3 квантили распределения ТИМ. Увеличение ТИМ выше 1,05 мм встречалось намного реже.

В таблице 3. 1.7 приведены данные о гемодинамическом профиле пациентов с АГ и разной величиной ТИМ.

Таблица 3.1.7.

## Показатели АД у пациентов с разной ТИМ

показатели	ТИМ>0.9мм n=205 чел	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	p	r	$\chi^2$
САД офисное,мм рт.ст	145,2±18,2	142,4±12,8		0,21	
ДАД офисное, мм рт.ст.	93,5±8,1	89,5±11,4		0,24	
САД дневное, мм рт.ст.	133,8±15,1	133,4+/-12,3		0,19	
ДАД дневное, мм рт.ст.	82,5±8,0	82,8±9,2		0,08	
САД ночное, мм рт.ст.	120,3±18,7	115,9±12,6		0,06	
ДАД ночное, мм рт.ст.	70,3±9,7	69,7±10,2		0,05	
% снижения САД	12,7±6,0	12,6±4,8		0,02	
% снижения ДАД	14,6±7,7	15,7±5,8		0,17	
% превышения ДАД	22,0±25,0	17,6±24,4		0,14	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

г - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

Несмотря на то, что ГЛЖ и ТИМ достаточно тесно связаны ( $r=0,41$ ), гемодинамический компонент, определяющий наряду с наследственностью и

метаболическими нарушениями факт и степень ГЛЖ, практически не выявляется при изучении поражения сосудистой стенки. В таблице 3.1.8 приведены данные о связи ТИМ с «традиционными» ФР и липидно-метаболическим профилем пациентов с АГ.

Таблица 3.1.8

Липидно-метаболический профиль и ФР у пациентов с АГ и разным ТИМ.

показатели	ТИМ>0.9мм n=205 чел	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	p	r	$\chi^2$
<b>Возраст, лет</b>	<b>52,4±3,8</b>	<b>45,1±3,8</b>	**	<b>0,32</b>	
Курение	84 чел. (41%)	35 чел.(42%)		0,22	2,8
<b>Наследственность</b>	<b>74 чел. (36%)</b>	<b>18 чел (21%)</b>	**	<b>0,31</b>	<b>8,2</b>
ОХ, ммоль/л	5,6±0,8	5,4±1,5		0,16	
<b>ХНП, ммоль/л</b>	<b>3,7±0,8</b>	<b>3,3±0,7</b>	**	<b>0,35</b>	
Вес, кг	78,1±4,9	77,3±6,1		0,15	
Окружность талии, см	94,2±11,9	96,3±21,4		0,25	2,8
Давность ожирения	7,1±2,5	6,8±2,9		0,15	
<b>Мочевая кислота,</b>	<b>379,5±88,8</b>	<b>338,1±69,8</b>	*	<b>0,30</b>	
<b>Фибриноген, ммоль/л</b>	<b>3,88±0,32</b>	<b>3,45±0,52</b>	*	<b>0,31</b>	
Триглицериды, мкмоль/л	174,8±51,2	181,8±51,8		0,05	1,9
б-холестерин, ммоль/л	0,96±0,24	0,89±0,14		0,08	

\* - p<0.05

\*\*- p<0.01

Таким образом, утолщение сосудистой стенки 0,9 мм и выше у пациентов с начальными проявлениями АГ выявлялось в 64% случаев, что достоверно чаще, чем в группе контроля (33%, ОР 1,9, ДИ 0,2-3,8, p< 0,01).

Параметры СМАД у пациентов с АГ практически не влияли на

ремоделирование сосудистой стенки сонных артерий. Семейный анамнез повышал риск увеличения ТИМ в 2 раза (ДИ 1,2-3,8,  $p<0,001$ ). У мужчин ТИМ была достоверно выше ( $0,94 \pm 0,25$  мм) по сравнению с женщинами ( $0,84 \pm 0,29$  мм,  $p<0,001$ ). Среди компонентов липидно-метаболического синдрома связанными с ТИМ были уровень мочевой кислоты ( $379,5 \pm 88,8$  мкмоль/л, ср. с.  $338,1 \pm 69,8$  мкмоль/л при неизмененной ТИМ,  $p<0,05$ ), фибриногена ( $3,88 \pm 0,32$  ммоль/л, ср. с.  $3,45 \pm 0,52$  ммоль/л при неизмененной ТИМ,  $p<0,05$ ) и уровень холестерина низкой плотности ( $3,7 \pm 0,8$  ммоль/л, ср. с  $3,3 \pm 0,7$  ммоль/л при неизмененной ТИМ,  $p<0,001$ ), что позволяет считать сосудистую стенку мишенью воздействия факторов риска и комплексным показателем выраженности этого воздействия.

3.1.7. Эндотелий зависимая дилатация плечевой артерии определена при манжеточной пробе на основании прироста внутреннего диаметра плечевой артерии. Диаметр плечевой артерии и скоростные показатели потока измерялись ниже места наложения манжеты, воздух нагнетался до АД выше измеренного на 20 мм рт.ст., давление в манжете держалось на этом уровне 4 минуты. Прирост диаметра и скоростных показателей измерялся непосредственно после резкого снятия манжеты. Дополнительно определялось время восстановления кровотока в плечевой артерии. Был вычислен показатель, характеризующий дилатационный резерв сосуда:  $-\Delta t$  - прирост напряжения сдвига на эндотелии плечевой артерии в %, то есть способность артерии к дилатации с учетом прироста кровотока в ней.

Прирост диаметра артерии ( $\Delta d, \%$ ) свыше 10 % совпадал с общепринятой нормой и был принят нами за показатель нормального прироста диаметра. Обследуемые пациенты были выделены в две группы: с нормальной

функцией эндотелия - 78 пациентов (24%) и с признаками ее дисфункции - 242 человека (76%). В группе контроля у 62 пациентов (82%)  $\Delta d, \%$  не превышал принятого норматива. На рис. 3.1.9 представлены показатели вазодилатационной активности эндотелия у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. У пациентов с АГ, как видно из рисунка, уменьшается прирост диаметра плечевой артерии ( $6,1 \pm 12,5\%$ ,ср. с группой контроля  $24,3 \pm 16,9\%$ ,  $p < 0,01$ ). Реакция скоростных показателей практически сопоставимы ( $V_{max} 15,3 \pm 32,5\%$ ,ср. с группой контроля  $18,3 \pm 23,4\%$ ,  $p > 0,05$ ). Таким образом, под воздействием сопоставимого увеличения кровотока в сосуде пациенты с АГ реагируют меньшим, по сравнению с группой контроля, приростом диаметра сосуда, что сопровождается повышением сдвига на эндотелии ( $28,3 \pm 5,8\%$ ,ср. с группой контроля  $12,6 \pm 3,9\%$ ,  $p < 0,05$ ) и замедлением восстановления диаметра сосуда ( $5,2 \pm 0,6$  мин,ср. с группой контроля  $2,3 \pm 0,4$  мин,  $p < 0,05$ ).

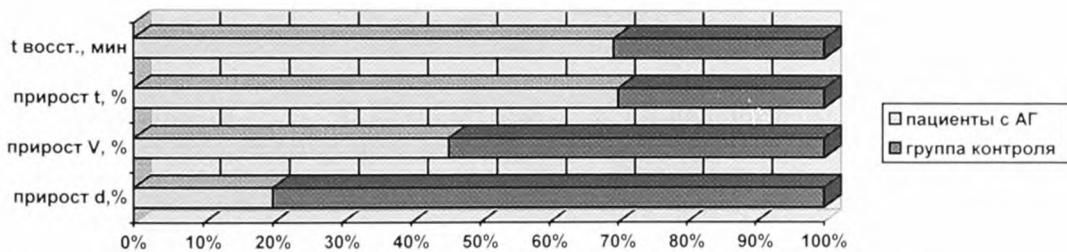
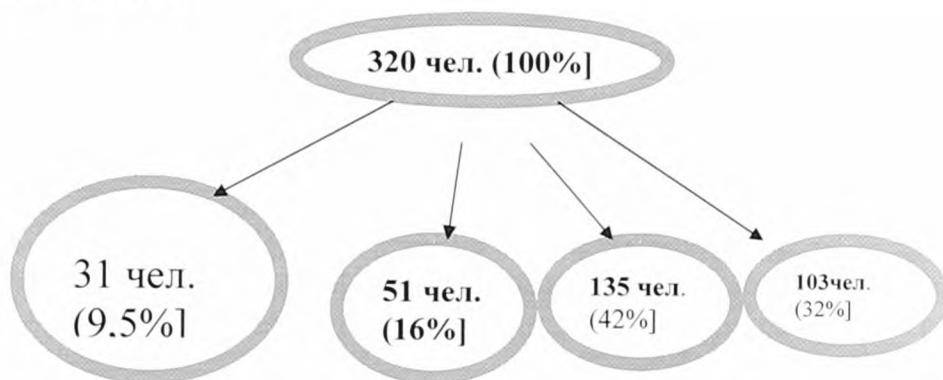


Рис.3.1.9. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с АГ и в группе контроля.

На основании реакции диаметра сосуда у пациентов с АГ можно выделить несколько типов реакции:

- «спастический», соответствующий 1 квантиле  $\Delta d, \%$  (менее 1 % прироста или уменьшение просвета артерии);
- «гипоспастический», соответствующий 2 квантиле  $\Delta d, \%$  (9-2 % прироста);
- «нормальный», с реакцией, сопоставимой с группой контроля и соответствующий 3 квантиле распределения  $\Delta d, \%$  (10-24 % прироста);
- «парадоксальный», с дилатацией просвета артерии 25% и выше, что соответствует 4 квантиле  $\Delta d, \%$ .

На рисунке 3.1.10 представлена схема различных типов реакции эндотелия у пациентов с АГ.



А.Парадоксальный      В.Нормальный      С.Гипоспасти-      Д.Спастический  
ческий

Рис.3.1.10. Типы дисфункции эндотелия у пациентов с АГ.

Из рисунка видно, что самым распространенным типом реакции сосудистого русла у пациента с АГ является «гипоспастический», представленный недостаточностью прироста просвета артерии (42%), у 103 чел. (32%) в ответ на повышение давления в сосуде происходило его сужение, у 31 человека

(9,5%) – неадекватное расширение. Группа контроля была представлена только двумя типами реакции – «нормальный» (82%) и «гипоспастический»(18%).

Таким образом, в отличие от практически здоровых лиц, у больных АГ наблюдаются признаки дисфункции эндотелия в виде спастического состояния (либо недостаточной релаксации) плечевой артерии и замедления времени восстановления кровотока.

В таблице 3.1.9 приведены данные о гемодинамическом профиле пациентов с АГ и разной величиной функцией эндотелия.

Таблица 3.1.9

#### Показатели АД у пациентов с разной функцией эндотелия

показатели	$\Delta d \geq 10\%$ и $\leq 30\%$ $n=78$	$\Delta d < 10\%$ или $> 30\%$ $n=242$	p	r	$\chi^2$
САД офисное,мм рт.ст	141,2±18,4	143,4±14,3		0,16	
ДАД офисное, мм рт.ст.	95,2±6.6	91,6±11.6		0,15	
САД дневное, мм рт.ст.	131,9±15,8	133,7±15,0		0,11	
ДАД дневное, мм рт.ст.	83,6±8,1	84,0±5,9		0,02	
САД ночное, мм рт.ст.	110,3±16.1	113,3±18,1		0,11	
ДАД ночное, мм рт.ст.	72,5±9,7	68,6±10,8		0,15	
% снижения САД	11,9±6,3	12,1±5.9		0,11	
% снижения ДАД	14,4±7,2	15,1±6.9		0,08	
% превышения ДАД	22,4±25,1	21,5±21,3,4		0,11	

\* -  $p<0.05$

\*\*-  $p<0.01$

Функция эндотелия относительно независима от гемодинамических параметров артериальной гипертензии.

В таблице 3.1.10 приведены данные о связи нарушенной релаксации плечевой артерии с «традиционными» ФР и липидно-метаболическим профилем пациентов с АГ. Функциональная способность эндотелия не была связана с «традиционными» факторами риска (возраст, курение, наследственность), с нарушением липидного обмена, практически не различалась у мужчин и женщин. На функциональную способность эндотелия у лиц с начальными проявлениями АГ практически не влияли нарушения липидного обмена и метаболический профиль (за исключением уровня мочевой кислоты).

Таблица 3.1.10

Липидно-метаболический профиль и ФР у пациентов с АГ и разной функцией эндотелия.

показатели	$\Delta d \geq 10\%$ и $\leq 30\%$ $n=78$	$\Delta d < 10\%$ или $> 30\%$ $n=242$	p	r	$\chi^2$
Возраст, лет	$52,4 \pm 3,8$	$45,1 \pm 3,8$		0,08	
Курение	30чел. (38%)	95 чел.(39%)		0,18	1,9
Наследственность	25 чел. (32%)	79чел (32%)		0,16	2,1
ОХ, ммоль/л	$5,5 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,9$		0,09	
ХНП, ммоль/л	$3,5 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,8$		0,19	
Вес, кг	$79,9 \pm 5,4$	$76,5 \pm 7,8$		0,09	
Окружность талии, см	$85,9 \pm 11,9$	$88,4 \pm 21,4$		0,05	0,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	$387,5 \pm 85,8$	$258,1 \pm 69,8$	*	0,31	
Протеин С, Ед	$0,95 \pm 0,24$	$0,92 \pm 0,25$		0,15	
Триглицериды, мкмоль/л	$196,8 \pm 49,8$	$184,8 \pm 53,4$		0,20	
б-холестерин, ммоль/л	$0,96 \pm 0,31$	$0,91 \pm 0,22$		0,21	

\* -  $p < 0,05$

Таким образом, самым распространенным типом реакции сосудистого русла по результатам пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у пациентов на «доклинической стадии» АГ является «гипоспастический», представленный недостаточностью прироста просвета артерии (42%), у 103 чел. (32%) в ответ на повышение давления в сосуде происходило его сужение, у 31 человека (9,5%) – неадекватное расширение. Группа контроля была представлена только двумя типами реакции – «нормальный» (82%) и «гипоспастический»(18%). Функциональная способность эндотелия не была связана с «традиционными» факторами риска (возраст, курение, наследственность), с нарушением липидного обмена, практически не различалась у мужчин и женщин. На функциональную способность эндотелия у лиц с начальными проявлениями АГ практически не влияли параметры СМАД, нарушения липидного обмена и метаболический профиль (за исключением уровня мочевой кислоты). Уровень мочевой кислоты у пациентов с дисфункцией эндотелия составил  $387,5 \pm 85,8$  мкмоль/л, ср. с  $285,1 \pm 69,8$  мкмоль/л у пациентов с неизмененной функцией эндотелия ( $p < 0,05$ ).

3.1.8. Визуализация почечного паренхиматозного кровотока проведена у всех исследуемых 320 пациентов и 75 человек из группы контроля на ультразвуковом сканере «Acuson Aspen» датчиком 5 МГц, с двух сторон, с измерением скорости кровотока в аркуатных артериях почек, являющихся терминальным сосудистым звеном до получения трех совпадающих значений. Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока и вычислялся индекс резистентности (IR). В качестве основных показателей кровотока мы использовали максимальную пиковую скорость (V

$V_{max}$ ) и IR. Границами нормы для кровотока в аркуатных артериях считали среднее  $\pm 2\sigma$  в группе контроля, для  $V_{max}$  23,1-35,3 см/с, для IR 0,55-0,68.  $V_{max}$  демонстрирует тип наполнения почечных артерий (уменьшение кровотока при снижении  $V_{max}$ , увеличение при повышении этого показателя). Повышение IR свидетельствует о повышенном, понижение – о низком периферическом сопротивлении.  $V_{max}$  у больных АГ составила  $24,3 \pm 6,2$  см/с,ср. с группой контроля  $26,4 \pm 5,9$  см/с,  $p > 0,05$ , IR в исследуемой группе  $0,66 \pm 0,11$ ,ср. с группой контроля  $0,61 \pm 0,21$ ,  $p < 0,01$ . Таким образом, пациенты с АГ отличаются повышенным сопротивлением в терминальных артериях почек. На рисунке 3.1.11 представлено распределение пациентов с АГ и в группе контроля по квартилям  $V_{max}$ . при различных показателях кровотока в аркуатных артериях почек.

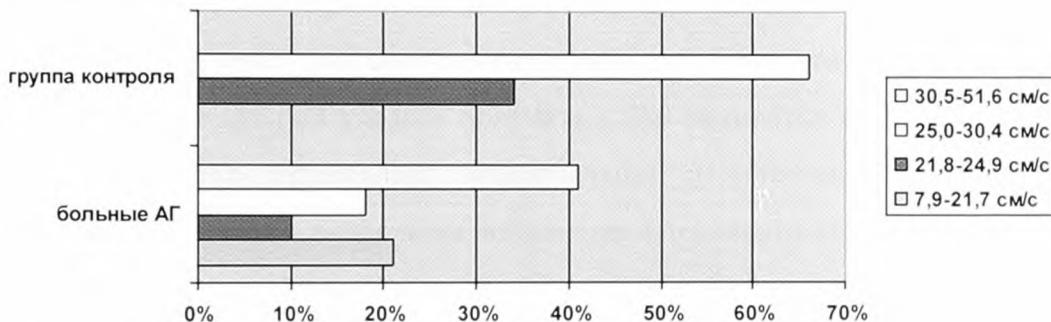


Рисунок 3.1.11. Процентное распределение пациентов с АГ и здоровых лиц. Несмотря на то, что средние значения  $V_{max}$  у пациентов с АГ соответствуют норме, характер распределения этого показателя в изучаемых группах различен. В группе контроля представлены лишь 2 и 3 квартиль  $V_{max}$ , что соответствует нормальным значениям. У больных АГ на начальной, «доклинической» стадии АГ, чаще встречались повышение скоростных показателей кровотока в почках (41%), что в совокупности с высоким периферическим сопротивлением соответствует спастическому состоянию

сосудистого русла – и снижение пиковой скорости (21%), что соответствует обеднению кровотока в почках. Только у 38% пациентов с АГ показатели паренхиматозного почечного кровотока соответствовали нормальным значениям. Для сосудистой системы почек больного АГ характерны признаки вазоспазма (повышение максимальной скорости кровотока и повышение IR) либо обеднение кровотока со снижением скоростных показателей в аркуатных артериях почек.

3.1.9. Визуализация среднемозговых артерий (СМА) с измерением кровотока проведена у всех 320 пациентов и у 75 человек из группы контроля на ультразвуковом сканере «Acuson Aspen» датчиком 2 МГц, с двух сторон, с измерением скорости кровотока в серединном сегменте среднемозговой артерии до получения трех совпадающих значений. Корректное изображение среднемозговых артерий удалось получить у 280 пациентов и 68 человек из группы контроля. Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока и вычислялся индекс резистентности (IR). В качестве основных показателей кровотока мы использовали максимальную пиковую скорость ( $V_{max}$ ) и IR. Средние показатели рассчитывались отдельно для левой (s) и правой (d) СМА. Границами нормы для кровотока в среднемозговых артериях считали среднее  $\pm 2\sigma$  в группе контроля, для  $V_{max}$  0.76-0.92, для IR 0,54-0,60.  $V_{max}$  демонстрирует тип наполнения мозговых артерий (уменьшение кровотока при снижении  $V_{max}$ , увеличение при повышении этого показателя). Повышение IR свидетельствует о повышенном, понижение – о низком периферическом сопротивлении.  $V_{max}$  (s) у больных АГ составила  $73,0 \pm 18,5$  см/с, ср. с группой контроля  $82,6 \pm 7,9$

см/с,  $p<0,05$ ,  $V_{max}$  (d)  $73,2\pm19,3$  см/с, ср. с группой контроля  $76,5\pm7,2$  см/с,  $p<0,05$ , IR в исследуемой группе  $0,65\pm0,18$ , ср. с группой контроля  $0,57\pm0,16$ ,  $p<0,01$ . Снижение пиковой скорости в среднемозговых артериях выявлено у 24% пациентов. Таким образом, пациенты с АГ отличаются повышенным сопротивлением в сосудах головного мозга и симметричным снижением кровотока в среднемозговых артериях.

3.1.10. Для оценки состояния органов-мишеней был проведен комплекс биохимических исследований, включавший определение уровня креатинина крови и протеина С.

**Креатинин** крови был определен у всех включенных в исследование и группу контроля. Средний уровень креатинина составил  $81,7\pm11,3$  мкмоль/л, в сравнении с группой контроля  $73,3\pm13,6$  мкмоль/л,  $p<0,05$ . У пациентов с АГ по сравнению с группой контроля выявлено умеренное повышение уровня креатинина крови. Повышение креатинина выше общепринятой нормы (115 мкмоль/л для мужчин и 107 мкмоль/л для женщин) встречалось у 45 пациентов с АГ (14%) и у 3 человек из группы контроля (4%,  $\chi^2=5,2$ ). На рисунке 3.1.12 представлено распределение в изучаемых группах по квартилям креатинина.

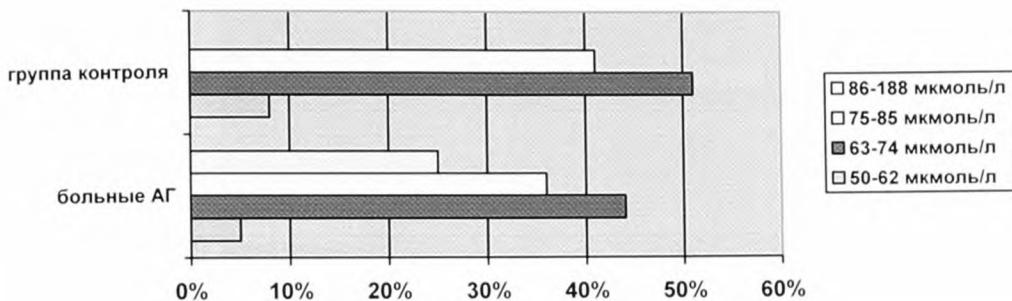


Рис. 3.1.12. Распределение пациентов с АГ и группы контроля при различных уровнях креатинина.

В группе пациентов с АГ представлены в основном вторая и третья квартили, что соответствует нормальным значениям. У 25% пациентов уровень креатинина соответствовал четвертой квартили, что достоверно выше, чем в группе контроля (4%). Таким образом, кривая распределения креатинина у пациентов с АГ сдвигается влево, в сторону повышенных значений, что соответствует начальной стадии почечной недостаточности.

**Уровень протеина С** изучался в качестве компонента системы эндотелиального гемостаза и предиктора венозных тромбозов. Он измерен у 105 пациентов с исследованной вазоактивной функцией эндотелия и у 75 пациентов из группы контроля. Средний уровень протеина С у пациентов с АГ составил  $0,78 \pm 0,37$  Ед, в группе контроля –  $88,8 \pm 0,19$  Ед,  $p > 0,05$ . Квантили распределения протеина С в группе контроля и среди изучаемых пациентов представлены на рис. 3.1.13.

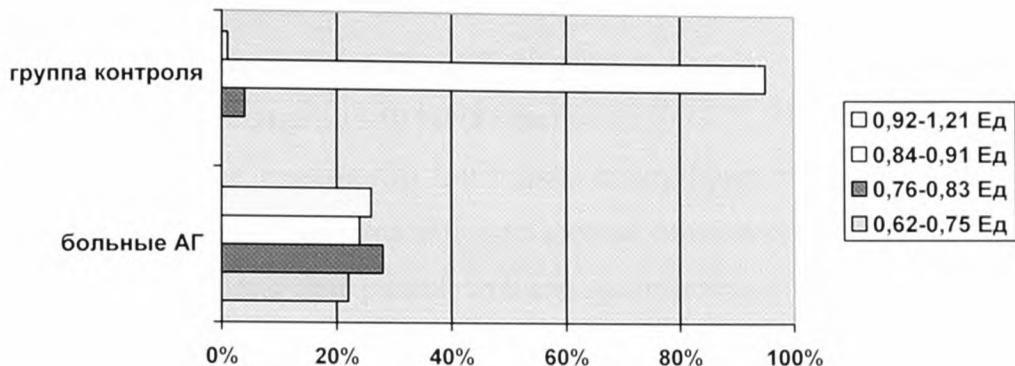


Рис. 3.1.13. Распределение пациентов с АГ и группы контроля при различных уровнях протеина С.

Если уровень протеина С в группе контроля соответствовал максимуму в зоне нормальных показателей (0,84-0,91 мкмоль/л), то у пациентов с АГ протеин С представлен самыми разными значениями, от низких (1 квартиль распределения - 22%) до высоких (4 квартиль распределения – 26%). Низкий уровень протеина С встречается, таким образом, у пациентов с АД достоверно чаще, чем в группе контроля ( $\chi^2 = 4,8$ ). Достоверных различий в уровне протеина С в зависимости от пола выявлено не было (коэффициент корреляции Спирмена 0,09).

**3.1.6. Ультразвуковое триплексное сканирование сонных (общей, наружной и внутренней) артерий.** Целями проводимого исследования были визуализация атеросклеротической бляшки и измерение % стеноза в поперечном сечении сонных артерий. Использовалась оценка стеноза в баллах:

0 - нет бляшек (150 чел.)

1 - единичные, сужение до 10 % (85 чел.)

2- множественные, сужение до 10 % (49 чел.)

3 - единичные, сужение 10 - 30 % (15 чел.)

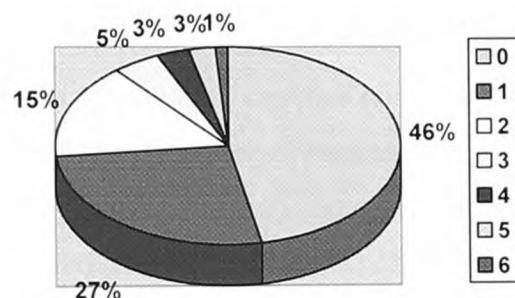
4 - множественные, сужение 10 - 30% (9 чел.)

5 - единичные, сужение 30 - 50 % (8 чел.)

6 -множественные, сужение 30 - 50 % либо стеноз более 50% (4 чел.)

На диаграмме 3.1.14 представлено процентное соотношение пациентов с АГ и в группе контроля при разной степени атеросклеротического поражения сонных артерий.

#### А. Артериальная гипертензия



#### Б. Группа контроля

(продолжение)

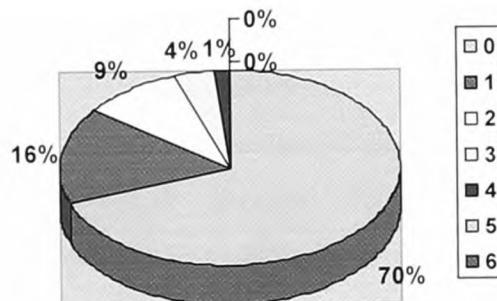


Рис. 3.1.14. Атеросклероз сонных артерий у пациентов с АГ и в группе контроля.

У пациентов, включенных в исследование, не было диагностированных клинических признаков поражения сонных артерий и сосудов головного мозга, что подтверждалось осмотром невропатолога. У 46% пациентов атеросклеротических бляшек в сонной артерии выявлено не было. У 42% атеросклеротическое поражение сонных артерий представлено единичными и множественными мелкими незначимыми атеромами. У 1% пациентов атеросклеротический процесс в сонных артериях был выражен значительно и атеросклеротические бляшки имели гемодинамическую значимость. У двух пациентов выставлены показания к оперативному лечению. Таким образом, атеросклеротические бляшки в изучаемой группе встречались более чем в половине случаев пациентов (54%), однако характер процесса был достаточно «мягким», гемодинамически значимые стенозы являлись редкой ультразвуковой находкой. В группе контроля атеросклеротические бляшки встречались в 30% случаев ( $\chi^2 = 4,6$ ). Подавляющее большинство бляшек было представлено мелкими единичными и множественными атеромами со стенозом менее 10%, как и в изучаемой группе. Таким образом, артериальная гипертензия меняет структуру артериальной стенки, что приводит к более частому развитию атеросклероза. Однако в исследуемой группе с умеренным уровнем АД, без признаков АГ III стадии гемодинамически значимые бляшки встречались редко, и атеросклеротический процесс был представлен в основном единичными и множественными мелкими атеромами, что соответствует группе контроля.

3.1.9. У 84 пациентов с АГ проведена **коронароангиография**. Показанием к ангиографии служило решение вопроса о профпригодности при работе, связанной с высокой общественной опасностью у больного с АГ в случае

сомнительных изменений на ЭКГ, нагрузочных пробах либо сугубом мониторировании ЭКГ. Дополнительными показаниями к коронароангиографии считали нарушения липидного обмена, увеличение ТИМ > 0,9 мм либо наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях. В группе контроля аналогичное исследование проведено в 23 случаях (здоровые машинисты с сомнительными показателями ЭКГ-покоя либо нагрузочных проб), ни в одном из которых признаков гемодинамических стенозов найдено не было. У 5 человек из 22 практически здоровых лиц обнаружены единичные стенозы коронарных артерий до 30%. Поскольку группа контроля представлена исключительно мужчинами, корректнее исключить из исследования женщин, больных АГ (9 человек). По результатам коронароангиографии среди мужчин с АГ выделено две группы - без признаков сужения коронарных артерий (35 человек) и с наличием сужения (40 человек). Для оценки тяжести коронароатеросклероза мы применили систему оценки в баллах по классификации Ю. С. Петросяна и Л. С. Зингермана. У 35 (48%) пациентов просвет коронарных артерий был не изменен, у 23 человек (30%) регистрировалась 1 степень, у 10 человек (13,3%) 2 степень, у 7 человек (4%) – 3 степень поражения коронарных артерий. 4 степени поражения (окклюзия) выявлено не было.

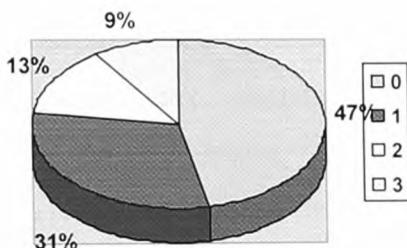
На диаграмме 3.1.15 представлено процентное соотношение пациентов с АГ и в группе контроля при разной степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.

У пациентов с АГ интактные коронарные артерии встречались достоверно реже, чем в группе контроля ( $\chi^2=4,5$ ). Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий были характерны только для пациентов с АГ и не встречались в группе контроля. У 17 больных стеноз

был свыше 50%, что позволило выставить показания к оперативной коррекции.

У пациентов с АГ без клинических признаков ИБС атеросклероз коронарных артерий встречается в 52% случаев, из которых почти половина (42%) приходится на гемодинамически значимые стенозы.

#### А. Артериальная гипертензия



#### Б. Группа контроля

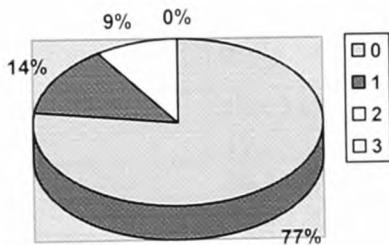


Рис. 3.1.15 Атеросклероз коронарных артерий у пациентов с АГ и в группе контроля.

Таким образом, у пациентов с начальными проявлениями АГ комплекс патофизиологических изменений не ограничивается процессами ремоделирования сердца. Сосудистая стенка претерпевает ряд структурных и

функциональных сдвигов, проявлением которых являются утолщение сосудистой стенки, атеросклеротический процесс, снижение вазодилатационной и гемостатической функции эндотелия, нарушение перфузии почек и головного мозга.

### **3.2. Взаимосвязь и взаимоотношения ремоделирования сердца и сосудистого поражения у пациента с АГ.**

Выявлена достоверная связь средней силы между ТИМ - и ИММЛЖ левого желудочка (коэффициент корреляции 0.41), что свидетельствует об односторонности процессов сердечно-сосудистого ремоделирования. В таблице 3.2.1. сравниваются показатели ремоделирования миокарда у пациентов с разной величиной ТИМ.

Таблица 3.2.1.

Показатели структурно-функционального состояния сердца в зависимости от ТИМ.

Показатели ЭхоКГ	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	ТИМ>0.9мм n=205 чел	p	r
<b>ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	<b>163,2±36,6</b>	<b>180,2±45,3</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.41</b>
КДР, мм	49.5±5.2	48.1±5.7	>0.05	0.12
<b>ЛП,мм</b>	<b>36.1±5.1</b>	<b>38.4±5.4</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.21</b>
<b>ТЗС,мм</b>	<b>9.6±1.8</b>	<b>10.9±2.1</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.68</b>
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.75±0.24</b>	<b>0.54±0.20</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.62</b>
ТМЖП/ТЗС	1.05±0.18	1.09±0.23	>0.05	0.12
ФВ,%	68.6±9.3	68.4±10.4	>0.05	0.05

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

г - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

Из таблицы видно, что увеличение ТИМ ассоциировано с гипертрофией левого желудочка, причем с его концентрической формой. При сравнении двух "крайних" типов ремоделирования также отмечается достоверное

увеличение ТИМ именно при КГЛЖ ( $0.98 \pm 0.051$ ,ср. с  $0.88 \pm 0.048$  для ЭГЛЖ,  $p < 0.01$ ).

В таблице 3.2.2 представлены показатели функции эндотелия у пациентов без ГЛЖ (163 человека) и с ГЛЖ (157 человек).

Таблица 3.2.2.

Функция эндотелия у пациентов с разным ИММЛЖ.

показатели	Нет ГЛЖ (163 чел.)	Есть ГЛЖ (157 чел.)	p	r
$\Delta d, \%$	$5,3 \pm 1,1$	$3,2 \pm 0,8$	$>0.05$	0,14
$\Delta V, \%$	<b><math>13,5 \pm 24,1</math></b>	<b><math>19,2 \pm 18,2</math></b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	<b>0,29</b>
$\Delta t, \%$	<b><math>14,2 \pm 24,3</math></b>	<b><math>35,5 \pm 24,1</math></b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	<b>0,34</b>
<b>Время восстановления, мин</b>	<b><math>2,5 \pm 0,2</math></b>	<b><math>4,2 \pm 0,2</math></b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	<b>0,31</b>
<b>Протеин С, ед</b>	<b><math>0,84 \pm 0,14</math></b>	<b><math>0,71 \pm 0,15</math></b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	<b>0,34</b>

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

Если оценивать функциональную способность эндотелия, руководствуясь лишь одним, общепринятым показателем прироста диаметра плечевой артерии, то достоверной разницы в реакции эндотелия у пациентов с разным ИММЛЖ не подтверждается. Однако если принять во внимание показатели кровотока в плечевой артерии, то очевидны следующие факты. Стимулом к дилатации плечевой артерии является возросшая скорость кровотока. При неодинаково возросшей скорости кровотока (в данном случае  $\Delta V, \%$  достоверно выше у пациентов с ГЛЖ) корректно сравнивать комплексный показатель  $\Delta t, \%$  - напряжение сдвига на эндотелии. У пациентов с ГЛЖ наблюдается неадекватная реакция эндотелия в виде повышения сдвига на эндотелии (прирост скорости без прироста диаметра сосуда), замедления времени восстановления диаметра сосуда и снижения гемостатической способности сосудистой стенки. В таблице 3.2.3 представлены показатели функции эндотелия у пациентов с

концентрическим (92 чел.) и эксцентрическим (65 чел.) типами геометрии левого желудочка.

Таблица 3.2.3

Функция эндотелия у пациентов с разными типами ГЛЖ.

показатели	КГЛЖ (92 чел.)	ЭГЛЖ (65 чел.)	p	r
$\Delta d, \%$	-0,01±0,4	3,4±0,5	<0,05	0,31
$\Delta V, \%$	17,4±24,1	18,3±14,9	>0,05	0,11
$\Delta t, \%$	35,5±24,1	14,2±24,3	<0,05	0,27
Время восстановления, мин	4,7±0,3	2,7±0,3	<0,05	0,30
Протеин C, ед	0,71±0,13	0,85±0,14	<0,05	0,33

p - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни,

r - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

На рисунке 3.2.1 представлен вклад отдельных геометрических типов ГЛЖ в формирование дисфункции эндотелия.

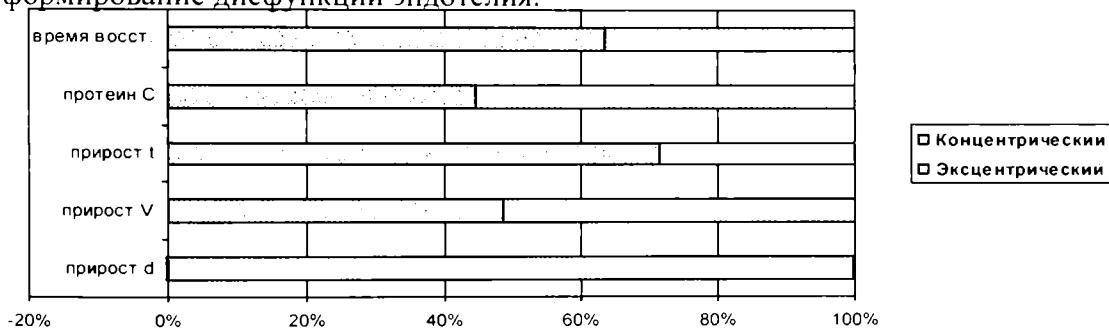


Рис. 3.2.1. Функция эндотелия при разных геометрических вариантах строения левого желудочка.

Очевиден вывод о связи дисфункции эндотелия с типом ремоделирования левого желудочка. В группе пациентов с преобладающей толщиной стенок прирост диаметра плечевой артерии был достоверно ниже, а напряжение сдвига на эндотелии - выше. Ориентация на прирост диаметра

плечевой артерии в данной ситуации является корректной, так как прирост скоростных показателей в обеих группах был сопоставим. В таблице 3.2.4 представлены показатели эндотелиальной функции и эндотелиального гемостаза в двух сравниваемых группах – с неизмененной и повышенной ТИМ.

Как и гипертрофия левого желудочка, увеличение ТИМ ассоциировано с нарушенной функцией эндотелия, в частности, с недостаточной способностью сосудистой стенки к релаксации и нарушениями в эндотелиальном звене гемостаза.

Таблица 3.2.4.

**Функциональная способность эндотелия в зависимости от ТИМ**

функция эндотелия	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	ТИМ>0.9мм n=205 чел	p	r
$\Delta d, \%$	<b>16.2±15.1</b>	<b>8.2±14.3</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.32</b>
$\Delta V, \%$	19.3±41.5	24.6±29.1	>0.05	0.14
$\Delta t, \%$	<b>24.3±34.2</b>	<b>11.5±18.7</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.27</b>
Протеин С, ед.	<b>0.83±0.17</b>	<b>0.72±0.16</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.29</b>

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

r - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

Функция эндотелия объединяет утолщение сосудистой стенки и стенок левого желудочка, являясь составной частью концентрической модели ремоделирования у больного артериальной гипертензии. Корреляционные связи внутри сердечно-сосудистого континуума свидетельствуют об односторонности процессов утолщения стенок левого желудочка – структурно-функциональных изменений сосудистой стенки в рамках единого, «гипертрофического» типа перестройки сердечно-сосудистой системы. В таблице 3.2.5 представлены показатели паренхиматозного

кровотока и уровня креатинина в двух группах с ГЛЖ (157 человек) и с ММЛЖ в пределах нормы (163 чел.).

Таблица 3.2.5.

Ремоделирование артерий почек и головного мозга у пациентов с АГ и разным ИММЛЖ

Показатели сердечно-	ГЛЖ	ММЛЖ	p	г
<b>кровоток в среднемозговых артериях</b>				
-V max, см/с	68.3±12.1	66.3±15.9	>0.05	0.20
- IR	0,65±0,19	0,64±0,15	>0.05	0.22
<b>кровоток в аркуатных артериях почек</b>				
-V max, см/с	<b>28.7±12,1</b>	<b>24,6±11,0</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.34</b>
- IR	<b>0,69±0,12</b>	<b>0,62±0,15</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.32</b>
креатинин, мкмоль/л	81,1±15.8	75.6±13.7	>0.05	0.21

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

г - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

Таким образом, гипертрофия левого желудочка ассоциирована с нарушениями почечного кровотока в виде вазоспастической реакции (повышение скорости кровотока и индекса резистентности). Кровоток в среднемозговых артериях у пациентов с разной ММЛЖ мало отличался. В таблице 3.2.6 сравниваются два геометрических типа ГЛЖ – концентрический (92 чел.) и эксцентрический (65 чел.). Вазоспастическая реакция с среднемозговых артерий с повышением скорости кровотока и увеличением периферического сопротивления ассоциирована с концентрическим типом геометрии левого желудочка.

Таблица 3.2.6.

Ремоделирование артерий почек и головного мозга у пациентов с разными типами ГЛЖ

Показатели ремоделирования	Концентрический тип ГЛЖ	Эксцентрический тип ГЛЖ	p	r
кровоток в среднемозговых артериях				
-V max, см/с	<b>71.5±15.2</b>	<b>64.3±11.5</b>	<0.05	0.33
- IR	<b>0,67±0,16</b>	<b>0,64±0,15</b>	<0.05	0.31
кровоток в аркуатных артериях				
-V max, см/с	<b>29.4±13.2</b>	<b>27,5±12,5</b>	>0.05	0,21
- IR	<b>0,68±0,14</b>	<b>0,69±0,14</b>	>0.05	0,15
креатинин, мкмоль/л	<b>80,5±13.1</b>	<b>77.9±11.8</b>	>0.05	0.18

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

r - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

В таблице 3.2.7 представлены показатели кровотока в органах-мишениях у пациентов с разной толщиной сосудистой стенки.

Таблица 3.2.7.

Паренхиматозный кровоток во внутренних органах в зависимости от ТИМ.

Кровоток в органах-мишениях	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	ТИМ>0.9мм n=205 чел	p	r
кровоток в среднемозговых артериях				
-V max, см/с	<b>69.1±18.1</b>	<b>62.7±11.7</b>	<0.05	0.25
- IR	<b>0.61±0.15</b>	<b>0.68±0.21</b>	<0.01	0.34
кровоток в аркуатных артериях почек				
-V max, см/с	<b>24,8±7,3</b>	<b>24,0±5,3</b>	>0.05	0.14
- IR	<b>0.64±0.14</b>	<b>0.63±0.11</b>	>0.05	0.17
креатинин, мкмоль/л	<b>77.0±18.8</b>	<b>81.2±26.5</b>	>0.05	0.21

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

r - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

Если ГЛЖ ассоциирована с вазоконстрикторной реакцией на периферии, то утолщение сосудистой стенки является детерминантой гипоперфузионного компонента в сосудах головного мозга. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляционная связь средней силы (рис.3.2.2) ТИМ с ИММЛЖ, КДО/ММЛЖ, ТЗС и с показателями дисфункции эндотелия -  $\Delta d, \%$  и  $\Delta t, \%$ . Возникает явная связь ТИМ с двумя группами показателей. С одной стороны, увеличение толщины сосудистой стенки закономерно возрастает по мере нарастания толщины стенок левого желудочка, подчиняясь тем же законам гипертрофии (гемодинамические параметры, метаболический синдром, ростковые факторы). С другой стороны - налицо явная связь ТИМ с сосудистыми расстройствами, в частности, с функциональной способностью эндотелия и снижением кровотока в системе среднемозговых артерий с преобладанием вазоспастической реакции. Связь поражения почек и ТИМ была слабой.



Рис.3.2.2. Корреляционные связи ТИМ – и других показателей сердечно-сосудистого ремоделирования.

Гипертрофия сосудистой стенки протекает параллельно с гипертрофией стенок левого желудочка и нарушенной функцией эндотелия, в частности, с

недостаточной способностью сосудистой стенки к релаксации и нарушениями в эндотелиальном звене гемостаза.

В таблице 3.2.8 представлены данные о состоянии паренхиматозного кровотока в почках при различном состоянии функциональной способности эндотелия. У пациентов с нарушенной способностью плечевой артерии к релаксации выявлен комплекс изменений, свидетельствующий о генерализованной сосудистого русла, в частности, снижение кровотока в среднемозговой артерии и паренхиматозного почечного кровотока (с повышением уровня креатинина). Эти факты позволяют нам предложить ультразвуковые показатели дисфункции эндотелия в качестве маркеров генерализованной сосудистой дисфункции с нарушением кровоснабжения почек и головного мозга.

Таблица 3.2.8.

Паренхиматозный кровоток во внутренних органах у пациентов с АГ в зависимости от реакции плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Показатели ремоделирования	$\Delta d < 10\%$ или $> 30\%$ $n=242$	$\Delta d \geq 10\%$ $и \leq 30\%$ $n=78$	p	r
<b>Кровоток в среднемозговых артериях</b>				
-V <b>max, см/с</b>	<b><math>62.7 \pm 11.7</math></b>	<b><math>69.1 \pm 18.1</math></b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.34</b>
- IR	$0.69 \pm 0.18$	$0.63 \pm 0.12$	$> 0.05$	0.22
<b>кровоток в аркуатных артериях почек</b>				
-V <b>max, см/с</b>	<b><math>22.4 \pm 11.2</math></b>	<b><math>26.3 \pm 9.1</math></b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.34</b>
- IR	$0.62 \pm 0.17$	$0.63 \pm 0.14$	$> 0.05$	0.12
<b>креатинин, мкмоль/л</b>	<b><math>83.4 \pm 16.7</math></b>	<b><math>71.9 \pm 14.9</math></b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.33</b>

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

r - коэффициент корреляции (по Пирсону либо по Спирмену)

На рисунке 3.2.3 изменения в сердце и сосудах, ассоциированные с приростом плечевой артерии, представлены в графическом виде.

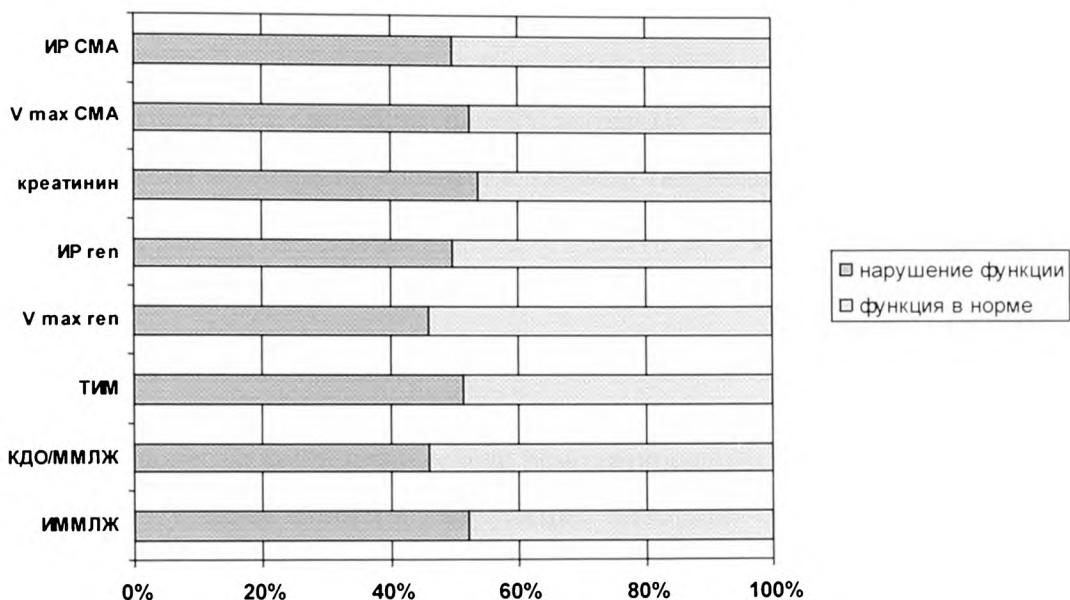


Рис.3.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с разным состоянием функции эндотелия.

Нарушенная способность артерий к дилатации по результатам пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в изучаемой группе пациентов с АГ практически не зависела от гемодинамических параметров АГ, факторов риска и липидно-метаболического профиля (за исключением уровня мочевой кислоты), и соответствовала гипоперфузионному синдрому со стороны периферического кровотока в органах-мишениях.

Несмотря на то, что концентрический тип ГЛЖ, ТИМ и дисфункция эндотелия связаны в едином процессе сердечно-сосудистого ремоделирования, периферические сосуды в процессе взаимодействия этих составляющих реагируют неоднозначно. Утолщение ТИМ ассоциировано

со снижением кровотока в сосудах головного мозга, дисфункция эндотелия сопровождает снижение кровотока в почках и головном мозге. ГЛЖ связано с вазоспастической реакцией сосудов почек, а концентрический тип ремоделирования – с аналогичными изменениями в среднемозговых артериях. Существует два типа паренхиматозных сосудистых реакций – вазоконстрикция и снижение кровотока. Первый тип реакции ассоциирован с поражением сердца (гипертрофия левого желудочка преимущественно по концентрическому типу), второй – с сосудистыми поражениями (с утолщением ТИМ и дисфункцией эндотелия).

Процессы концентрического ремоделирования левого желудочка, утолщения сосудистой стенки и дисфункция эндотелия объединены в очень жестком едином патогенетическом механизме формирования осложнений "гипертонического сердца" и определяют, в качестве суррогатных маркеров атеросклероза, прогноз пациента с АГ. С процессами атеросклероза связаны сердечно-сосудистые осложнения в изучаемой группе пациентов (фатальные и нефатальные ИМ, нарушения мозгового кровообращения). Через процессы формирования атеросклеротической бляшки и реализуются, собственно, вертикальные связи сердечно-сосудистого континуума.

### **3.3. Место морфо-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы среди суррогатных маркеров атеросклероза.**

Вышеизложенные факты предполагают тесную связь поражения органов-мишеней и атеросклеротического процесса. "Золотым стандартом" диагностики атеросклероза является наличие атеросклеротической бляшки в коронарных (коронароангиография и внутрисосудистый ультразвук) и в

сонных (триплексное сканирование) артериях. У 75 пациентов с подозрением на ИБС проведены коронароангиография, ультразвуковое исследование сонных артерий. По результатам коронароангиографии выделено две группы пациентов – 35 чел. без признаков сужения коронарных артерий (46%) и 40 чел. с наличием сужения (53%). В таблице 3.3.1 приведены показатели ремоделирования сердца в сравниваемых группах.

Таблица 3.3.1

Показатели структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с АГ в зависимости от состояния коронарных артерий.

показатели	Коронаро-атеросклероз есть (40 чел.)	Коронаро-атеросклероза нет (35 чел.)	p
<b>ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	<b>169,3±41,6</b>	<b>155,1±35,1</b>	<b>&lt;0.05</b>
КДР, мм	49,1±5,0	49,5±7,1	>0.05
ЛП,мм	37,6±1,8	37,7±2,4	>0.05
<b>ТЗС,мм</b>	<b>11,4±1,8</b>	<b>10,2±2,5</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0,65±0,19</b>	<b>0,78±0,19</b>	<b>&lt;0.05</b>
ТМЖП/ТЗС	1,17±0,18	1,18±0,20	>0.05
ФВ,%	67,5±7,9	70,3±7,1	>0.05

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

У пациентов с атеросклерозом коронарных артерий увеличивался ИММЛЖ с развитием концентрического ремоделирования левого желудочка.

В таблице 3.3.2 приведены данные о структурно-функциональных изменениях сосудистого русла у пациентов с наличием и отсутствием коронароатеросклероза.

Таблица 3.3.2.

Структура и функция сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от состояния коронарных артерий

показатели	Коронаро-атеросклероз есть (40 чел.)	Коронаро-атеросклероза нет (35 чел.)	p
<b>ТИМ, мм</b>	<b>0,99±0,15</b>	<b>0,86±0,19</b>	<b>&lt;0.05</b>
функция эндотелия			
$\Delta d, \%$	-0,01±0,07	0,05±0,1	>0.05
$\Delta V, \%$	0,32±0,21	0,17±0,24	>0.05
$\Delta t, \%$	<b>0,32±0,21</b>	<b>0,12±0,29</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>Протеин С, ед.</b>	<b>0,70±0,03</b>	<b>0,84±0,05</b>	<b>&lt;0.05</b>

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

У пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий достоверно выше толщина сосудистой стенки, имеются нарушения эндотелиального звена гемостаза со снижением уровня протеина С. В таблице 3.3.3 приведены показатели состояния сосудистого звена органов-мишеней у пациентов с АГ в зависимости от состояния коронарных артерий.

Таблица 3.3.3.

Атеросклероз коронарных артерий и состояние органов-мишеней у пациентов с АГ.

показатели	Коронаро-атеросклероз есть (40 чел.)	Коронаро-атеросклероза нет (35 чел.)	p
<b>кровоток в среднемозговых артериях</b>			
-V max, см/с	65,5±10,3	66,7±18,1	>0.05
<b>кровоток в аркуатных артериях почек</b>			
-V max, см/с	25,1±10,2	24,3±11,3	>0.05
-IR	0,68±0,14	0,63±0,15	>0.05
креатинин, мкмоль/л	82,3±18,4	77,8±12,1	>0.05

В качестве суррогатных маркеров атеросклероза коронарных артерий у пациентов с АГ выступали гипертрофия левого желудочка, концентрический тип ремоделирования, утолщение сосудистой стенки, нарушение релаксации плечевой артерии, снижение гемостатической функции эндотелия.

Ассоциация степени выраженности коронароатеросклероза и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 3.3.1. Самая сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ (коэффициент корреляции 0.55), ГЛЖ (0.45), ТЗС (0.43). Связь средней силы была с КДО/ММЛЖ (-0.28), протеином С (-0.29) и  $\Delta t$  (0.31). Таким образом, для атеросклеротической бляшки в коронарных артериях толщина стенки левого желудочка и сосудистой стенки выступают в качестве основных суррогатных маркеров.

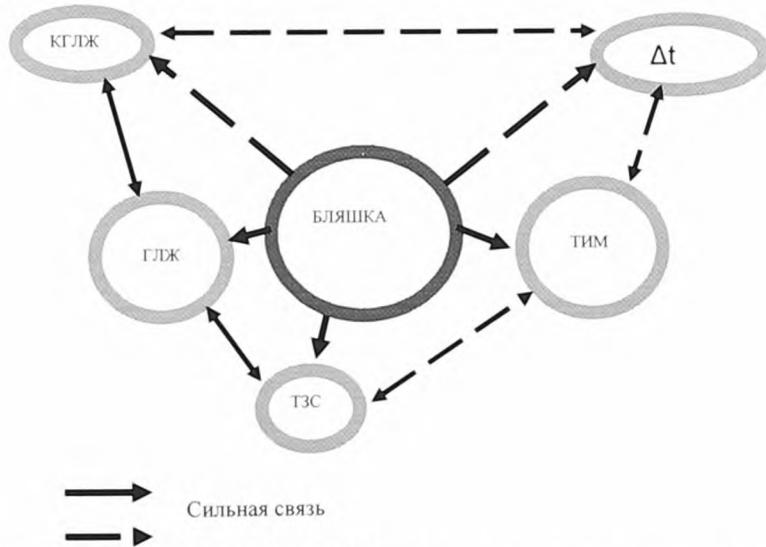


Рис. 3.3.1. Корреляционные связи атеросклероза коронарных артерий и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

Визуальная оценка наличия атеросклеротической бляшки в системе сонных артерий с оценкой процента стеноза проводилась практически у всех 320 пациентов и 75 человек из группы контроля. У 150 пациентов с АГ (46%) атеросклеротических бляшек в сонной артерии выявлено не было. У 135 пациентов (42%) атеросклеротическое поражение сонных артерий представлено единичными и множественными мелкими незначимыми атеромами. У 32 пациентов (10%) атеросклеротический процесс в сонных артериях был выражен значительно и атеросклеротические бляшки имели гемодинамическую значимость. У двух пациентов выставлены показания к оперативному лечению. Таким образом, атеросклеротические бляшки в изучаемой группе встречались более чем в половине случаев пациентов (54%), однако характер процесса был достаточно «мягким», гемодинамически значимые стенозы являлись редкой ультразвуковой находкой. В группе контроля атеросклеротические бляшки встречались у 23 человек (30% случаев,  $\chi^2$  4,6). Подавляющее большинство бляшек было представлено мелкими единичными и множественными атеромами со стенозом менее 10%, как и в изучаемой группе. В таблице 3.3.4 приведены данные о морфофункциональном состоянии миокарда у пациентов с разным состоянием сонных артерий. Атеросклероз сонных артерий у пациентов с начальными проявлениями АГ ассоциирован с гипертрофией левого желудочка без разграничения на геометрические варианты ГЛЖ. В таблице 3.3.5 приведены данные о структуре и функции сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от наличия (отсутствия) атеросклеротического поражения сосудов в системе сонных артерий.

Таблица 3.3.4.

Структурно-функциональные показатели сердца и атеросклероз сонных артерий у пациентов с АГ.

	Атеросклероз сонных артерий есть (170 чел.)	Атеросклероза сонных артерий нет (150 чел.)	p
<b>ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	<b>167,1±37,6</b>	<b>159,4±41,4</b>	<b>&lt;0.05</b>
КДР, мм	47,5±7,8	48,7±9,4	>0.05
ЛП, мм	38,6±4,8	37,8±5,1	>0.05
ТЗС, мм	11,3±3,1	10,6±3,5	>0.05
КДО/ММЛЖ	0,71±0,18	0,74±0,19	>0.05
ТМЖП/ТЗС	1,16±0,14	1,14±0,28	>0.05
ФВ, %	68,4±7,9	67,4±6,9	>0.05

p - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

Таблица 3.3.5.

Ремоделирование сосудов и атеросклероз сонных артерий у больных АГ.

	Атеросклероз сонных артерий есть (170 чел.)	Атеросклероза сонных артерий нет (150 чел.)	p
<b>ТИМ, мм</b>	<b>0,98±0,17</b>	<b>0,81±0,15</b>	<b>&lt;0.01</b>
ΔV, %	0,25±0,48	0,22±0,21	>0.05
Δt, %	0,17±0,34	0,18±0,27	>0.05
Протеин С, ед.	0,79±0,06	0,75±0,15	>0.05

p - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

В качестве суррогатного маркера атеросклероза сонных артерий выступает утолщение сосудистой стенки и ГЛЖ.

В таблице 3.3.6 приведены сведения о поражении органов-мишеней (показатели периферического кровотока и уровень креатинина) у пациентов с АГ и разным состоянием сонных артерий.

Таблица 3.3.6.

Атеросклероз сонных артерий и состояние органов-мишеней у пациентов с АГ.

	Атеросклероз сонных артерий есть (170 чел.)	Атеросклероза сонных артерий нет (150 чел.)	p
кровоток в среднемозговых артериях			
-V max, см/с	<b>63,1±11,5</b>	<b>67,8±15,4</b>	<b>&lt;0.05</b>
- IR	0,64±0,20	0,66±0,18	>0.05
кровоток в аркуатных артериях почек			
-V max, см/с	23,7±11,0	25,4±10,4	>0.05
- IR	0,66±0,11	0,65±0,17	>0.05
креатинин, мкмоль/л	85,1±22,8	78,1±25,4	>0.05

р - достоверность по t - тесту либо по критерию Манна-Уитни

У пациентов с АГ и атеросклеротическим поражением сонных артерий наблюдается снижение скорости кровотока в среднемозговых артериях, что свидетельствует о гипоперфузионном синдроме в головном мозге.

Таким образом, наличие атеросклероза сонных артерий ассоциировано с гипертрофией левого желудочка без разделения на типы геометрии, толщиной сосудистой стенки и снижением кровотока в среднемозговых артериях.

Ассоциация степени выраженности атеросклероза сонных артерий и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 3.3.2.

Сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ (коэффициент корреляции 0.61), связь средней силы была с ГЛЖ (0.34) и скоростью кровотока в среднемозговой артерии (-0.32). Связь с остальными изучаемыми показателями была слабой. Толщина слоя «интима-медиа» сонной артерии, таким образом, является самым надежным маркером атеросклероза, по крайней мере, двух локализаций (коронарных и сонных артерий).

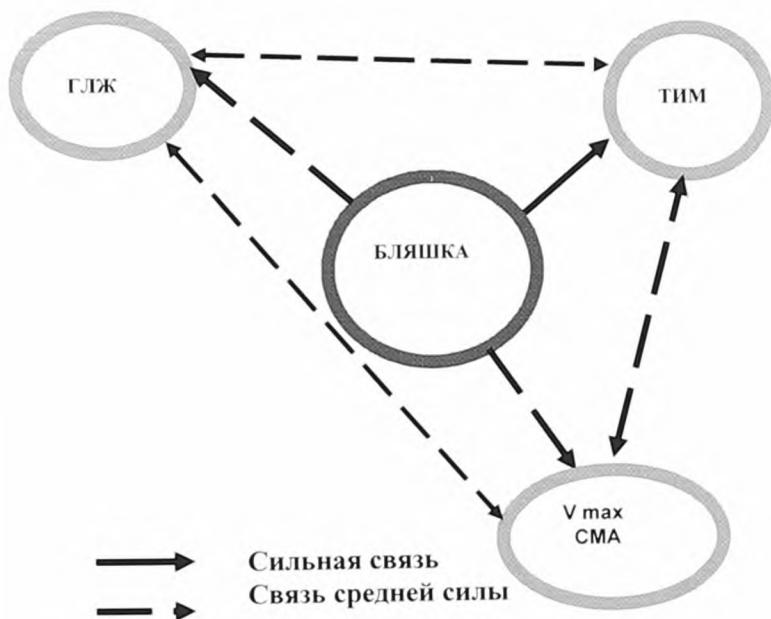


Рис. 3.3.2. Корреляционные связи атеросклероза сонных артерий и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

Таким образом, в качестве суррогатных маркеров атеросклероза коронарных артерий у пациентов с АГ выступают гипертрофия левого желудочка (коэффициент корреляции 0,65), концентрический тип ремоделирования (коэффициент корреляции с КДО/ММЛЖ -0,28), утолщение сосудистой стенки (коэффициент корреляции 0,75), нарушение релаксации плечевой артерии (коэффициент корреляции с  $\Delta t$  0,31), снижение гемостатической функции эндотелия (коэффициент корреляции с протеином С -0,29). Наличие атеросклероза сонных артерий ассоциировано с гипертрофией левого желудочка без разделения на типы геометрии (коэффициент корреляции 0,34), толщиной сосудистой стенки (коэффициент корреляции 0,81) и снижением кровотока в среднемозговых артериях (коэффициент корреляции с V<sub>max</sub> СМА -0,32). Процессы концентрического ремоделирования левого желудочка, утолщения сосудистой стенки и дисфункция эндотелия объединены в очень жестком едином патогенетическом механизме формирования осложнений "гипертонического сердца" и определяют, в качестве суррогатных маркеров атеросклероза, прогноз пациента с АГ. Через процессы формирования атеросклеротической бляшки реализуются вертикальные связи сердечно-сосудистого континуума.

Подводя итог исследованию процессов сосудистого ремоделирования, можно сделать следующие выводы:

1. Сосудистое русло у пациентов с АГ 1-2 степени претерпевает следующие изменения:
  - особенностями ремоделирования сосудов эластического типа у пациентов с АГ является диффузное утолщение сосудистой стенки и наличие атеросклеротического поражения.

- у больных АГ наблюдаются признаки дисфункции эндотелия в виде спастического состояния (либо недостаточной релаксации) плечевой артерии и замедления времени восстановления кровотока. Параллельно нарушаются процессы эндотелиального гемостаза с повышением риска венозных тромбозов.
- для сосудистой системы почек больного АГ характерны признаки вазоспазма либо обеднение кровотока.
- пациенты с АГ отличаются повышенным сопротивлением в сосудах головного мозга и симметричным снижением кровотока в среднемозговых артериях.

2. Вазоспастическая реакция паренхиматозного кровотока в органах-мишениях связано с процессами ремоделирования в левом желудочке (ГЛЖ с преобладанием концентрического типа геометрии), снижение кровотока – с процессами ремоделирования сосудистой стенки (утолщение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия).

3. Функция эндотелия ассоциировано с утолщением сосудистой стенки и стенок левого желудочка и является составной частью концентрической модели ремоделирования у больного артериальной гипертензии. Связь нарушенной функции эндотелия с паренхиматозным кровотоком в органах-мишениях, позволяет принять эндотелиальную дисфункцию в качестве глобального показателя сосудистой дисфункции.

4. Процессы гипертрофии левого желудочка, утолщения сосудистой стенки и атеросклероза объединены в механизме формирования осложнений АГ и определяют поступательное направление сердечно-сосудистого континуума.

### **3.4. Пятилетнее, десятилетнее и пятнадцатилетнее проспективное наблюдение за пациентами с артериальной гипертензией.**

**Конечными точками при наблюдении считалась:**

- общая смертность;
- сердечно-сосудистая смертность;
- фатальные острые коронарные синдромы (ОКС);
- нефатальные острые коронарные синдромы (ОКС), где выделялись отдельно нефатальные Q-инфаркты миокарда (ИМ);
- острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе фатальные и нефатальные, включающие ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки.

В 1996 году получены сведения о 221 больном АГ из 232, включенных в исследование (95%), в 2005 году о 216 пациентах (93%), в 2006 году о 207 пациентах (89%) и о 100% включенных в группу контроля.

За время наблюдения умер 21 пациент, из которых 11 человек от установленного на догоспитальном либо госпитальном этапе ОКС (в 4 случаях секции не проводилось), 1 от геморрагического инсульта, у 4 пациентов смерть наступила внезапно. Троє больных умерли от злокачественных новообразований (рак молочной железы, желудка, кишечника, секции не проводилось), двое - в результате несчастного случая. Таким образом, из 21 пациента у 7 не проводилось патолого-анатомического исследования, однако клинический диагноз у них не вызывал сомнений, Q-ИМ в 4 случаях был подтвержден данными ЭКГ, а злокачественный характер опухоли – данными гистологического исследования.

Структура причин смерти приведена на рис.3.4.1

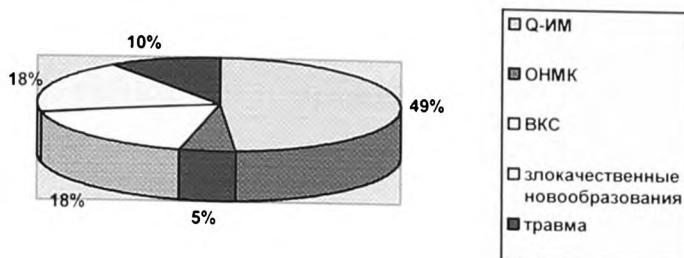


Рис.3.4.1. Причины смерти у больных АГ в наблюдаемой группе

Группа умерших от сердечно-сосудистых причин состоит из 16 пациентов (11 случаев – ОКС, 1-геморрагический инсульт, 4 – умерли внезапно). По последним случаям проводилась судебно-медицинская экспертиза.

За время наблюдения в изучаемой группе больных с АГ произошло 85 ОКС (38%), из которых 11 случаев (5%) закончились летально. В 7 случаях (3%), среди которых 1 летальный, ОКС был повторным. Таким образом, нефатальный ОКС перенесли 68 пациентов (31%), из которых 6 человек (2,7%) – повторно. У 36 пациентов (16,2%) нефатальный ОКС верифицировался на ЭКГ как Q-ИМ.

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 35 пациентов (16%). В структуре ОНМК преобладали преходящие нарушения мозгового кровообращения (17 человек, 7,6%) и ишемические инсульты (15 человек, 6,7%). У 3 пациентов (1,3%) диагностирован геморрагический инсульт, в одном случае закончившийся фатально. Таким образом, нефатальные ОНМК зарегистрированы у 34 человек (15,3%). Описываемые исходы (смерть от любой причины, нефатальный ОКС, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения) встречались в различных комбинациях у 105

человек (51%). Эти пациенты объединены в «общую конечную точку». У 102 пациентов АГ(49%) протекала без вышеперечисленных осложнений.

В таблице 3.4.1. приведены данные наблюдения в сравниваемых группах (АГ и группа контроля) по результатам 5-летнего наблюдения.

Таблица 3.4.1.

Данные 5-летнего наблюдения у больных АГ в сравнении с группой контроля.

Исходы	АГ (221 человек)	Контроль (60 человек)	F
Общая смертность	1 чел	0	
-в т.ч. сердечно-сосудистая	1 чел	0	
-в т.ч. фатальные ОКС	0 чел	0	
-в т.ч. фатальные ОНМК	0 чел	0	
Нефатальные ОКС всего	13 (5,7%)	0	
Из них нефатальные Q-ИМ	7 чел. (3%)	0	1,9
Нефатальные ОНМК	0	0	
Общая конечная точка	13 чел. (5.8%)	0	3,7

F- критерий Фишера

Данные пятилетнего наблюдения свидетельствуют о достаточно благополучном состоянии пациентов, сердечно-сосудистые осложнения в виде нефатальных ОКС установлены лишь у 13 пациентов (5.8%), что достоверно не отличается от группы контроля, в которой в ближайшие 5 лет не было ни одного сердечно-сосудистого события. В таблице 3.4.2 приведена частота осложнений артериальной гипертензии в сравнении с группой контроля по результатам 10-летнего наблюдения. Десятилетнее проспективное наблюдение подтверждает достаточно мягкое течение артериальной гипертензии в изучаемой группе. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с АГ составила менее 2%, что соответствует низкой группе риска по шкале SCORE.

Таблица 3.4.2.

Данные 10-летнего наблюдения у больных АГ и в группе контроля.

Исходы	АГ (216 человек)	Контроль (60 человек)	ОР	ДИ	F
Общая смертность	5 чел.(2.3%)	0			1,4
-в т.ч. сердечно-сосудистая	3 чел.(1.3%)	0			0,84
-в т.ч. фатальные ОКС	2 чел.(1%)	0			0,55
-в т.ч. фатальные ОНМК	0	0			
<b>Нефатальные ОКС всего</b>	<b>35 чел.(16%)</b>	<b>4 (6%)</b>	<b>2,5</b>	<b>1,5-3,4</b>	<b>4,8</b>
<b>Из них нефатальные Q-ИМ</b>	<b>27 чел. (9.2%)</b>	<b>2 (3.3%)</b>	<b>2,7</b>	<b>1,3-3,4</b>	<b>3,8</b>
Нефатальные ОНМК	12 чел. (5.5%)	2 (3.3%)	1,6	0,7-4,3	0,48
<b>Общая конечная точка</b>	<b>46 чел. (21%)</b>	<b>4 (6.6%)</b>	<b>3,1</b>	<b>1,6-5,1</b>	<b>6,7</b>

F- Критерий Фишера

Достоверные различия с группой контроля получены для объединенной конечной точки и нефатальных ОКС, хотя уже к 10 году наблюдения наблюдается тенденция к увеличению нефатальных Q-ИМ у пациентов с АГ. Артериальная гипертензия увеличивает в 2-3 раза (ОР от 2,3 до 3,1) риск развития нефатальных ОКС и общей конечной точки.

В таблице 3.4.3 приведены данные наблюдения в сравниваемых группах (АГ и группа контроля) через 15 лет после начала наблюдения.

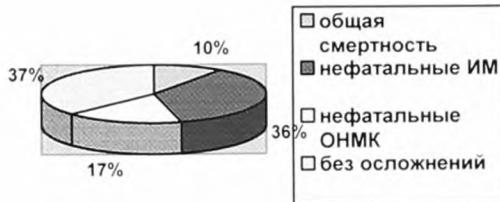
Таблица 3.4.3.

Данные 15-летнего наблюдения у больных АГ и в группе контроля.

Исходы	АГ (207 человек)	Контроль (60 человек)	ОР	ДИ	$\chi^2$
<b>Общая смертность</b>	21 чел.(10%)	4 (6,6%)	1,5	0,4-1,9	0,6
-в т.ч. сердечно-сосудистая	16 чел.(7,7%)	3 (5%)	1,5	0,6-2,4	0,5
-в т.ч. фатальные ИМ	11 чел.(5,3%)	2 (3,3%)	1,6	0,7-2,8	0,3
-в т.ч. фатальные ОНМК	1 чел (0,5%)	0			0,0
<b>Нефатальные ОКС всего</b>	<b>74чел.(36%)</b>	<b>7(11%)</b>	<b>3,2</b>	<b>1,5-6,1</b>	<b>6,2</b>
<b>Из них нефатальные Q-ИМ</b>	<b>36 чел. (17,4%)</b>	<b>4 (6,6%)</b>	<b>2,6</b>	<b>1,8-5,6</b>	<b>12</b>
Нефатальные ОНМК	34 чел. (17%)	5 (8,3%)	2,0	0,9-3,9	2,4
<b>Общая конечная точка</b>	<b>105 чел. (52%)</b>	<b>16 (35%)</b>	<b>2,0</b>	<b>1,2-3,5</b>	<b>8,6</b>

В графическом виде структура сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и в группе контроля изображена на рисунке 3.4.2.

А. Артериальная гипертензия



В. Группа контроля

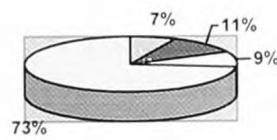


Рисунок 3.4.2. Структура сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и в группе контроля

По результатам 15-летнего наблюдения только у 37% пациентов с АГ сохранялись признаки АГ I и II стадии. Наиболее частыми осложнениями стали нефатальный ОКС (36%) и ОНМК (17%). Общая смертность в этой

группе составила 10%, сердечно-сосудистая – 8%. В структуре сердечно-сосудистой смертности преобладали ОКС, верифицированные по ЭКГ либо по результатам патанатомической экспертизы как Q-ИМ (в 11 случаях из 16). Среди практически здоровых лиц в группе контроля через 15 лет сердечно-сосудистые осложнения наблюдались в 26% случаев (16 чел.), нефатальные ОКС выявлялись в 11% (7 чел.), нефатальные ОНМК в 8% случаев (5 чел.), общая смертность в этой группе составила 7% (4 чел.), сердечно-сосудистая смертность 5% (3 чел.). При статистическом анализе по критерию  $\chi^2$  отдельных исходов достоверных различий по частоте фатальных осложнений у больных АГ в сравнении с группой контроля получено не было. Основным сердечно-сосудистым событием у пациентов с умеренно выраженной АГ по данным 15-летнего наблюдения стал нефатальный ОКС.

Среди здоровых лиц, включенных в группу контроля, по данным 15-летнего наблюдения, АГ развилась у 16 человек (26,6%). В таблице 3.4.4 приведены данные о сердечно-сосудистых осложнениях в группе контроля в зависимости от развившейся АГ.

Таблица 3.4.4. Исходы в группе контроля в зависимости от развившейся АГ.

Исходы	АГ (16 человек)	Без АГ (44 чел.)	ОР	ДИ	F
Общая смертность	1 чел.(6%)	3 (7%)	0,9	0,1-8,1	0,9
-в т.ч. сердечно-сосудистая	1 чел.(6%)	2 (5%)	1,3	0,3-9,8	0,8
-в т.ч. фатальные ИМ	1 чел.(6%)	1 (2%)	2,7	0,1-9,9	0,4
-в т.ч. фатальные ОНМК	0 чел	0			0,0
Нефатальные ОКС всего	4чел.(25%)	5(11%)	2,2	0,6-8,3	2,5
<b>Из них нефатальные Q-ИМ</b>	<b>3 чел. (18%)</b>	<b>1 (2%)</b>	<b>8,2</b>	<b>0,9-9,5</b>	<b>5,4</b>
Нефатальные ОНМК	1 чел. (6%)	4 (9%)	0,6	0,5-8,5	0,5
Общая конечная точка	4 чел. (25%)	12 (27%)	0,9	0,3-2,4	8,6

F – критерий Фишера

Развившаяся в процессе наблюдения АГ становится самостоятельным фактором риска нефатальных Q-ИМ в группе контроля у практически здоровых. На относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий, ОНМК, общую конечную точку у практически здоровых развитие АГ в процессе динамического наблюдения практически не повлияло. По результатам 15-летнего проспективного наблюдения из 207 пациентов с АГ у 105 человек (52%) зарегистрировано осложненное течение АГ. Частота сердечно-сосудистых осложнений в группе контроля составила 35% (16 чел.). Общая смертность у пациентов с АГ составила 10% (21 чел.), в группе контроля 7% (4 чел.), частота нефатальных ОКС 36% (74 чел.), в группе контроля 11% (7 чел.), частота нефатальных Q-ИМ 17% (36 чел.), в группе контроля 7% (4 чел.), частота нефатальных ОНМК 17% (34 чел.), в группе контроля 8% (5 чел.). Сердечно-сосудистые осложнения по данным длительного наблюдения встречались в группе пациентов с АГ в два раза чаще, чем в группе контроля за счет развития нефатальных ОКС (ОР 3,2, ДИ 1,5-6,1,  $p<0,01$ ), в частности, Q – ИМ (ОР 2,6, ДИ 1,8-5,6,  $p<0,01$ ). Таким образом, пациенты с АГ 1-2 степени в сочетании с факторами риска (курение, дислипидемия, наследственность) по данным 15-летнего наблюдения становятся группой риска по развитию нефатальных осложнений.

### **3.5. Риск сердечно-сосудистых осложнений, «традиционные» ФР и гемодинамическая составляющая артериальной гипертензии.**

Цель данного фрагмента работы – выявить роль отдельно взятых ФР показателей системной гемодинамики в развитии сценария сердечно-сосудистого континуума.

## A. Возраст

Из 207 больных с АГ, закончивших проспективное наблюдение, исходный возраст у 51 пациента был 40-44 года, у 40 человек 45-49 лет, у 62 человек – 50-54 года, у 64 человек – 55-59 лет. На рисунке 4.1 представлена частота сердечно-сосудистых осложнений в различных возрастных группах. В возрасте 40-44 года за 15 лет наблюдения не было ни одного смертельного исхода, зарегистрированы 4 нефатальных ОКС (из которых 1 Q-ИМ), 3 ОНМК. В возрасте 45-49 лет зарегистрировано 3 фатальных исхода (два из которых сердечно-сосудистого генеза), 15 нефатальных ОКС (из которых 6 нефатальных Q-ИМ), 5 ОНМК. В следующей возрастной группе (50-54 года) зарегистрировано 10 смертельных исходов (6 из которых по сердечно-сосудистой причине), 29 нефатальных ОКС (из которых 16 Q-ИМ), 17 ОНМК. Среди пациентов в возрасте 55-59 лет умерло 8 человек (все от сердечно-сосудистых причин), у 26 пациентов регистрировались признаки нефатального ОКС (из которых у 16 пациентов нефатальный Q-ИМ), у 9 ОНМК (1 фатальный исход). Данные о частоте ССО среди пациентов с АГ разного возраста приведены на рис. 3.5.1.

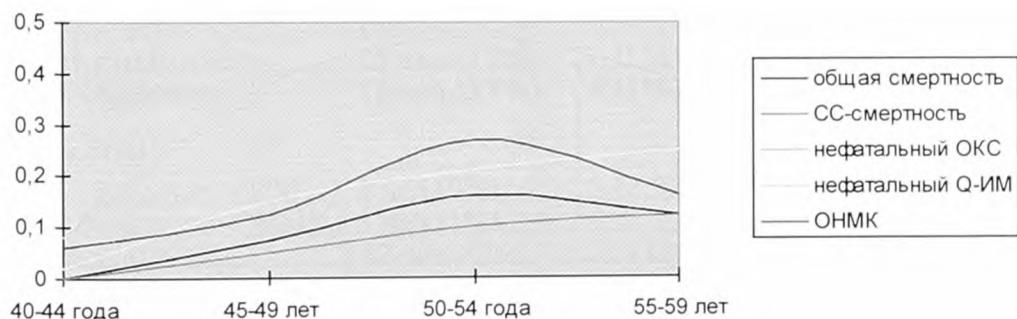


Рисунок 3.5.1. Возраст и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Из рисунка видно, что частота сердечно-сосудистых осложнений не имеет строгой экспоненциальной зависимости от возраста пациентов. К 55-59 годам возрастают частота Q-ИМ и смерти от сердечно-сосудистых событий, однако достоверной связи между возрастом и этими осложнениями получено не было (коэффициент Спирмена соответственно 0,14 и 0,15 соответственно). Максимум нефатальных (ОНМК, ОКС) и фатальных (общая смертность) осложнений приходился на возрастной промежуток 50-54 и к следующему возрастному промежутку их частота снижалась.

## **В. Пол.**

Проспективное наблюдение закончили 90 мужчин и 117 женщин. В таблице 3.5.1 представлены данные о частоте сердечно-сосудистых событий у пациентов разного пола.

Таблица 3.5.1.

Частота различных осложнений АГ в зависимости от пола пациентов.

Исходы	Мужчины (90 чел.)	Женщины (117 чел)	ОР	ДИ	$\chi^2$
<b>Общая смертность</b>	<b>15 чел.(17%)</b>	<b>6 (5%)</b>	<b>2,4</b>	<b>0,9-5,9</b>	<b>6,9</b>
-в т.ч. сердечно-сосудистая	12 чел.(13%)	4 (3%)	3,9	1,3-11	6,5
-в т.ч. фатальные ИМ	8 чел.(9%)	3 (2,5%)	2,6	0,8-8,6	3,8
-в т.ч. фатальные ОНМК	1 чел (1%)	0			
Нефатальный ОКС	42 чел(47%)	26 (22%)	2,1	0,8-5,4	3,5
<b>Нефатальные О-ИМ</b>	<b>24 чел(27%)</b>	<b>12 (10%)</b>	<b>2,7</b>	<b>1,3-4,9</b>	<b>9,1</b>
Нефатальные ОНМК	18 чел. (20%)	16 (14%)	1,4	0,7-2,7	1,5
<b>Общая конечная точка</b>	<b>68 чел. (76%)</b>	<b>37 (32%)</b>	<b>2,3</b>	<b>1,7-3,1</b>	<b>12,5</b>

На частоту ОНМК и нефатальных неQ-ИМ пол существенного воздействия не оказал. Мужчины достоверно преобладали среди пациентов с фатальными осложнениями и Q – инфарктами. Риск развития нефатального Q-ИМ у мужчин в 2,7 раза, смерти в 3,4 (в том числе смерти от сердечно-сосудистых причин в 4,3 раза) выше, чем у женщин.

На рисунке 3.5.2 частота изучаемых событий представлена в графическом виде.

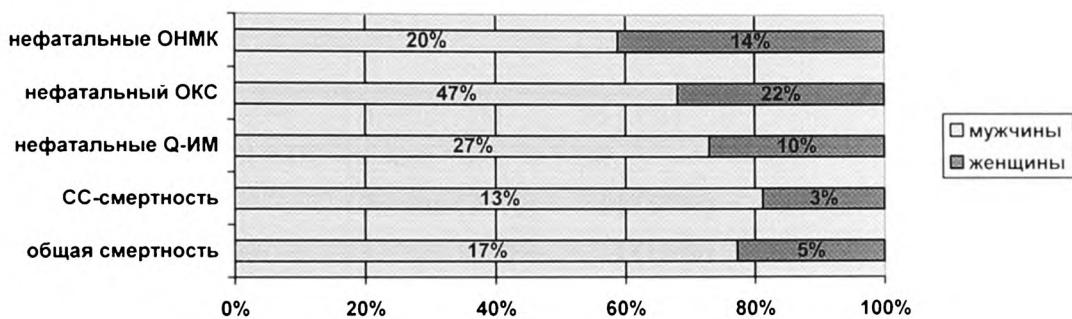


Рисунок 3.5.2 Частота различных осложнений АГ в зависимости от пола пациентов.

### **C. Наследственность**

Из 207 пациентов, закончивших исследование, наследственный сердечно-сосудистый анамнез наблюдался у 67 человек. В таблице 3.5.2 приведена частота изучаемых сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия/отсутствия наследственности по сердечно-сосудистым осложнениям.

У пациентов с наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно повышался риск развития фатальных осложнений (ОР 3,1), в том числе сердечно-сосудистых (ОР 3,7), ОНМК (ОР 2,3).

Таблица 3.5.2.

Частота различных осложнений АГ в зависимости от наследственного сердечно-сосудистого анамнеза пациентов.

Исходы	Наследственность есть (67 чел.)	Наследственности нет (140 чел)	ОР	ДИ	$\chi^2$
<b>Общая смертность</b>	<b>12 чел.(18%)</b>	<b>8 (5,7%)</b>	<b>3,6</b>	<b>1,3-9,2</b>	<b>7,3</b>
-в т.ч. сердечно-сосудистая	<b>10 чел.(15%)</b>	<b>6 (4%)</b>	<b>3,4</b>	<b>1,3-11,2</b>	<b>6,8</b>
-в т.ч. фатальные ИМ	5 чел.(7%)	6 (3%)	1,7	0,5-5,2	1,1
-в т.ч. фатальные ОНМК	1 чел.	0			
Нефатальный ОКС	23 чел.(36%)	44 (37%)	1,2	0,7-2,8	0,5
Нефатальные Q-ИМ	13 чел. (19%)	23 (15%)	1,2	0,6-2,1	0,5
<b>Нефатальные ОНМК</b>	<b>18 чел. (26%)</b>	<b>16 (11%)</b>	<b>2,3</b>	<b>1,2-4,3</b>	<b>6,0</b>

На рисунке 3.5.3 частота изучаемых событий представлена в графическом виде.

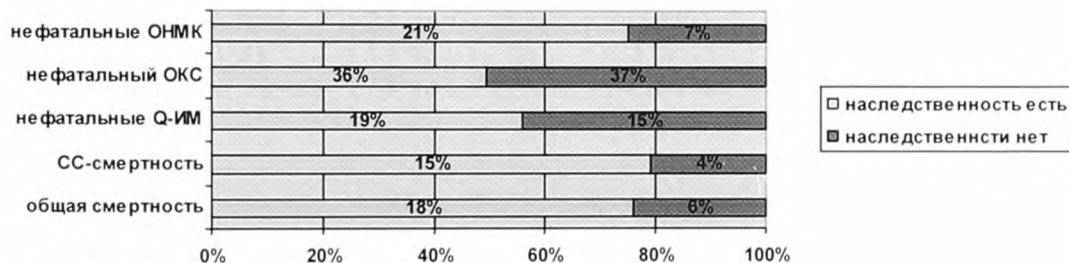


Рисунок 3.5.3. Частота различных осложнений АГ в зависимости от наследственного сердечно-сосудистого анамнеза пациентов

## D. Курение

В таблице 3.5.3 и на рисунке 3.5.4 приведена частота изучаемых сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия/отсутствия курения. 11 мужчин, отказавшиеся от курения, не включены в данный фрагмент работы.

Таблица 3.5.3.

Частота различных осложнений АГ у лиц мужского пола, больных АГ, в зависимости от курения.

Исходы	Курение есть (57 чел.)	Курения нет (22 чел)	ОР	ДИ	$\chi^2$
<b>Общая смертность</b>	11 чел.(20%)	3 (13%)	1,5	0,4-4,5	0,3
-в т.ч. сердечно- сосудистая	11 чел.(20%)	2 (9%)	2,1	0,5-8,8	1,0
-в т.ч. фатальные ИМ	6 чел.(12%)	1 (4%)	2,3	0,3-18,1	0,7
-в т.ч. фатальные ОНМК	1 чел	0			
<b>Нефатальный ОКС</b>	<b>44 чел.(75%)</b>	<b>7 (31%)</b>	<b>3,2</b>	<b>1,5-5,8</b>	<b>5,1</b>
<b>Нефатальные О-ИМ</b>	<b>23 чел. (40%)</b>	<b>3 (13%)</b>	<b>3,0</b>	<b>0,9-8,8</b>	<b>5,1</b>
Нефатальные ОНМК	13 чел. (22%)	4 (18%)	1,2	0,4-2,4	0,2
<b>Общая конечная точка</b>	<b>48 чел. (84%)</b>	<b>14 (64%)</b>	<b>1,3</b>	<b>0,9-1,8</b>	<b>6,0</b>

\* - p<0,05

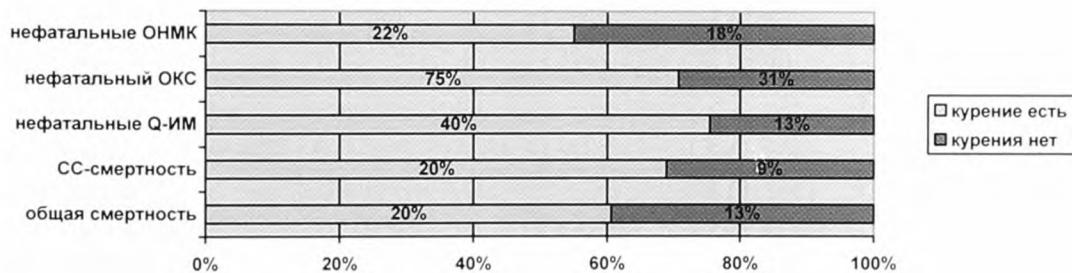


Рисунок 3.5.4. Частота различных осложнений АГ у мужчин в зависимости от курения.

Не прекратившие курить мужчины составляют группу пациентов, угрожаемых по развитию фатальных и нефатальных (в частности, инфарктов миокарда) осложнений. Курение увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, нефатального Q- и неQ-ИМ в 3 раза .

#### **Е. Уровень общего холестерина крови.**

Гиперхолестеринемия с ОХ выше 6,5 ммоль/л встречалась в изучаемой когорте достаточно редко, у 11 человек. Квартили распределения ОХ в начале исследования представлены следующим образом: 3,2-4,7 ммоль/л - 43 человека, 4,8-5,1 ммоль/л - 36 человек, 5,2-6,0 ммоль/л - 67 человек, 6,1-7,3 – 45 человек. Нарушения липидного обмена, таким образом, были выражены умеренно. Уровень ОХ у большей части пациентов соответствовал третьей квартили распределения. В таблице 3.5.4 приведена частота осложнений в изучаемой группе в зависимости от квартили распределения ОХ.

Таблица 3.5.4.

Осложнения АГ у пациентов с разным уровнем ОХ.

Исходы	1 квартиль 43 чел.	2 квартиль 36 чел.	3 квартиль 67 чел.	4 квартиль 45 чел.
Общая смертность	3 (7%)	1 (3%)	3 (4%)	14 (31%)
-в т.ч. сердечно-сосудистая	0	1 (3%)	2 (3%)	13 (28%)
-в т.ч. фатальные ИМ	0	1 (3%)	1 (1,5%)	9 (20%)
-в т.ч. фатальные			1 (1,5%)	
Нефатальный ОКС	8 (19%)	12 (32%)	23 (34%)	31 (65%)
Нефатальные Q-ИМ	3 (7%)	4 (11%)	8 (12%)	21 (45%)
Нефатальные неQ-ИМ	5 (12%)	8 (22%)	15 (22%)	10 (22%)
Нефатальные ОНМК	5 (12%)	8 (22%)	11 (16%)	10 (22%)
Общая конечная точка	15(35%)	18 (50%)	30 (45%)	42 (93%)

На рисунке 3.5.5 представлены кривые развития осложнений АГ у пациентов с разным уровнем ОХ.

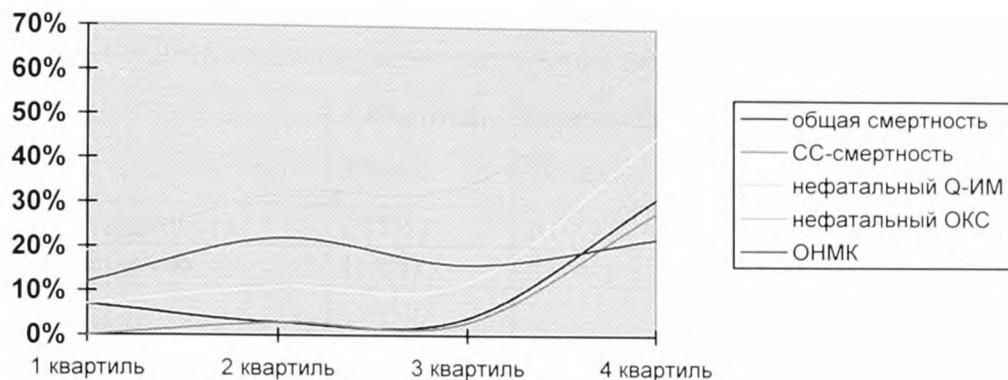


Рис.3.5.5. Сердечно-сосудистые осложнения в зависимости от уровня ОХ.

Частота нефатальных Q-ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность растет соответственно повышению уровня ОХ. Обнаружена прямая связь средней силы между уровнем ОХ и развитием сердечно-сосудистой смертности и частотой Q-ИМ (коэффициент корреляции Спирмена 0,30 и 0,38 соответственно). Уравнение линейной регрессии, описывающее связь ОХ и сердечно-сосудистой смертности, выглядит следующим образом: Р (вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 15 лет) =  $-0,419 + 0,094 \cdot \text{OX}$ . Вероятность нефатальных Q-ИМ может быть вычислена по формуле:  $P = -0,810 + 0,195 \cdot \text{OX}$ .

#### **F. Гемодинамический профиль АГ.**

В начале проспективного наблюдения средний уровень САД составил  $154,9 \pm 17,5$  мм рт.ст. Квартили распределения САД выглядят следующим образом: 120-139 мм рт.ст. (27 чел.), 140-154 мм рт.ст. (70 чел.), 155-167 мм рт.ст. (55 чел.), 168-200 мм рт.ст (55 чел.). В таблице 3.5.5 представлена

частота развития различных осложнений у пациентов с разным уровнем САД.

Таблица 3.5.5.

Уровень САД и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Исходы	1 квартиль 27 чел.	2 квартиль 70 чел.	3 квартиль 55 чел.	4 квартиль 55 чел.
Общая смертность	2 (7%)	6 (9%)	4 (7%)	9 (16%)
-в т.ч. сердечно-сосудистая	1(4%)	4 (6%)	3 (5%)	8 (14%)
-в т.ч. фатальные ИМ	0	2 (3%)	3 (5%)	6 (11%)
Нефатальный ОКС	9 (32%)	20 (28%)	23 (44%)	20 (36%)
Нефатальные Q-ИМ	3 (11%)	7 (10%)	13 (24%)	12 (21%)
Нефатальные неQ-ИМ	6 (22%)	13 (18%)	11 (20%)	8 (15%)
Нефатальные ОНМК	1 (4%)	6 (9%)	6 (11%)	21 (38%)
Общая конечная точка	11(40%)	28 (40%)	26 (47%)	39 (71%)

В графическом виде частота исходов у больных с разным уровнем САД представлена на рис. 3.5.6.

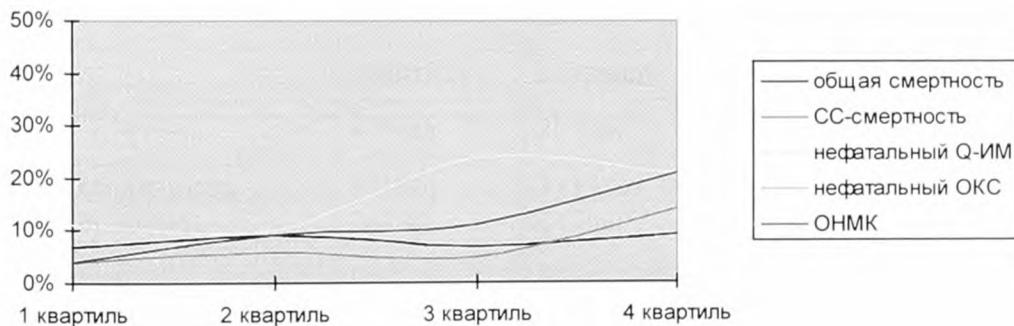


Рисунок 3.5.6. Сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ с разным уровнем САД.

Кривая общей смертности не зависела от уровня САД. К 4 квартилю возрастала частота сердечно-сосудистой смертности, к 3 квартилю – частота нефатальных Q-ИМ. Однако связь уровня САД и указанных осложнений была слабой (коэффициент корреляции Спирмена 0,18 и 0,17 соответственно). Достоверная связь средней силы (коэффициент Спирмена 0,31) была обнаружена между уровнем САД и частотой развития ОНМК. Уравнение линейной регрессии, связывающее уровень САД и частоту ОНМК, выглядит следующим образом: Р(вероятность развития ОНМК) = - 0,809+0,006\*САД. В начале проспективного наблюдения средний уровень ДАД составил  $92,2 \pm 10,6$  мм рт.ст. Квартили распределения ДАД выглядят следующим образом: 70-83 мм рт.ст. (27 чел.), 84-89 мм рт.ст. (70 чел.), 90-99 мм рт.ст. (55 чел.), 100-120 мм рт.ст (55 чел.). В таблице 3.5.6 представлена частота развития различных осложнений у пациентов с разным уровнем ДАД.

Таблица 3.5.6.

Уровень ДАД и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Исходы	1 квартиль 47 чел.	2 квартиль 27 чел.	3 квартиль 58 чел.	4 квартиль 75 чел.
Общая смертность	4 (9%)	3 (11%)	8 (14%)	7 (10%)
-в т.ч. сердечно-сосудистая	2 (4%)	2 (7%)	8 (14%)	4 (5%)
-в т.ч. фатальные ИМ	1	2 (7%)	4 (7%)	4 (5%)
-в т.ч. фатальные ОНМК		1		
Нефатальные ОКС	15 (32%)	8 (30%)	20 (34%)	30 (39%)
Нефатальные Q-ИМ	7 (15%)	4 (15%)	7 (12%)	17 (22%)
Нефатальные ОНМК	5 (11%)	4 (15%)	8 (14%)	17 (22%)
Общая конечная точка	19 (40%)	11 (41%)	30 (51%)	45 (60%)

В графическом виде частота исходов у больных с разным уровнем ДАД представлена на рис. 3.5.7. По мере роста ДАД возрастала частота ОНМК и нефатальных Q-ИМ. Достоверной, однако, связи между этими двумя осложнениями и ДАД получено не было (коэффициент Спирмена 0,12 и 0,11 соответственно). Частота фатальных осложнений имела тенденцию к повышению в 3 квартile ДАД со снижением по мере дальнейшего роста ДАД.

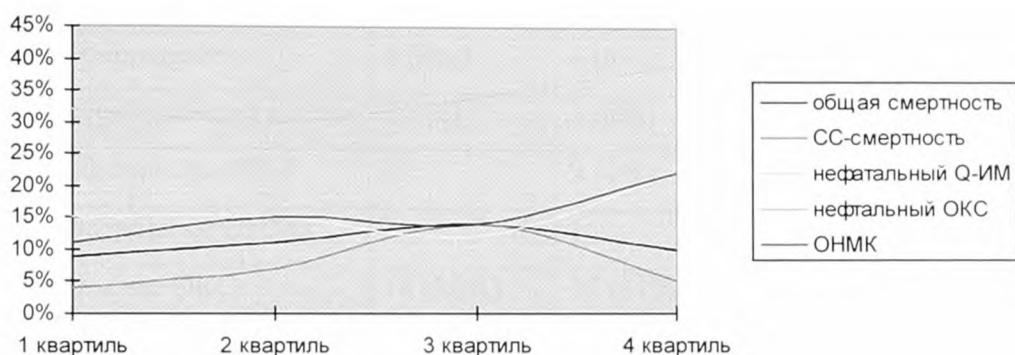


Рисунок 3.5.7. Сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ с разным уровнем ДАД.

В начале проспективного наблюдения средний уровень АД (СрАД) составил  $113,2 \pm 11,4$  мм рт.ст. Квартили распределения СрАД выглядят следующим образом: 93-103 мм рт.ст. (27 чел.), 104-111 мм рт.ст. (70 чел.), 112-121 мм рт.ст. (55 чел.), 122-146 мм рт.ст. (55 чел.). В таблице 3.5.7 представлена частота развития различных осложнений у пациентов с разным уровнем СрАД. В графическом виде частота исходов у больных с разным уровнем СрАД представлена на рис. 3.5.8. Повышение частоты ИМ соответствует третьей квартиле СрАД, повышение общей и сердечно-сосудистой смертности – четвертой квартиле СрАД. Коэффициент корреляции Спирмена между показателями среднего АД и общей смертности

равен 0,059, сердечно-сосудистой смертности – 0,081, ОНМК – 0,189, что не соответствует достоверной связи между явлениями и явно недостаточно для построения уравнения линейной регрессии.

Таблица 3.5.7.

Уровень СрАД и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Исходы	1 квартиль 51 чел.	2 квартиль 53 чел.	3 квартиль 55 чел.	4 квартиль 48 чел.
Общая смертность	4 (8%)	4 (8%)	6 (11%)	7 (15%)
-в т.ч. сердечно-сосудистая	2(4%)	4 (8%)	3 (5%)	7 (15%)
-в т.ч. фатальные ИМ	1	2 (4%)	3 (5%)	5 (10%)
-в т.ч. фатальные ОНМК		1		
Нефатальные ОКС	14 (28%)	17 (31%)	25 (46%)	17 (35%)
Нефатальные Q-ИМ	7 (14%)	6 (11%)	12 (22%)	10 (20%)
Нефатальные ОНМК	4 (8%)	4 (8%)	10 (18%)	16 (33%)
Общая конечная точка	19(37%)	21 (40%)	33 (60%)	32 (66%)

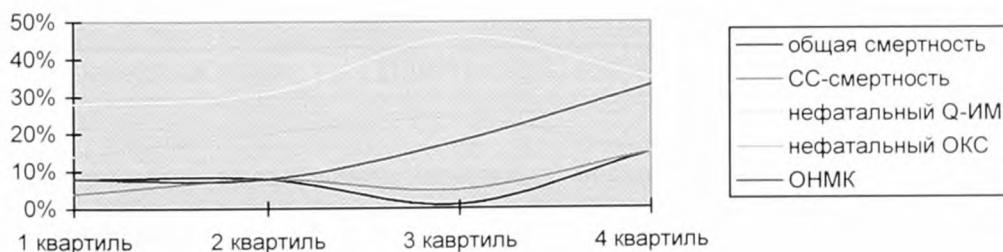


Рисунок 3.5.8. Сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ с разным уровнем СрАД.

В начале проспективного наблюдения средний уровень пульсового АД (**ПАД**) составил  $62,6 \pm 15,2$  мм рт.ст. Квартили распределения ПАД выглядят следующим образом: 30-49 мм рт.ст. (27 чел.), 50-59 мм рт.ст. (70 чел.), 60-72 мм рт.ст. (55 чел.), 73-113 мм рт.ст. (55 чел.). В таблице 3.5.8 представлена частота развития различных осложнений у пациентов с разным уровнем ПАД.

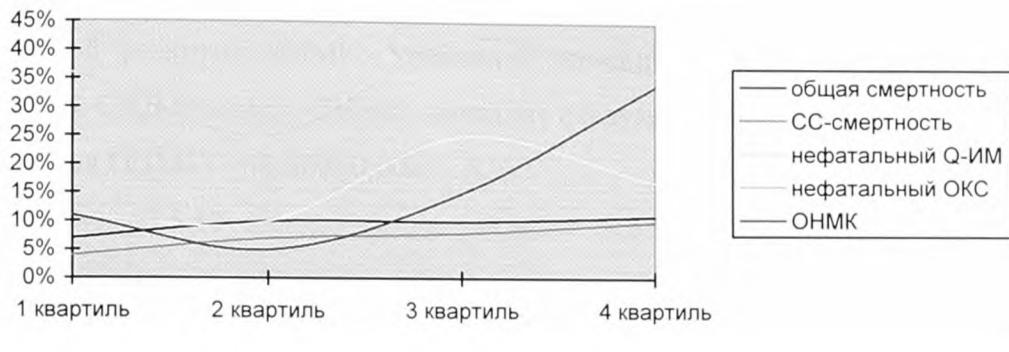
Таблица 3.5.8.

Уровень ПАД и частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Исходы	1 квартиль 28 чел.	2 квартиль 59 чел.	3 квартиль 68 чел.	4 квартиль 52 чел.
Общая смертность	2 (7%)	6 (10%)	7 (10%)	6 (11%)
-в т.ч. сердечно-сосудистая	1(4%)	4 (7%)	6 (8%)	5 (10%)
-в т.ч. фатальные ИМ	1(4%)	1 (2%)	4 (6%)	5 (10%)
-в т.ч. фатальные ОНМК			1	
Нефатальные ОКС	10 (36%)	15 (25%)	29 (42%)	19 (36%)
Нефатальные Q-ИМ	3 (11%)	6 (10%)	17 (25%)	9 (17%)
Нефатальные ОНМК	3 (11%)	3 (5%)	10 (15%)	18 (34%)
Общая конечная точка	11(39%)	21 (35%)	38 (60%)	35 (67%)

В графическом виде частота исходов у больных с разным уровнем ПАД представлена на рис.3.5.9. Кривые фатальных осложнений имеют плоскую, мало зависящую от уровня пульсового АД форму. Максимум нефатальных Q-ИМ приходится на третью квартиль ПАД. Только частота ОНМК возрастила по мере повышения ПАД, однако коэффициент корреляции Спирмена 0,159

между частотой ОНМК и ПАД был явно недостаточным для построения кривой регрессии.



P

Рисунок 3.5.9. Сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ с разным уровнем ПАД.

**Таким образом**, проанализировав отдельно взятые классические ФР и гемодинамические параметры АГ с точки зрения их связи с дальнейшим прогнозом больного, можно сделать следующие выводы:

1. Максимум нефатальных и фатальных осложнений АГ приходится на возрастной промежуток 50-54 года
2. У мужчин с АГ в исходном возрасте 40-59 лет риск развития нефатального Q-ИМ в 2,7 раза, смерти в 3,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 4,3 раза выше, чем у женщин.
3. Наследственный анамнез повышает риск развития ОНМК в 4,2 раза.
4. Курение увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, нефатального Q- и неQ-ИМ в 3 раза вне зависимости от возраста.
5. Частота нефатальных Q-ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность растет соответственно повышению уровня ОХ. Уравнение линейной регрессии, описывающее связь ОХ и сердечно-сосудистой смертности,

выглядит следующим образом: Р (вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 15 лет) = -0,419 + 0,094 \* ОХ. Вероятность нефатальных Q-ИМ может быть вычислена по формуле: Р = -0,810 + 0,195 \* ОХ.

6. Достоверная связь средней силы обнаружена между уровнем САД и частотой развития ОНМК. Уравнение линейной регрессии, связывающее уровень САД и частоту ОНМК, выглядит следующим образом: Р(вероятность развития ОНМК) = -0,809 + 0,006 \* САД.

На рисунке 3.5.10 приведены направления воздействия факторов риска на исходы артериальной гипертензии по результатам 15-летнего наблюдения.

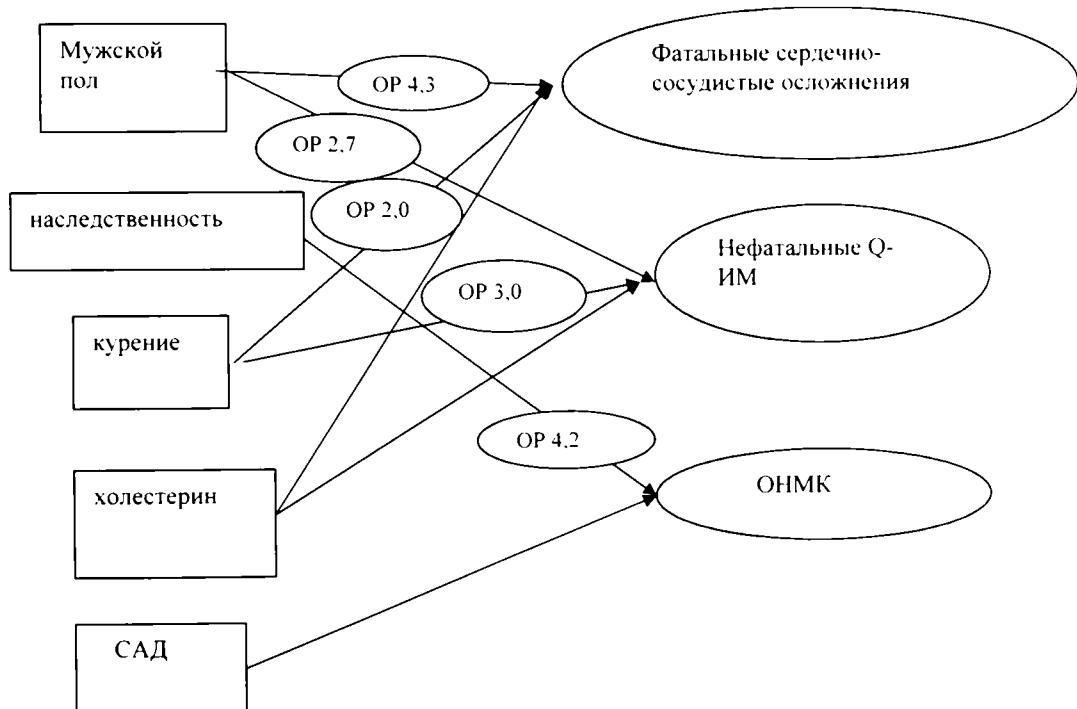


Рис. 3.5.10. Направленность воздействия основных ФР при длительном проспективном наблюдении за больными АГ.

### **3.6. Место гипертрофии левого желудочка и ее геометрического варианта среди предикторов сердечно-сосудистых осложнений по результатам длительного проспективного наблюдения.**

#### **А. Гипертрофия левого желудочка**

При разделении пациентов на группы использовался стандартный критерий гипертрофии левого желудочка ИММЛЖ как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ИММЛЖ выше 110 г/м<sup>2</sup> у женщин и выше 124 г/м<sup>2</sup> у мужчин расценивался нами как наличие ГЛЖ. Из 207 пациентов, закончивших исследование, критерии ГЛЖ на первичном осмотре были выявлены у 105 человек. У 102 пациентов при первичном исследовании в 1991 году признаков ГЛЖ выявлено не было. В таблице 3.6.1 приведены данные о частоте различных осложнений у пациентов с разной ММЛЖ.

Таблица 3.6.1.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с АГ и разной ММЛЖ.

Осложнения	Наличие ГЛЖ (105 чел.)	Отсутствие ГЛЖ (102 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$
<b>Общая смертность</b>	<b>15(14%)</b>	<b>6(6%)</b>	<b>2,4</b>	<b>1,3-5,1</b>	<b>4,1 *</b>
<b>Смертность от ССЗ</b>	<b>12(11%)</b>	<b>4(4%)</b>	<b>2,9</b>	<b>1,2-5,2</b>	<b>4,1 *</b>
<b>Фатальные ИМ</b>	<b>9(9%)</b>	<b>2(2%)</b>	<b>4,5</b>	<b>2,0-6,4</b>	<b>4,5 *</b>
Нефатальные ОКС	41(39%)	41(32%)	1,2	0,6-1,9	1,1
<b>Нефатальные Q – ИМ</b>	<b>24(23%)</b>	<b>12(12%)</b>	<b>1,9</b>	<b>1,1-3,1</b>	<b>4,6 *</b>
<b>Нефатальные ОНМК</b>	<b>22(21%)</b>	<b>12(11%)</b>	<b>1,8</b>	<b>1,2-4,1</b>	<b>3,8 *</b>
<b>Общая конечная точка</b>	<b>70(67%)</b>	<b>35(34%)</b>	<b>2</b>	<b>1,4-3,9</b>	<b>8,8 **</b>

\* - p<0,05;

\*\* - p<0,01;

На рисунке 3.6.1 данные о частоте риске осложнений в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ представлены наглядно. Гипертрофия левого желудочка повышает относительный риск практически всех осложнений. У пациентов с ГЛЖ 15-летний риск смерти повышен в 2,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,9 раза, риск фатальных ИМ – в 4,5 раза. Гипертрофия ЛЖ повышает риск нефатального Q - ИМ и ОНМК – в 2 раза. Частота развития всех ССО у пациентов с ГЛЖ достоверно возрастает в 2 раза по сравнению с больными с неизмененной ММЛЖ ( $\chi^2 8,8$ ;  $p<0,01$ ).

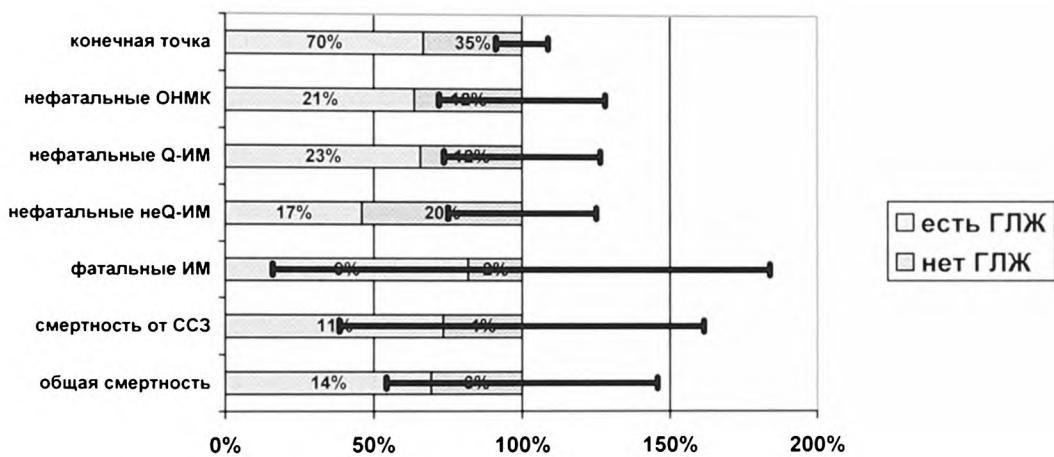


Рисунок 3.6.1. Гипертрофия ЛЖ и риск осложнений АГ.

## ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ.

Из 21 умершего пациента у 15 человек на первичном ЭхоКГ-исследовании была обнаружена ГЛЖ, у 6 ИММЛЖ была в пределах нормы. Общая смертность среди пациентов с неизмененной ММЛЖ (5,8%) практически соответствовала смертности в группе контроля, ГЛЖ увеличивала этот показатель в 2,4 раза ( $\chi^2 4,1$ ). Коэффициент корреляции Спирмена между ИММЛЖ и смертельными исходами составил 0,31

(достоверная положительная связь средней силы). Эта связь была относительно стабильной у пациентов с разным полом и разным возрастом. Уравнение линейной регрессии, связывающее ГЛЖ и общую смертность, выглядит следующим образом: Р (вероятность смертельного исхода) = -0,132+0,002\*ИММЛЖ.

На рисунке 3.6.2 приведены кривые дожития в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ.

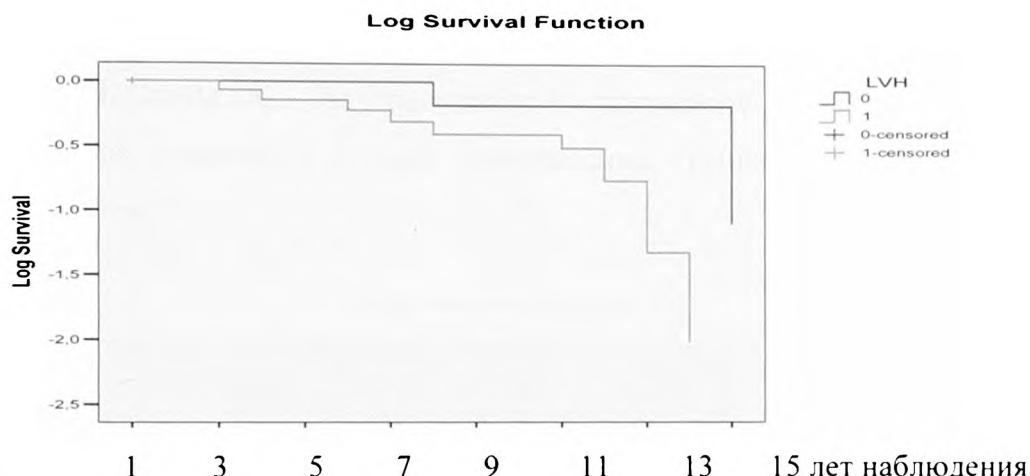


Рисунок 3.6.2. Кривые дожития в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

Из графика видно, что в течение первых 7 лет кривые смертности в двух исследуемых группах идут практически параллельно, к 11 году наблюдения наблюдается отчетливая тенденция к повышению общей смертности у пациентов с ГЛЖ. К четырнадцатому году наблюдения эти различия становятся достоверными ( $p<0,003$ ).

### **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ.**

Из 16 человек, умерших за 15 лет наблюдения от сердечно-сосудистых причин гипертрофия левого желудочка на первичном ЭхоКГ-исследовании

была обнаружена у 12 человек. Сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с АГ без ЭхоКГ-признаков ГЛЖ была 3,9% и соответствовала аналогичному показателю в группе контроля. В группе с ГЛЖ смерть от сердечно-сосудистых причин наблюдалась в 11.4% случаях. ГЛЖ, следовательно, увеличило риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в три раза. Коэффициент корреляции Спирмена между сравниваемыми показателями составил 0,34 (достоверная положительная связь средней силы). Уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом: Р (вероятность фатального сердечно-сосудистого осложнения) = - 0,15+0,002\*ИММЛЖ. На рисунке 3.6.3 приведены кривые сердечно-сосудистой смертности в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ.

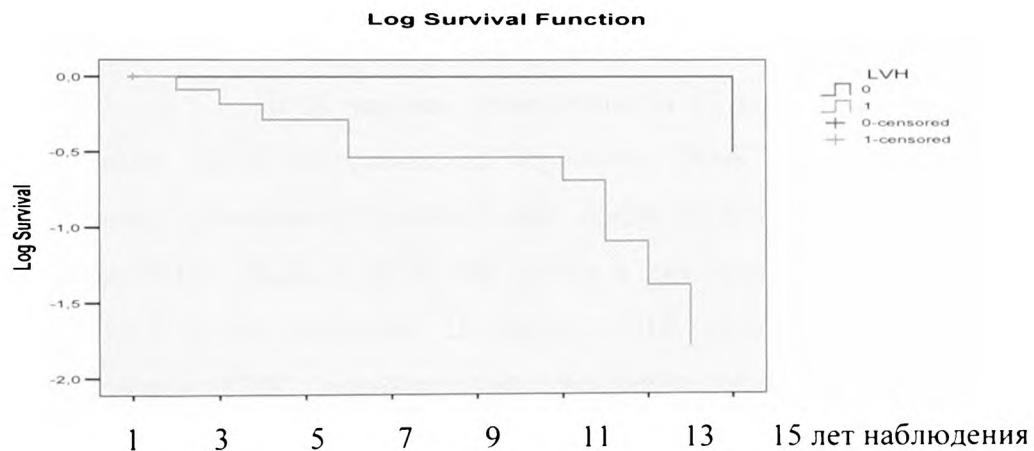


Рисунок 3.6.3. Кривые сердечно-сосудистой смертности в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

Из графиков видно, что кривые сердечно-сосудистой смертности «расходятся» с самого начала наблюдения, к четырнадцатому году наблюдения эти различия становятся достоверными ( $p<0,05$ ).

## **НЕФАТАЛЬНЫЕ ОКС**

Среди пациентов, перенесших и не перенесших ОКС, достоверных различий в показателях ГЛЖ выявлено не было вне зависимости от применяемого статистического метода. Отсутствие достоверных различий в изучаемых группах пациентов может быть обусловлено присутствием в группе ОКС двух состояний: прогрессирующая стенокардия (или неQ-ИМ) и верифицированный по ЭКГ-данным Q-ИМ. При ретроспективном анализе ЭКГ и амбулаторных карт у части пациентов с ОКС можно предположить ишемическую реакцию в рамках прогрессирующей стенокардии (у 8 человек), у части – вариант систолической перегрузки левого желудочка (у 7 человек).

Из 36 человек, перенесших за 15 лет наблюдения Q-ИМ, гипертрофия левого желудочка на первичном ЭхоКГ-исследовании была обнаружена у 24 человек. Частота Q-ИМ среди пациентов с АГ без ЭхоКГ-признаков ГЛЖ была 11,6 %, что почти в два раза выше аналогичного показателя в группе контроля. В группе с ГЛЖ частота Q-ИМ составила 22,8% случаев. ГЛЖ, следовательно, увеличило риск Q-ИМ в два раза. Коэффициент корреляции Спирмена между сравниваемыми показателями составил 0,33 (достоверная положительная связь средней силы). Уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом:  $P(\text{вероятность нефатального Q-ИМ}) = -0,132 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}$ . На рисунке 3.6.4 приведены кривые развития Q-ИМ в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ. Кривые развития Q-ИМ «расходятся» с

самого начала наблюдения, к 13 году эти различия становятся достоверными ( $p<0.05$ ).

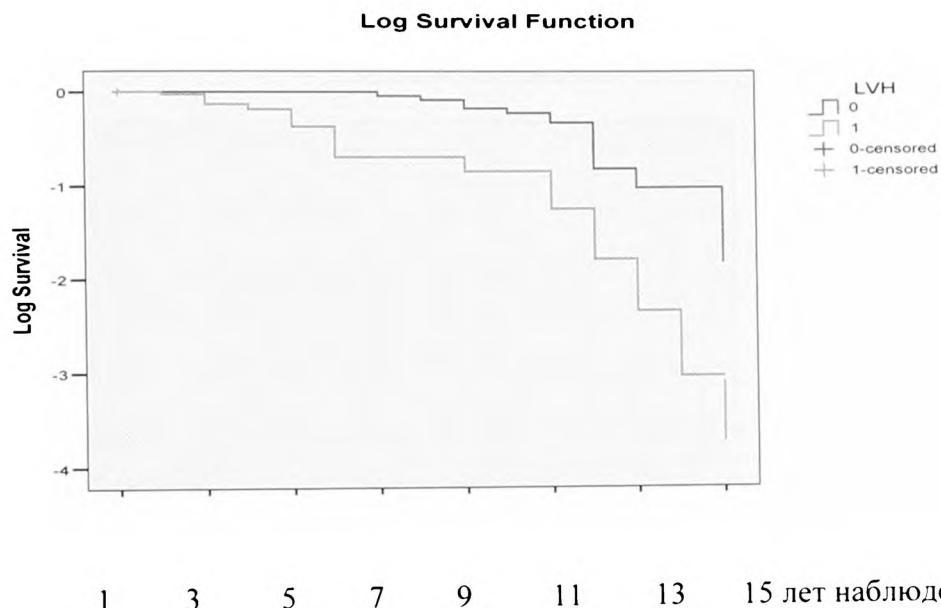


Рисунок 3.6.4. Кривые развития Q-ИМ в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

## ОНМК

Из 36 человек, перенесших за 15 лет наблюдения ОНМК, гипертрофия левого желудочка на первичном ЭхоКГ-исследовании была обнаружена у 24 человек. Частота ОНМК среди пациентов с АГ без ЭхоКГ-признаков ГЛЖ была 11,6 %, что недостоверно выше аналогичного показателя в группе контроля (8,3%). В группе с ГЛЖ частота ОНМК составила 20,9% случаев. ГЛЖ, следовательно, увеличило риск ОНМК в 1,8 раза. Коэффициент корреляции Спирмена между сравниваемыми показателями составил 0,25

(недостоверная положительная связь), что недостаточно для построения уравнения нелинейной регрессии.

На рисунке 3.6.5 приведены кривые развития ОНМК в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ.

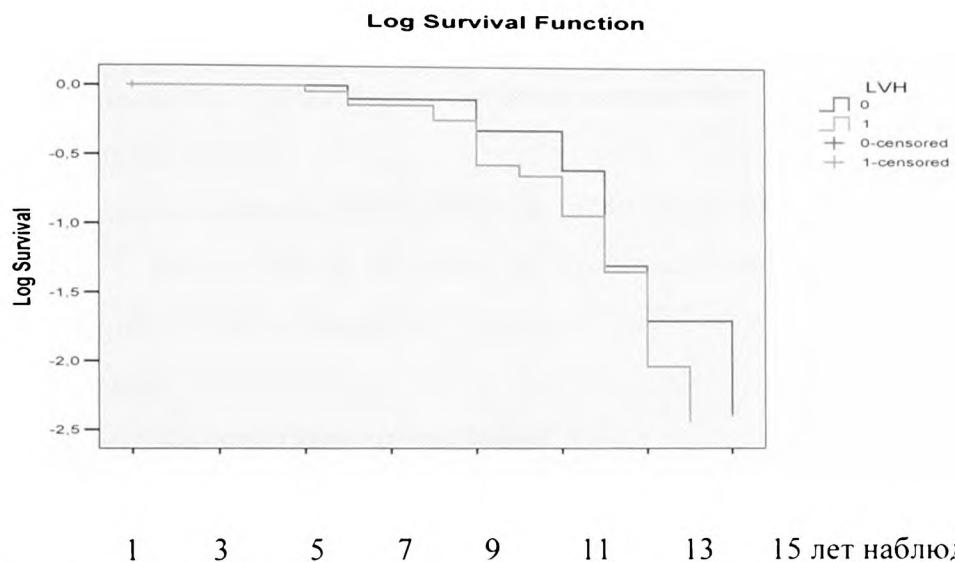


Рисунок 3.6.5. Кривые развития ОНМК в двух группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

При применении метода Каплана-Майера достоверных различий в частоте развития ОНМК при наличии/отсутствии ОНМК выявлено также не было ( $p=0,08$ ) в конце наблюдения.

Таким образом, проанализировав связь ГЛЖ и осложнений АГ при длительном проспективном наблюдении, можно сделать следующие выводы:

1. Гипертрофия левого желудочка повышает относительный риск практически всех осложнений у пациентов с АГ. У пациентов с ГЛЖ 15-летний риск смерти повышен в 2,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых

причин в 2,9 раза, риск фатальных ИМ – в 4,5 раза. Гипертрофия ЛЖ повышает риск нефатального Q - ИМ и ОНМК – в 2 раза.

2. Уравнения линейной регрессии дают возможность прогнозировать риск фатальных осложнений и нефатального Q-ИМ у больного АГ на основании ИММЛЖ:

$$P(\text{вероятность смертельного исхода}) = -0,132 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

$$P(\text{вероятность фатального сердечно-сосудистого осложнения}) = -0,15 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

$$P(\text{вероятность нефатального Q-ИМ}) = -0,132 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

3. Достоверность различий по сравниваемым исходам (фатальные осложнения, Q-ИМ у пациентов с разной ММЛЖ) проявляется к 13 -14 году наблюдения.

### **В. Геометрические типы гипертрофии ЛЖ.**

Типы геометрии левого желудочка определялись на основании соотношения 2ТЗС/КДР (менее 0,45 – эксцентрический, 0,45 и более – концентрический).

Из 207 пациентов, закончивших наблюдение, выявлены следующие модели геометрии ЛЖ:

- неизмененный – 80 человек;
- концентрическое ремоделирование (ГЛЖ нет,  $2\text{TZC}/\text{KDR} \geq 0,45$ ) – 22 человека;
- концентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ,  $2\text{TZC}/\text{KDR} \geq 0,45$ ) – 66 человек;
- эксцентрический тип ГЛЖ (есть критерии ГЛЖ,  $2\text{TZC}/\text{KDR} < 0,45$ ) – 45 человек.

Таким образом, из 105 пациентов с ГЛЖ у 66 человек выявлен концентрический, а у 45 – эксцентрический тип геометрии ЛЖ.

В таблице 3.6.2 приведены данные о частоте различных осложнений у пациентов с разными типами ГЛЖ.

Таблица 3.6.2.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с АГ и разной геометрической моделью ГЛЖ.

Осложнения	КГЛЖ (66 чел.)	ЭГЛЖ (45 чел)	ОР	ДИ	$\chi^2$	P
Общая смертность	10(15%)	6(13%)	1.0	0,4-2,9	0.07	>0,05
Смертность от ССЗ	8(12%)	4(8%)	1.3	0,4-4,2	0.28	>0,05
Фатальные ИМ	6(9%)	2(4%)	2.0	0,4-9,6	0.86	>0,05
Нефатальные ОКС	27(41%)	14(30%)	0.8	0,3-1,8	0.35	>0,05
Нефатальные Q – ИМ	18(27%)	6(13%)	2.0	0,8-4,7	3.0	>0,05
Нефатальные ОНМК	16(24%)	6(13%)	1.8	0,6-3,4	2.0	>0,05
Объединенная конечная точка	43(65%)	27(60%)	1.1	0,5-12,3	0.30	>0,05

Из приведенной таблицы видно, что сердечно-сосудистые осложнения обусловлены в основном гипертрофией левого желудочка, а не ее геометрическим вариантом, по крайней мере, общепринятым. Концентрический тип геометрии ЛЖ в 1,8-2 раза повышал риск развития Q-ИМ и ОНМК, но статистически незначимо.

Существующие общепринятые критерии типов ремоделирования ЛЖ основаны на выделении концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ и концентрического ремоделирования без ГЛЖ. Эта стандартная схема была несколько модифицирована нами по нескольким соображениям: во-первых, по данным как литературы, так и собственным, в качестве отдельного типа ГЛЖ есть смысл рассматривать смешанный, во-вторых, в нашей группе с достаточно высокой частотой регистрировался асимметричный тип ГЛЖ с увеличением коэффициента асимметрии

ТМЖП/ТЗС выше 1.3. Среди остальных пациентов с ГЛЖ было рассчитано соотношение объем - масса левого желудочка (КДО/ММЛЖ). При выработке критериев различных геометрических моделей руководствовались соотношением КДО/ММЛЖ в группе контроля. У 90% группы контроля этот показатель был в пределах 0.5-0.77 (нормальная геометрия), что позволило нам выделить три группы пациентов: показатель выше 0.77 расценивался как эксцентрический тип ГЛЖ (ЭГЛЖ), при уменьшении КДО/ММЛЖ меньше 0.5 - как концентрический тип (КГЛЖ), промежуточный вариант расценивался как смешанный тип (СГЛЖ). Пациенты с меньшим ИММЛЖ составили группу "без ГЛЖ" (БГЛЖ). Группу АГЛЖ составили 29 чел. (14%), группу КГЛЖ - 34 чел. (16%), группу СГЛЖ - 16 чел. (8%), группу ЭГЛЖ - 26 чел. (13%), группу БГЛЖ - 103 чел. (49%). На диаграмме (рисунок 3.6.6) представлена структура геометрических типов ГЛЖ у изучаемых пациентов.

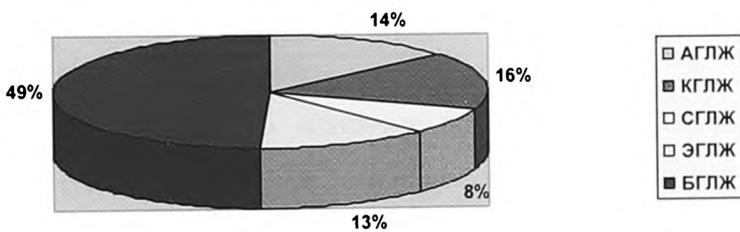


Рисунок 5.6. Частота различных геометрических типов ремоделирования ЛЖ у больных АГ.

Наиболее часто регистрировался типичный концентрический тип ГЛЖ, реже – эксцентрический и асимметричный. Смешанный тип встречался редко.

## ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

На рисунке 3.6.7 приведена частота общей смерти по результатам 15-летнего проспективного наблюдения за пациентами с АГ и разными типами геометрии ЛЖ.

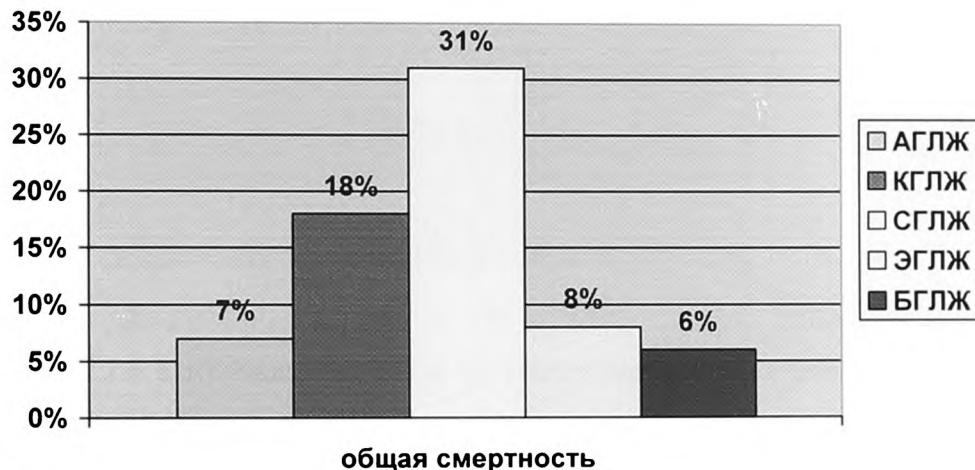


Рисунок 3.6.7. Частота общей смертности у пациентов с разными геометрическими типами ГЛЖ.

Из рисунка видно, что для наиболее редкого – смешанного – типа ГЛЖ характерна наиболее высокая смертность (более 30%) по сравнению с другими группами больных. Частота фатальных исходов у пациентов с ЭГЛЖ и АГЛЖ практически совпадала с БЛЖ, возрастила в 3 раза при КГЛЖ и в 5 раз при СГЛЖ. На рисунке 3.6.8 приведены кривые дожития в изучаемых группах по показателю общей смертности.

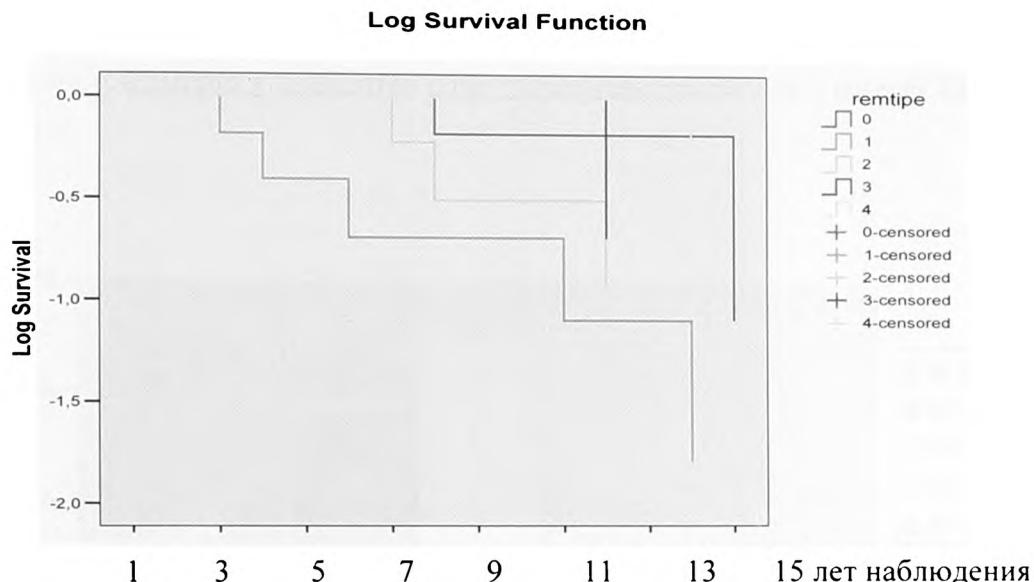


Рисунок 3.6.8. Кривые дожития в группах с разной геометрией ЛЖ.

0-без ремоделирования

1-концентрический тип

2-смешанный тип

3-эксцентрический тип

4-асимметричный тип

Частота смертельных исходов у пациентов с КГЛЖ достоверно возрастает уже к 7 году наблюдения, с СГЛЖ начинает возрастать к одиннадцатому году наблюдения и становится преобладающей к концу наблюдения. Фатальные события в АГЛЖ и ЭКЛЖ проявляются к 12-14 годам.

## **СМЕРТНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

На рисунке 3.6.9 приведена частота фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с разными геометрическими типами ГЛЖ. Из рисунка видно, что смертность от сердечно-сосудистых осложнений у

пациентов с АГЛЖ и ЭГЛЖ практически не отличалась от больных с неизмененной ММЛЖ. ГЛЖ реализуется как фактор риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с гипертрофией стенок ЛЖ в рамках КГЛЖ и СГЛЖ.

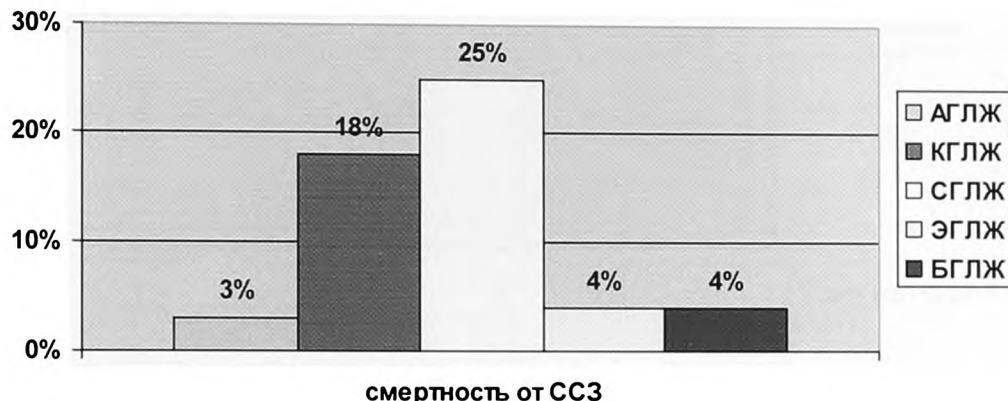
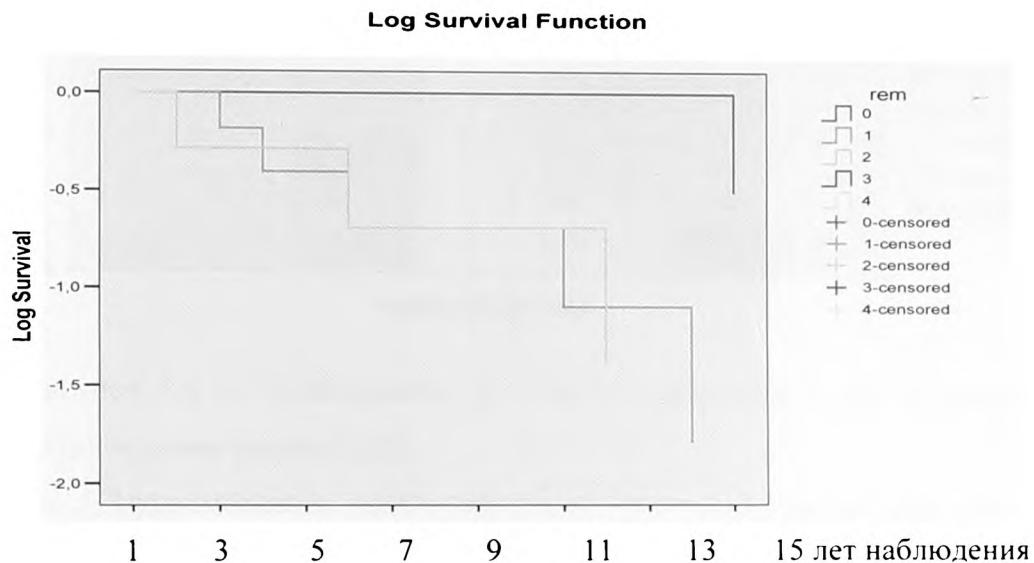


Рисунок 3.6.9. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с разными типами геометрии ЛЖ.

На рисунке 3.6.10 приведены кривые Каплана-Майера по сердечно-сосудистой смертности у пациентов с разным типом геометрии ЛЖ.

Уже в самом начале наблюдения (к 5 году) отмечается две кривые – БГЛЖ, АГЛЖ и ЭГЛЖ, практически совпадающие, и СГЛЖ и КГЛЖ, демонстрирующие более высокую сердечно-сосудистую летальность. К 12 году различия между этими объединенными группами становятся достоверными ( $p=0,005$ ). Таким образом, смешанный тип гипертрофии левого желудочка, несмотря на сохраненную геометрию в рамках «нормальной», по частоте фатальных сердечно-сосудистых осложнений соответствует концентрическому типу ГДЖ, а при сопоставимой массе миокарда левого желудочка даже его превосходит.



0-без ремоделирования

1-концентрический тип

2-смешанный тип

3-эксцентрический тип

4-асимметричный тип

Рисунок 3.6.10. Кривые сердечно-сосудистой смертности в группах с разной геометрией ЛЖ.

### **НЕФАТАЛЬНЫЕ Q-ИМ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ГЕОМЕТРИИ ЛЖ.**

Частота нефатальных Q-ИМ у пациентов с разными геометрическими типами ГЛЖ представлена на рисунке 3.6.11.

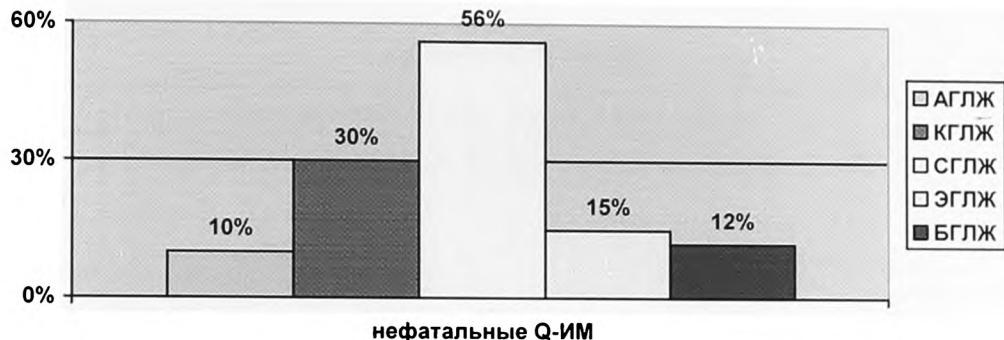
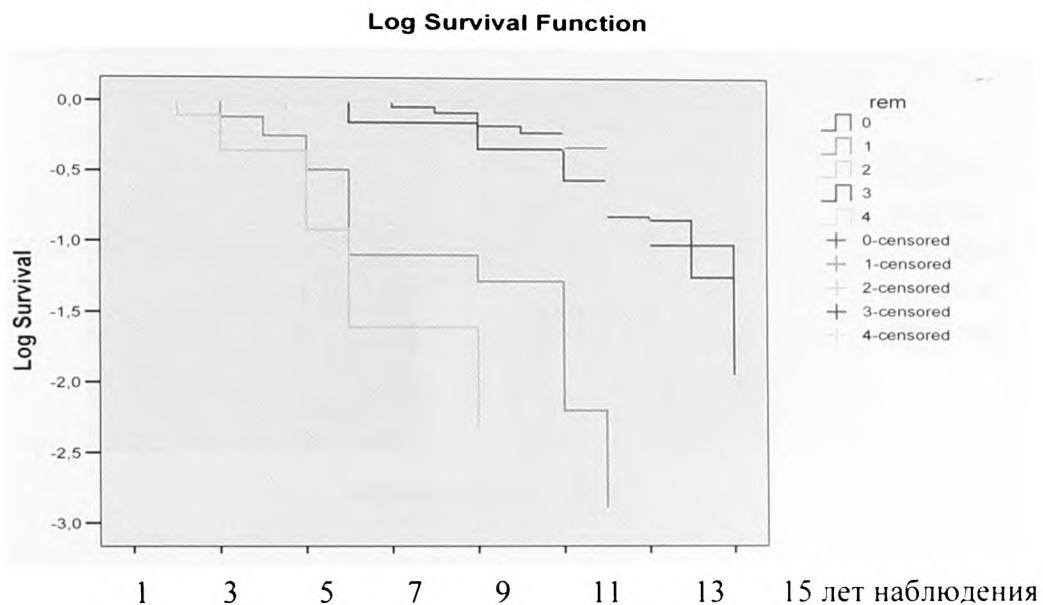


Рисунок 3.6.11. Нефатальные Q – ИМ у пациентов с АГ и разными геометрическими типами ГЛЖ.

Закономерность, наблюдаемая нами при исследовании нефатальных осложнений, проявляется и при изучении нефатальных. Частота Q-ИМ практически совпадала у больных с АГЛЖ и ЭГЛЖ и соответствовала пациентам с неизмененной ММЛЖ. У пациентов с КГЛЖ и СГЛЖ этот показатель увеличивался в два-три раза. На рисунке 3.6.12 приведены кривые Каплана-Майера, показывающие развитие Q-ИМ при различных типах геометрии ЛЖ.

Кривые Q-ИМ у пациентов с АГЛЖ, ЭГЛЖ и БГЛЖ практически совпадают. При СГЛЖ еще в самом начале наблюдения кривая идет вниз, достигая достоверных различий к 6 году наблюдения ( $p=0,04$ ). При КГЛЖ вид кривой более пологий и достоверное увеличение количества Q-ИМ приходится на 11 год наблюдения ( $p=0,02$ ).



0-без ремоделирования

1-концентрический тип

2-смешанный тип

3-эксцентрический тип

4-асимметричный тип

Рис.3.6.12. Кривые развития Q-ИМ у пациентов с АГ и разным типом геометрии ЛЖ.

## **НЕФАТАЛЬНЫЕ ОНМК У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ГЕОМЕТРИИ ЛЖ.**

На рис.3.6.13 приведена частота ОНМК при разных типах геометрии ЛЖ.

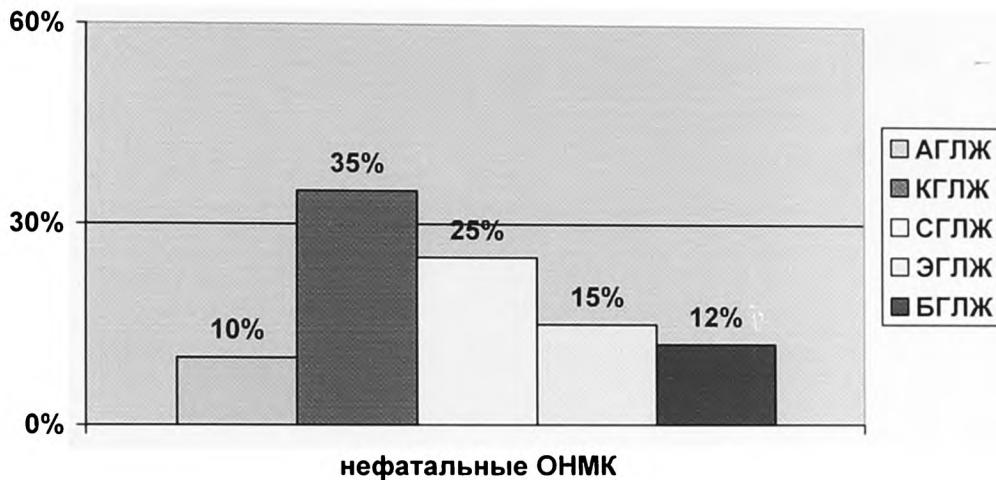


Рисунок 3.6.13. ОНМК при разных типах ремоделирования ЛЖ.

Частота ОНМК практически не менялась у пациентов с БГЛЖ (12%), АГЛЖ (10%) и ЭГЛЖ (15%), несколько увеличивалась при СГЛЖ (25%) и была максимальной (35%) при КГЛЖ. Это, пожалуй, единственное осложнение, частота которого выше при КГЛЖ, чем при СГЛЖ. В случае ОНМК очевидно, большее значение имеет абсолютная толщина стенки ЛЖ, а не масса ЛЖ, которая у пациентов с СГЛЖ выше, чем при КГЛЖ. На рисунке 3.6.14 приведены кривые, показывающие развитие ОНМК при различных типах геометрии ЛЖ, однако, из-за малого количества исходов, статистика Каплана-Майера не дала достоверных результатов.

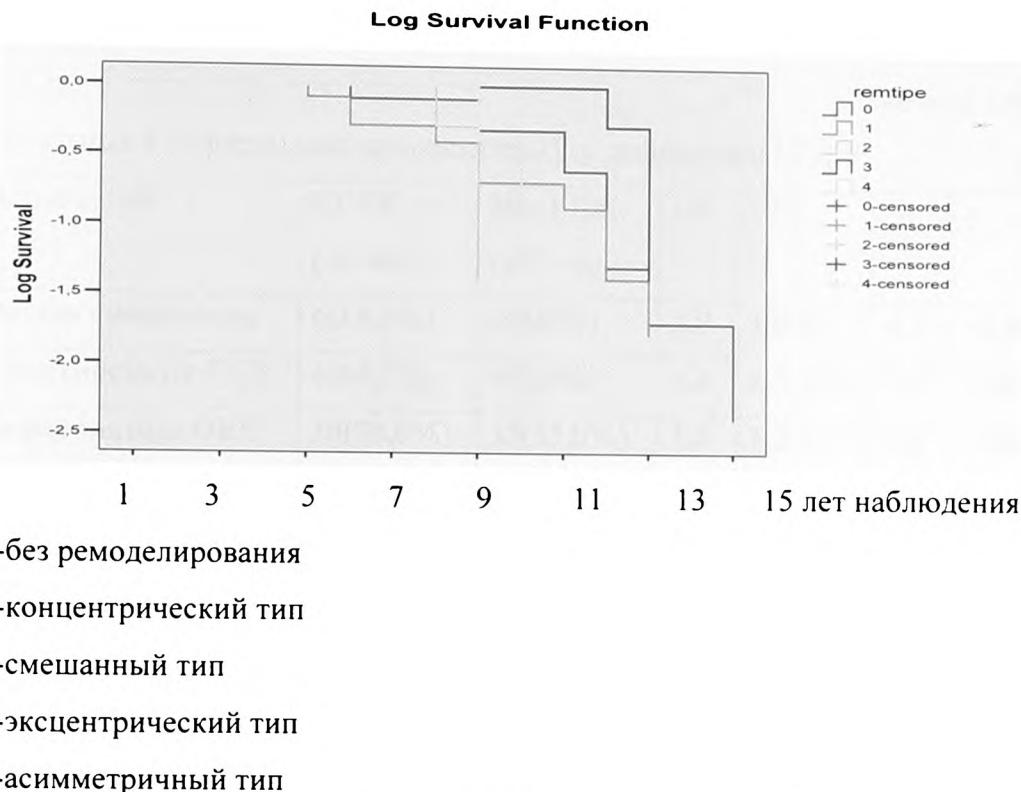


Рис.3.6.14. Кривые развития ОНМК у пациентов с АГ и разным типом геометрии ЛЖ.

Таким образом, группа пациентов с ГЛЖ достаточно разнородна. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с асимметричным и эксцентрическим типами геометрии ЛЖ практически не отличалась от пациентов с «нормальной» ММЛЖ. Эти типы ГЛЖ протекали относительно доброкачественно. У пациентов с концентрическим и смешанным типами ГЛЖ частота неблагополучных исходов возрастила в 2-3 раза. Было логичным рассчитать риск развития осложнений АГ для концентрического и смешанного типов ГЛЖ в сравнении с пациентами без ГЛЖ.

В таблице 3.6.3 приведены данные об исходах у пациентов с концентрическим типом ГЛЖ в сравнении с группой без признаков ГЛЖ.

Таблица 3.6.3.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с КГЛЖ.

Осложнения	КГЛЖ (34 чел.)	Нет ГЛЖ (103 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$	p
<b>Общая смертность</b>	<b>6(18,1%)</b>	<b>6(5,8%)</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0-8,7</b>	<b>4,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Смертность от ССЗ</b>	<b>6(18,1%)</b>	<b>4(3,9%)</b>	<b>4,6</b>	<b>1,3-15,1</b>	<b>7,0</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Нефатальные ОКС</b>	<b>20(58,0%)</b>	<b>33(32,0%)</b>	<b>1,8</b>	<b>1,2-2,7</b>	<b>7,5</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Нефатальные ОНМК</b>	<b>12(35,2%)</b>	<b>12(11,6%)</b>	<b>2,9</b>	<b>1,5-6,1</b>	<b>9,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Общая конечная точка</b>	<b>24(70,3%)</b>	<b>37(34,1%)</b>	<b>1,9</b>	<b>1,4-2,7</b>	<b>9,9</b>	<b>&lt;0,01</b>

На рисунке 3.6.15 данные о частоте риске осложнений, связанных с КГЛЖ, представлены наглядно. Наличие концентрического типа ГЛЖ с высокой степенью достоверности повышает риск общей смертности и нефатального ИМ почти в два раза, нарушений мозгового кровообращения в 3 раза, риска сердечно-сосудистой смертности в 4,6 раз. Общий риск осложнений у пациентов с КГЛЖ по сравнению с неизмененной ММЛЖ возрастает в 2 раза.

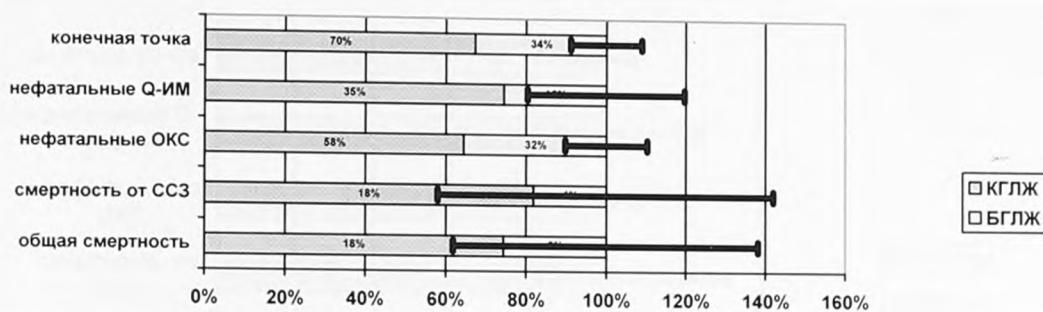


Рисунок 3.6.15. КГЛЖ и риск осложнений АГ.

В таблице 3.6.4 приведены данные об исходах у пациентов со смешанным типом ГЛЖ в сравнении с группой без признаков ГЛЖ.

Таблица 3.6.4.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с СГЛЖ.

Осложнения	СГЛЖ (16 чел.)	Нет ГЛЖ (103 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$	p
<b>Общая смертность</b>	<b>5(31,3%)</b>	<b>6(5,8%)</b>	<b>4,2</b>	<b>1,3-13,5</b>	<b>9,5</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Смертность от ССЗ</b>	<b>4(25,0%)</b>	<b>4(3,9%)</b>	<b>6,4</b>	<b>1,7-23,1</b>	<b>8,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Нефатальные ОКС</b>	<b>13(81,2%)</b>	<b>33(32,0%)</b>	<b>2,5</b>	<b>1,7-3,6</b>	<b>9,4</b>	<b>&lt;0,01</b>
Нефатальные ОНМК	4(25,0%)	12(11,6%)	2,1	0,7-5,8	2,5	>0,05
<b>Общая конечная точка</b>	<b>14(90,3%)</b>	<b>37(34,1%)</b>	<b>2,4</b>	<b>1,7-3,3</b>	<b>9,1</b>	<b>&lt;0,01</b>

На рисунке 3.6.16 данные о частоте риске осложнений, связанных с СГЛЖ, представлены наглядно.

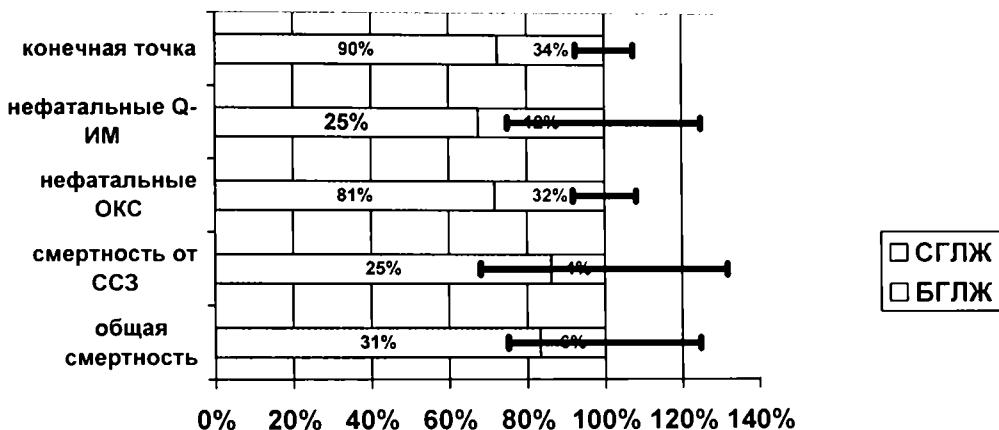


Рисунок 3.6.16. СГЛЖ и риск осложнений АГ.

Смешанный тип ГЛЖ более чем в 5 раз повышает риск развития фатальных осложнений, в 2.5 раза – частоту нефатальных ИМ. Общий риск осложнений у пациентов с СГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ возрастает почти в 3 раза (ОР 2,8,  $p < 0.001$ ). При анализе кривых дожития видно, что пациенты с концентрическим и смешанным типами ремоделирования отличаются высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин и частотой развития ИМ. Кривые общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ у пациентов без гипертрофии ЛЖ, с асимметричным и эксцентрическим типами геометрии ЛЖ были практически идентичными.

Таким образом, утолщение стенок левого желудочка в рамках концентрического и смешанного геометрических типов является предиктором "сосудистых" осложнений и может быть расценено как суррогатный маркер осложненного течения АГ. Если повышение риска инфарктов миокарда можно объяснить феноменом коронарного обкрадывания, то повышение риска инсульта у пациентов с ГЛЖ

позволяет предположить общность процессов ремоделирования сердца и сосудов.

### **С. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов без ГЛЖ.**

Задачей следующего фрагмента явилось выявление ЭхоКГ-предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ без признаков ГЛЖ. В качестве «претендентов» на роль таких предикторов были взяты отдельные параметры ЭхоКГ, геометрический концентрический тип ремоделирования ЛЖ и диастолическая дисфункция ЛЖ по данным нагрузочных проб. В таблице 3.6.5 приведена частота осложнений АГ у пациентов без ГЛЖ по сравнению с группой контроля.

Таблица 3.6.5.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с нормальной ММЛЖ по сравнению с группой контроля.

Осложнения	Отсутствие ГЛЖ (102 чел.)	Группа Контроля (60 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$
Общая смертность	6(6%)	4(6,6%)	0,9	0,2-3,0	0,04
Смертность от ССЗ	4(4%)	3(5%)	0,8	0,2-3,3	0,1
Фатальные ИМ	2(2%)	2(3,3%)	0,6	0,1-4,0	0,3
<b>Нефатальные ОКС</b>	<b>33(32%)</b>	<b>7(11,6%)</b>	<b>3,0</b>	<b>1,1-8,5</b>	<b>5,6*</b>
Нефатальные Q – ИМ	12(12%)	3(5,0%)	2,4	0,7-8,0	2,1
Нефатальные ОНМК	12(11%)	5(8%)	1,4	0,5-3,8	0,5
Общая конечная точка	35(34%)	16(26%)	1,3	0,8-2,1	1,0

\* - p<0,01

В целом частота осложнений у пациентов без ГЛЖ мало отличается от аналогичных показателей в группе контроля. У пациентов без ГЛЖ увеличен риск развития нефатального ОКС (в 3 раза, p<0,05) и Q-ИМ (в

2,4 раза по сравнению с группой контроля,  $p>0.05$ ). Таким образом, у пациентов с АГ без признаков ГЛЖ относительно благоприятное течение заболевания, однако сохраняется, по сравнению с группой контроля, повышенный риск острого коронарного синдрома (достоверно) и Q-ИМ (на уровне тенденции).

У 22 пациентов из изучаемой группы выявлялись критерии концентрического ремоделирования ЛЖ в виде увеличения  $2T3C/KDR>0,45$ . В таблице 3.6.6 приведена частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неизмененной ММЛЖ у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ (КР) и с неизмененной геометрией (НГ) ЛЖ.

Таблица 3.6.6.

Геометрия ЛЖ и осложнения АГ у пациентов с нормальной ММЛЖ.

Осложнения	КР(22 чел.)	НГ (80 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$
Общая смертность	1(5%)	5(6%)	0,7	0,1-5,9	0,1
Смертность от ССЗ	1(5%)	3(4%)	1,2	0,1-11,1	0,1
Фатальные ИМ	1(5%)	1(1%)	3,6	0,2-55,8	0,9
Нефатальные ОКС	4(18%)	17(21%)	0,9	0,3-2,3	0,1
Нефатальные Q – ИМ	2(9%)	10(13%)	1,4	0,5-4,1	0,2
Нефатальные ОНМК	3(14%)	9(11%)	1,2	0,4-4,1	0,1
Общая конечная точка	6(27%)	29(36%)	0,7	0,3-1,6	0,6

Достоверных различий в частоте исходов АГ в сравниваемых группах получено не было.

При распределении по типам диастолической дисфункции на основании трансмитрального потока использовались следующие

соображения: у наших пациентов не было рестриктивного, наиболее тяжелого типа диастолической дисфункции, так как у них не было сердечной недостаточности, уменьшения ВИР и DT. О нарушении диастолической функции свидетельствовало наличие хотя бы одного показателя:  $V2/V1 > 1$  (0.5 у лиц старше 50 лет),  $ВИР > 0.12$  (следует заметить, что он совпадал с первым критерием в 100% случаях и не имел самостоятельного значения, по крайней мере, в изучаемой когорте),  $DT > 0.24$ . Нормативные значения  $V2/V1$ , ВИР и DT приняты на основании анализа 175 ЭхоКГ у практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста и практически совпадали с общепринятыми значениями. При наличии «нормальных» показателей ТМК для диагностики «псевдонормального» кровотока проводилась проба с ручной изометрической нагрузкой. Норматив реакции трансмитрального кровотока для пробы с ИН рассчитан по среднему  $+/- 2 \sigma$  в группе контроля. Показатели снижения диастолического резерва для пробы с изометрической нагрузкой:

- уменьшение соотношения  $V2/V1$  более чем на 30 %;
- уменьшение DT на 50% и меньше на третьей минуте нагрузки.

Из 207 пациентов, закончивших 15-летний период наблюдения, нарушение диастолической функции по данным допплерЭхоКГ выявлено у 134 пациентов.

Учитывая практически 100% распространенность нарушений релаксации у пациентов с ГЛЖ, сравнивалась частота осложненного течения АГ в зависимости от состояния ДДФЛЖ при отсутствии ЭхоКГ признаков ГЛЖ. В таблице 3.6.7 приведены данные о частоте осложнений в двух группах больных АГ без ГЛЖ – с ДДФЛЖ (28 человек) без ГЛЖ (74 чел.).

Достоверно при наличии ДДФЛЖ увеличивался 15 – летний риск развития нефатальных ОНМК (ОР нефатальных ОНМК 5,0;  $p<0.001$ ).

Таблица 3.6.7.

Фатальные и нефатальные осложнения АГ у пациентов с АГ и разным состоянием диастолической функции.

Осложнения	ДДФЛЖ (28 чел.)	Без ДДФЛЖ (74 чел.)	ОР	ДИ	$\chi^2$
Общая смертность	1 (4%)	5(7%)	0,5	0,1-4,3	2,1
Смертность от ССЗ	1 (4%)	3(4%)	0,9	0,1-8,1	1,3
Фатальные ИМ	1 (4%)	1(1%)	2,6	0,1-40,1	0,2
Нефатальные ОКС	7(26%)	14(20%)	1,3	0,6-2,9	0,0
Нефатальные Q – ИМ	4(15%)	8(11%)	1,3	0,4-4,0	0,6
<b>Нефатальные ОНМК</b>	<b>7(26%)</b>	<b>4(5%)</b>	<b>4,6</b>	<b>1,4-14,6</b>	<b>6,0*</b>
Общая конечная точка	11(40%)	24(35%)	1,1	0,6-2,1	0,0

\* -  $p<0.01$

В целом характер течения АГ у пациентов без ГЛЖ достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ является предиктором ОНМК (ОР 4,6).

Таким образом:

Частота смертельных исходов у пациентов с КГЛЖ достоверно возрастает уже к 7 году наблюдения, с СГЛЖ начинает возрастать к 11 году и становится преобладающей к концу наблюдения.

Уже в самом начале наблюдения (к 5 году) отмечается две кривые – БГЛЖ, АГЛЖ и ЭГЛЖ, практически совпадающие, и СГЛЖ и КГЛЖ, демонстрирующие более высокую сердечно-сосудистую летальность. К 12 году различия между этими объединенными группами становятся достоверными ( $p=0,005$ ).

Кривые Q-ИМ у пациентов с АГЛЖ, ЭГЛЖ и БГЛЖ практически совпадают. При СГЛЖ еще в самом начале наблюдения кривая идет вниз, достигая достоверных различий к 6 году наблюдения ( $p=0,04$ ). При КГЛЖ вид кривой более пологий и достоверное увеличение количества Q-ИМ приходится на 11 год наблюдения ( $p=0,02$ ).

Частота ОНМК практически не менялась у пациентов с БГЛЖ (12%), АГЛЖ (10%) и ЭГЛЖ (15%), несколько увеличивалась при СГЛЖ (25%) и была максимальной (35%) при КГЛЖ. Это, пожалуй, единственное осложнение, частота которого выше при КГЛЖ, чем при СГЛЖ.

Наличие концентрического типа ГЛЖ с высокой степенью достоверности повышает риск общей смертности и нефатального ИМ почти в два раза, нарушений мозгового кровообращения в 3 раза, риск сердечно-сосудистой смертности в 4.6 раз. Общий риск осложнений у пациентов с КГЛЖ по сравнению с неизмененной ММЛЖ возрастает в 2 раза. Частота смертельных исходов достоверно возрастает к 7 году наблюдения, фатальных сердечно-сосудистых осложнений и Q -ИМ- к 11 году наблюдения,

Смешанный тип ГЛЖ более чем в 5 раз повышает риск развития фатальных осложнений, в 2.5 раза – частоту нефатальных ИМ. Общий риск осложнений у пациентов с СГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ возрастает почти в 3 раза (ОР 2,8,  $p<0.001$ ).

Характер течения АГ у пациентов без ГЛЖ достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ является предиктором ОНМК. Наличие ДДФЛЖ увеличивает 15 – летний риск развития нефатальных ОНМК в 4,5 раза ( $p<0.001$ ).

### **3.7. Возможности индивидуального прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ 1-2 степени по результатам 15-летнего проспективного наблюдения**

Задача следующего фрагмента работы – путем многофакторного анализа выявить значимые предиктора осложненного течения АГ с получением математической модели каждого изучаемого осложнения.

#### **A. Общая смертность у больных АГ.**

Для определения вклада изучаемых параметров в общую смертность группу пациентов с АГ разделили на две подгруппы: умершие (21 человек) и продолжающие жить (186 человек). Структура причин смерти приведена на рис.3.7.1.

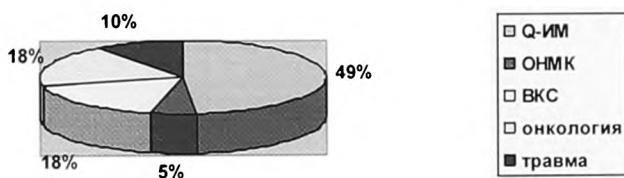


Рис.3.7.1. Причины смерти у больных АГ в наблюданной группе.

В таблице 3.7.1 сравниваются изучаемые факторы риска и параметры эхокардиограммы в двух группах пациентов с АГ. Группа умерших пациентов достоверно отличалась от группы живущих по ряду показателей. Во-первых, отреагировали некоторые «классические» факторы риска, в частности, мужской пол, возраст и уровень общего холестерина. Во-вторых, в

группе умерших пациентов достоверно выше были показатели гипертрофии левого желудочка, в частности, ТЗС, ММЛЖ, ИММЛЖ (вне зависимости от формулы вычисления). Гипертрофия левого желудочка развивалась преимущественно по гипертрофическому типу. Таким образом, можно связать общую смертность с наличием ГЛЖ. Относительный риск общей смертности при наличии ГЛЖ составил 3.2 ( $\chi^2 = 5.2$ ,  $p<0.01$ ), что позволяет нам считать ГЛЖ предиктором смертности у пациента с АГ независимо от причин смерти.

Таблица 3.7.1.

Общая смертность у больных АГ. Факторы риска, параметры ЭхоКГ.

ФР, параметры ЭхоКГ	Умершие (21 чел.)	Выжившие (186 чел.)	P	$\chi^2$
<b>Пол (мужской)</b>	<b>15 чел. (71%)</b>	<b>75 чел.(42%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>15.2</b>
<b>Возраст, лет</b>	<b>53.5±13.6</b>	<b>50.9±4.7</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>Наследственность</b>	<b>12 чел.(53%)</b>	<b>55 чел. (34%)</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>0.02</b>
<b>Курение у мужчин</b>	<b>11 чел. (72%)</b>	<b>55 чел. (34%)</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>2,8</b>
<b>ОХ, моль/л</b>	<b>5.87±1.01</b>	<b>5.23±0.81</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>САД, мм рт.ст.</b>	<b>161.6±21.4</b>	<b>154.1±16.9</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ДАД, мм рт.ст</b>	<b>92.8±10.4</b>	<b>92.2±11.0</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ЛП, см</b>	<b>3.82±0.47</b>	<b>3.69±0.55</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.22±0.31</b>	<b>1.09±0.26</b>	<b>&lt;0.05</b>	
<b>КДР, см</b>	<b>5.11±0.59</b>	<b>4.92±0.39</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>КСР, см</b>	<b>2.92±0.53</b>	<b>3.00±0.55</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.2±0.33</b>	<b>0.98±0.2</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ФВ, %</b>	<b>71.4±11.4</b>	<b>68.06±10.7</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>300.1±103.6</b>	<b>225.8±82.0</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ИММЛЖ1, г/м<sup>2</sup></b>	<b>162.0±57.12</b>	<b>121.2±41.2</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>171.1±59.9</b>	<b>132.9±45.5</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>V2/V1</b>	<b>1.07±0.39</b>	<b>1.07±0.36</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ДДФЛЖ</b>	<b>15 чел. (70%)</b>	<b>155 чел. (72%)</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>1,7</b>
<b>2ТЗС/КДР</b>	<b>0.48±0.13</b>	<b>0.42±0.11</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.46±0.17</b>	<b>0.55±0.17</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ТМЖП/ТЗС</b>	<b>1.06±0.33</b>	<b>1.13±0.27</b>	<b>&gt;0.05</b>	

Путем многофакторного анализа (Classification Tree) выделено три независимых фактора риска общей смертности: общий холестерин выше 5,8 ммоль/л, ТЗС выше 1,1 мм и мужской пол.

Путем логистической регрессии выявлено два независимых фактора риска общей смертности: толщина задней стенки левого желудочка и мужской пол. Вероятность развития фатальных осложнений через 15 лет у больного с АГ выглядит следующим образом:

$$e^{-6.6+3.4\text{TZC}+0.64*(\text{мужской пол})}/1+e^{-6.6+3.4\text{TZC}+0.64*(\text{мужской пол})}$$

Предсказательная ценность этой формулы около 85%. Так, 15-летняя вероятность смерти у мужчины с ТЗС 1.2 см составляет 30%, у женщины с той же ТЗС 16%. При ТЗС 1.4 см у мужчин вероятность возрастает до 60%, у женщин до 30 %. При ТЗС 0.9 см вероятность смерти через 15 лет составляет 10% у мужчин и 6 % у женщин. На рисунке 3.7.2 мы приводим показатели вероятности фатального исхода в зависимости от ТЗС у мужчин и женщин.

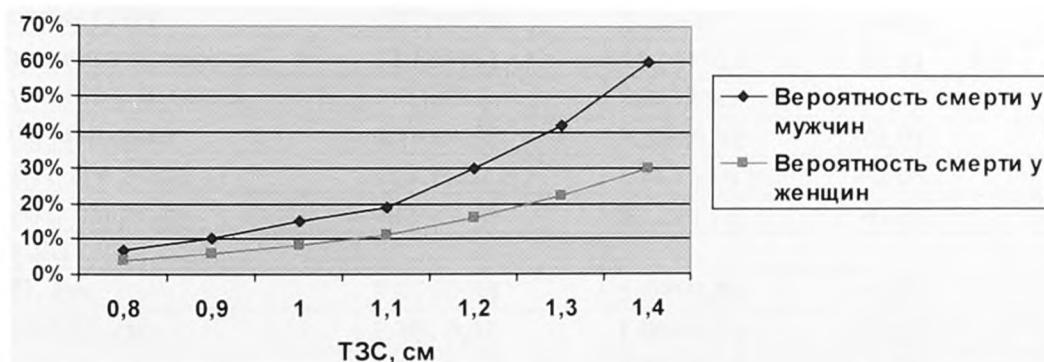


Рис.3.7.2. Вероятность фатального исхода у больных АГ по данным 15-летнего проспективного наблюдения.

Вероятность смерти у мужчин практически в 2 раза выше чем у женщин при сопоставимой ТЗС имеет экспоненциальную зависимость при ТЗС выше 1.1 см.

### **В. Сердечно-сосудистая смертность у больных АГ.**

Группа умерших от сердечно-сосудистых причин состоит из 16 пациентов (11 случаев – Q-ИМ, 1-геморрагический инсульт, 4 – умерли внезапно). По последним случаям проводилась судебно-медицинская экспертиза. По 4 случаям с Q-ИМ нет данных патолого-анатомического исследования, однако данные истории болезни и ЭКГ не дают возможности сомневаться в диагнозе. В таблице 3.7.2 приведены ФР и показатели ЭхоКГ в двух сравниваемых группах – умерших от ССЗ и выживших.

Таблица 3.7.2.

Смертность от ССЗ у больных АГ. ФР, показатели ЭхоКГ.

ФР и параметры ЭхоКГ	Умершие (16 чел.)	Выжившие (187 чел.)	P	$\chi^2$
<b>Пол</b>	<b>12 (80%)</b>	<b>76 (41%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>10.5</b>
<b>Возраст, лет</b>	<b>53.7±4.14</b>	<b>51.0±4.7</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>Наследственность</b>	<b>12 (80%)</b>	<b>51 (41%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>8.1</b>
Курение у мужчин	11 (64%)	55 (32%)	>0.05	0.11
<b>ОХ, ммоль/л</b>	<b>6.19±0.55</b>	<b>5.23±0.81</b>	<b>&lt;0.01</b>	
САД, мм рт.ст.	163.7±22.3	154.1±16.9	>0.05	
ДАД, мм рт.ст	92.9±9.75	92.2±11.0	>0.05	
ЭхоКГ				
<b>ЛП, см</b>	<b>3.97±0.34</b>	<b>3.69±0.55</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.30±0.31</b>	<b>1.09±0.26</b>	<b>&lt;0.01</b>	
КДР, см	5.07±0.67	4.92±0.39	>0.05	
КСР, см	2.88±0.61	3.00±0.55	>0.05	
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.28±0.35</b>	<b>0.98±0.2</b>	<b>&lt;0.01</b>	
ФВ, %	71.5±12.8	68.06±10.7	>0.05	

Таблица 3.7.2. (продолжение)

ФР и параметры ЭхоКГ	Умершие (16 чел.)	Выжившие (187 чел.)	P	$\chi^2$
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>326.8±109.9</b>	<b>225.8±82.1</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ1, г/м<sup>2</sup></b>	<b>172.0±62.9</b>	<b>121.27±41.2</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>190.1±64.2</b>	<b>132.0±45.5</b>	<b>&lt;0.01</b>	
V2/V1	1.12±0.44	1.07±0.36	>0.05	
ДДФЛЖ	12 чел. (75%)	152 чел. (71 %)	>0.05	0.93
<b>2ТЗС/КДР</b>	<b>0.51±0.13</b>	<b>0.42±0.11</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.41±0.16</b>	<b>0.55±0.17</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ТМЖП/ТЗС</b>	<b>1.08±0.38</b>	<b>1.13±0.27</b>	<b>&gt;0.05</b>	

В группе пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин, более наглядно демонстрируется роль «классических» ФР. Однако, наряду с ФР, в механизме сердечно-сосудистой смертности имеет значение предшествующее состояние левого желудочка. На рисунке 3.7.3 приведены показатели ЭхоКГ в двух сравниваемых группах – умерших от ССЗ и выживших.

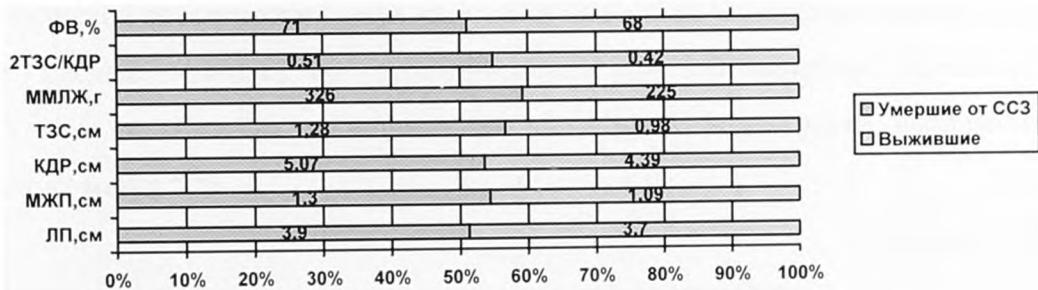


Рис.3.7.3. Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ и разным прогнозом (выжившие и умершие от ССЗ)

Структурные изменения миокарда у умерших пациентов соответствовали геометрической модели концентрической гипертрофии левого желудочка с развитием ГЛЖ (независимо от применяемой формулы

для расчетов), утолщением как задней стенки, так и межжелудочковой перегородки, увеличением левого предсердия. Путем многофакторного анализа (Classification Tree) выделено три независимых фактора риска смертности от сердечно-сосудистых причин: общий холестерин выше 5,8 ммоль/л, мужской пол и ТЗС выше 1,1 см, что практически не отличалось от предыдущего исхода.

Логистический регрессивный анализ показывает, что сердечно-сосудистая летальность обусловлена набором следующих ФР: ТЗС, наследственность, ОХ. Вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений через 15 лет у больного с АГ выглядит следующим образом:

$$e^{-16,2+3,8T3C+1,1*(\text{Насл.})+1,38*OX} / 1 + e^{-16,2+3,8T3C+1,1*(\text{Насл.})+1,38*OX}$$

Формула позволяет строить прогноз с высокой степенью вероятности (96%). В таблице 3.7.3 приведены вычисленные показатели вероятности сердечно-сосудистой летальности у двух категорий пациентов - с наследственностью и без наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Параметры ОХ, не включенные в таблицу, соответствуют вероятности фатального исхода менее 5 %.

Таблица 3.7.3.

## Показатели вероятности сердечно-сосудистой смертности

#### А. Без наследственного сердечно-сосудистого анамнеза

Таблица 3.7.3 (продолжение).

## Б. С наследственным сердечно-сосудистым анамнезом

OX,	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
TЗС 0,8 см											
1 см											
1,2 см											
1,4 см											
1,6 см											



Вероятность менее 5%



Вероятность 5 – 9%



Вероятность 10-14 %



Вероятность 15-19%



Вероятность 20% и выше



К примеру, вероятность фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с наследственным сердечно-сосудистым анамнезом, уровнем ОХ 7,5 ммоль/л и ТЗС 1,2 см выше 20%, однако при снижении ОХ до 5,5 ммоль/л она становится в пределах 10-14%. Проводимая антигипертензивная терапия с уменьшением ТЗС до 1 см снижает вероятность сердечно-сосудистой смерти до 5%.

Предикторами фатального ИМ являлись мужской пол ( $\chi^2$  6.1), возраст старше 50 лет ( $\chi^2$  7.2), повышение ОХ ( $p < 0.01$ ), вертикальная наследственность ( $\chi^2$  5.2), наличие ГЛЖ ( $\chi^2$  7.3), концентрический тип геометрии ЛЖ ( $\chi^2$  5.4). У пациентов с фатальным ИМ уровень САД и ДАД

был достоверно выше, чем в группе сравнения:  $168.3 \pm 19.4$  мм рт.ст.,ср. с  $154.1 \pm 17.1$  мм рт.ст,  $p < 0.01$  и  $99.2 \pm 10.1$  мм рт.ст.,ср. с  $92.3 \pm 12.1$  мм рт.ст.,  $p < 0.01$  соответственно. Таким образом, в развитие фатального ИМ вмешиваются не только ФР и тип ремоделирования ЛЖ, но и гемодинамическая составляющая АГ. По данным многофакторного анализа (Classification Tree) независимым ФР фатального ИМ стала гипертрофия задней стенки ЛЖ свыше 1 см.

Путем логистической регрессии выявлено три независимых предиктора фатального ИМ у пациентов с АГ: ТЗС, наследственность, общий холестерин. Вероятность развития фатальных ИМ через 15 лет у больного с АГ выглядит следующим образом:

$$e^{-14.6+2.7T3C+0.9*(\text{Насл.})+1.05*OX} / 1 + e^{-14.6+2.7T3C+0.9*(\text{Насл.})+1.05*OX}$$

Достоверность прогноза по этой формуле составляет 75%.

В таблице 3.7.4 приведены вычисленные показатели вероятности фатальных ИМ у двух категорий пациентов - с наследственностью и без наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Параметры, не включенные в таблицу, соответствуют вероятности фатального исхода менее 5 %. У пациента с наследственным анамнезом, уровнем ОХ 8,5 ммоль/л и ТЗС 1,4 см вероятность фатального ИМ составляет 75%. Вероятность становится менее 5% при ОХ 6 ммоль/л и ТЗС 1,2 см. Таким образом, вероятность фатального сердечно-сосудистого осложнения, частным случаем которого является Q-инфаркт миокарда, обусловлена взаимодействием трех переменных: некорректируемые факторы риска (наследственность), корректируемые факторы риска (общий холестерин крови), ремоделирование сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка с утолщением стенок).

Таблица 3.7.4

Показатели вероятности фатального ИМ.

**A. Без наследственного сердечно-сосудистого анамнеза**

OX, ммоль/л	6,5	7	7,5	8	8,5	9
TЗС 0,8 см						
1 см						
1,2 см						
1,4 см						
1,6 см						

**B. С наследственным сердечно-сосудистым анамнезом**

OX, ммоль/л	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
TЗС 0,8 см								
1 см								
1,2 см								
1,4 см								
1,6 см								

-  Вероятность менее 5%
-  Вероятность 5 – 9%
-  Вероятность 10-14 %
-  Вероятность 15-19%
-  Вероятность 20% и выше

### **C. Нефатальные ОКС и Q – инфаркты миокарда у больных артериальной гипертензией.**

За время наблюдения в изучаемой группе произошло 85 ОКС, из которых 11 ИМ, квалифицированных по ЭКГ как Q – ИМ, закончились летально. В 7 случаях (среди которых 1 летальный) ОКС был повторным. Таким образом, нефатальный ОКС перенесли 68 пациентов, из которых 6 человек – повторно. В таблице 3.7.5 приведены ФР и показатели ЭхоКГ в двух сравниваемых группах выживших пациентов – перенесших и не перенесших ОКС.

«Традиционные» ФР (мужской пол, возраст, ОХ), являющиеся предикторами фатальных сердечно-сосудистых осложнений, явились в предикторами и нефатального ОКС. Однако для развития нефатального ОКС, в отличие от летальных осложнений, роль вертикальной наследственности уменьшается, а роль курения возрастает. Эхокардиографические изменения, предшествующие развитию ОКС, также соответствуют концентрической ГЛЖ: увеличение ТМЖП, ТЗС, ММЛЖ, ИММЛЖ без реакции КДР (рисунок 3.7.4). Нарушения диастолической функции также соответствовали развитию ИМ. После проведенного многофакторного анализа (Classification Tree) независимым фактором риска нефатального ОКС явилось утолщение задней стенки ЛЖ выше 9 мм. Вероятность развития нефатального ОКС через 15 лет у больного с АГ была рассчитана методом канонического дискриминантного анализа и выглядит следующим образом:

$$e^{-5,1+0,006\text{ММЛЖ}+0,97*(\text{Насл.})+0,64*\text{ОХ}} / 1 + e^{-5,1+0,006\text{ММЛЖ}+0,97*(\text{Насл.})+0,64*\text{ОХ}}$$

При использовании этой формулы процент совпадений составляет 65%, что явно недостаточно для индивидуального прогноза.

Таблица 3.7.5.

ФР, ЭхоКГ-данные и развитие ОКС у больных АГ

ФР и параметры ЭхоКГ	Нефатальный ОКС (68 чел.)	Без развития ОКС (119 чел.)	P	$\chi^2$
<b>Пол (мужской)</b>	<b>42 чел. (74 %)</b>	<b>42 чел.</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>12.1</b>
<b>Возраст, лет</b>	<b>53.7±4.14</b>	<b>51.0±4.7</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>Наследственность</b>	<b>41 чел. (57%)</b>	<b>48 чел. (37%)</b>	<b>&gt;0.05</b>	<b>3.1</b>
<b>Курение</b>	<b>25 чел (68 %)</b>	<b>29 чел.</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>6.1</b>
<b>ОХ, моль/л</b>	<b>5.53±0.82</b>	<b>5.18±0.85</b>	<b>&lt;0.05</b>	
<b>САД, мм рт.ст.</b>	<b>156.3±17.2</b>	<b>154.3±17.1</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ДАД, мм рт.ст</b>	<b>92.2±10.5</b>	<b>92.4±11.1</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ЛП, см</b>	<b>3.78±0.48</b>	<b>3.66±0.56</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.19±0.26</b>	<b>1.06±0.26</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>КДР, см</b>	<b>4.96±0.54</b>	<b>4.94±0.61</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>КСР, см</b>	<b>2.80±0.49</b>	<b>2.95±0.57</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.07±0.25</b>	<b>0.96±0.21</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ФВ, %</b>	<b>66.7±10.2</b>	<b>69.2±11.1</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>260.6±90.9</b>	<b>219.4±82.4</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ1, г/м<sup>2</sup></b>	<b>137.0±45.7</b>	<b>119.8±43.3</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>151.4±49.2</b>	<b>130.4±46.8</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>V2/V1</b>	<b>1.06±0.3</b>	<b>1.08±0.39</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>ДДФЛЖ</b>	<b>56 чел. (85 %)</b>	<b>75 чел.</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>6.3</b>
<b>2ТЗС/КДР</b>	<b>0.46±0.10</b>	<b>0.41±0.11</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.45±0.18</b>	<b>0.57±0.16</b>	<b>&lt;0.01</b>	
<b>ТМЖП/ТЗС</b>	<b>1.14±0.30</b>	<b>1.11±0.26</b>	<b>&gt;0.05</b>	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

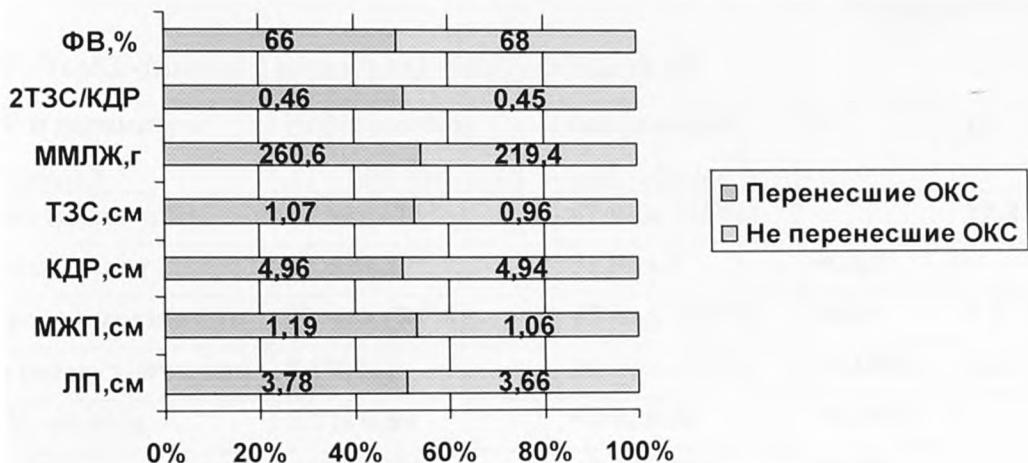


Рисунок 3.7.4. Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ, перенесших ОКС

Однако, следует заметить, что при выделении среди ОКС Q- ИМ результаты статистической обработки менялись. В таблице 3.7.6 приведены ФР и показатели морфофункционального ремоделирования у пациентов с наличием патологического Q на ЭКГ (30 человек) в сравнении с пациентами без перенесенного ИМ. Предикторы Q-ИМ соответствуют предикторам ИМ в целом, описанным в предыдущем фрагменте исследования, однако выраженность их более яркая. Пол, возраст, вертикальная наследственность, курение, уровень ОХ, гипертрофия левого желудочка по концентрическому типу, наличие диастолической дисфункции с высокой степенью достоверности увеличивают относительный риск развития Q-ИМ. По данным многофакторного анализа (Classification Tree) независимым предиктором нефатального Q-ИМ является ОХ выше 5,7 ммоль/л.

Таблица 3.7.6.

ФР, ЭхоКГ-данные и развитие Q - ИМ у больных АГ

ФР и параметры	Нефатальный Q – ИМ (30 чел.)	Без развития ИМ (119 чел.)	P	$\chi^2$
ЭхоКГ				
Пол (мужской)	<b>23 чел.(75%)</b>	<b>42 чел. (35%)</b>		<b>12.2</b>
Возраст, лет	<b>52.5±4.5</b>	<b>51.0±4.7</b>	<0.05	
Наследственность	<b>22 чел.(74%)</b>	<b>47 чел. (34%)</b>	<0.01	<b>7.3</b>
Курение у мужчин	<b>9 (70%)</b>	<b>29 чел. (32%)</b>	<0.0001	<b>14.1</b>
ОХ, моль/л	<b>5.91±0.69</b>	<b>5.18±0.85</b>	<0.0001	
САД, мм рт.ст.	<b>161.3±19.3</b>	<b>154.3±17.1</b>	<0.05	
ДАД, мм рт.ст	<b>93.9±10.6</b>	<b>92.4±11.1</b>	>0.05	
ЛП, см	<b>3.79±0.47</b>	<b>3.66±0.56</b>	>0.05	
ТМЖП, см	<b>1.26±0.28</b>	<b>1.06±0.26</b>	<0.0001	
КДР, см	<b>5.03±0.62</b>	<b>4.94±0.61</b>	>0.05	
КСР, см	<b>3.07±0.51</b>	<b>2.95±0.57</b>	>0.05	
ТЗС, см	<b>1.16±0.28</b>	<b>0.96±0.21</b>	<0.0001	
ФВ, %	<b>67.4±10.1</b>	<b>69.2±11.1</b>	>0.05	
ММЛЖ, г	<b>293.4±97.7</b>	<b>219.4±82.4</b>	<0.0001	
ИММЛЖ1, г/м <sup>2</sup>	<b>156.2±50.7</b>	<b>119.8±43.3</b>	<0.0001	
ИММЛЖ2, г/м	<b>169.8±55.5</b>	<b>130.4±46.8</b>	<0.0001	
V2/V1	<b>1.08±0.37</b>	<b>1.08±0.39</b>	>0.05	
ДДФЛЖ	<b>25 чел. (92%)</b>	<b>75 чел. (65%)</b>	<0.05	<b>6.3</b>
2ТЗС/КДР	<b>0.49±0.12</b>	<b>0.41±0.11</b>	<0.0001	
КДО/ММЛЖ	<b>0.45±0.13</b>	<b>0.57±0.16</b>	<0.01	
ТМЖП/ТЗС	<b>1.14±0.30</b>	<b>1.11±0.26</b>	>0.05	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

Независимыми предикторами нефатального Q – ИМ являются курение, наследственность, ТЗС, ОХ. Наследственность повышает относительный

риск нефатального Q – ИМ в 3.1 раза, курение в 4 раза, ОХ выше 5,7 ммоль/л в 4.5 раза. Вероятность развития нефатального Q – ИМ через 15 лет у больного с АГ была рассчитана методом канонического дискриминантного анализа и выглядит следующим образом:

$$e^{-5,7+1,4T3C+0,79*(\text{Насл.})+0,7*OX+0,48*\text{курение}} / 1 + e^{-5,7+1,4T3C+0,79*(\text{Насл.})+0,7*OX+0,48*\text{курение}}$$

При использовании этой формулы процент ошибок велик (% совпадений около 60%), что явно недостаточно для индивидуального прогноза. Ни один из изучаемых ФР и ЭхоКГ-показателей в группе пациентов, перенесших ОКС без формирования зубца Q на ЭКГ (38 человек), и в группе больных АГ, практически не различались (таблица 3.7.7).

Таблица 3.7.7.

ФР, ЭхоКГ-данные и ОКС без развития Q – ИМ у больных АГ

ФР и параметры ЭхоКГ	ОКС без Q – ИМ (38 чел.)	Без развития ОКС (119 чел.)	P	$\chi^2$
Пол	18 чел. (33%)	42 чел. (35%)	>0.05	1.2
Возраст, лет	50.6±4.7	51.2±4.6	>0.05	
Наследственность	17 чел. (32%)	47 чел. (34%)	>0.05	0.8
Курение у мужчин	17 чел. (44%)	29 чел. (32%)	>0.05	3.0
OX, ммоль/л	5.40±0.87	5.18±0.85	>0.05	
САД, мм рт.ст.	154.3±17.8	154.3±17.1	>0.05	
ДАД, мм рт.ст	90.9±10.5	92.4±11.1	>0.05	
ЛП, см	3.76±0.47	3.66±0.56	>0.05	
ТМЖП, см	1.16±0.24	1.06±0.26	>0.05	
КДР, см	4.89±0.45	4.94±0.61	>0.05	

Таблица 3.7.7 (продолжение).

ФР и параметры ЭхоКГ	ОКС без Q – ИМ (38 чел.)	Без развития ИМ (119 чел.)	P	$\chi^2$
KCP, см	3.01±0.51	2.95±0.57	>0.05	
TЗС, см	1.05±0.25	0.96±0.21	>0.05	
ФВ, %	67.4±10.1	69.2±11.1	>0.05	
ММЛЖ, г	245.1±82.5	219.4±82.4	>0.05	
ИММЛЖ1, г/м <sup>2</sup>	130.6±44.1	119.8±43.3	>0.05	
ИММЛЖ2, г/м	143.4±45.7	130.4±46.8	>0.05	
V2/V1	1.03±0.26	1.08±0.39	>0.05	
ДДФЛЖ	29 чел.(71 %)	75 чел. (65%)	>0.05	1.6
2TЗС/КДР	0.43±0.13	0.41±0.11	>0.05	
КДО/ММЛЖ	0.51±0.20	0.57±0.16	>0.05	
ТМЖП/ТЗС	1.14±0.31	1.11±0.26	>0.05	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

Таким образом, предикторами нефатального ИМ являются большинство «классических» ФР (пол, возраст, наследственность, ОХ, курение), повышенный уровень САД, гипертрофия и концентрический тип геометрии ЛЖ, ДДФЛЖ. Толщина ЗС выше 0,9 см, масса миокарда левого желудочка, наследственность и ОХ, курение являются независимыми предикторами нефатального ОКС.

#### **D. Острые нарушения мозгового кровообращений у больных АГ.**

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 35 пациентов. В структуре ОНМК преобладали преходящие нарушения мозгового кровообращения (17 человек) и ишемические инсульты (15 человек). У 3 пациентов диагностирован геморрагический инсульт, в одном случае

закончившийся фатально. Таким образом, нефатальные ОНМК зарегистрированы у 34 человек. В таблице 3.7.8 приведены ФР и показатели ЭхоКГ в двух изучаемых группах: пациентов, перенесших нефатальное ОНМК – и выживших пациентов, не перенесших нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3.7.8.

ФР, ЭхоКГ-данные и развитие ОНМК у больных АГ

ФР и параметры ЭхоКГ	Нефатальное ОНМК (35 чел.)	Без развития ОНМК (152 чел.)	P	$\chi^2$
Пол (мужской)	17 чел. (57%)	68 чел.(44%)	>0.05	2.5
Возраст, лет	52.3±4.5	51.0±4.7	>0.05	
Наследственность	18 чел. (58%)	65 чел.(42%)	>0.05	2.1
Курение у мужчин	15 чел. (55%)	39 чел.(54%)	>0.05	2.3
ОХ, моль/л	5.51±0.86	5.25±0.86	>0.05	
<b>САД, мм рт.ст.</b>	<b>165.9±15.6</b>	<b>152.7±17.0</b>	<b>&lt;0.0001</b>	
ДАД, мм рт.ст	94.6±9.7	91.9±11.2	>0.05	
ЛП, см	3.78±0.59	3.68±0.53	>0.05	
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.24±0.30</b>	<b>1.07±0.25</b>	<b>&lt;0.01</b>	
КДР, см	5.03±0.59	4.93±0.59	>0.05	
КСР, см	3.04±0.45	2.98±0.56	>0.05	
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.14±0.25</b>	<b>0.97±0.21</b>	<b>&lt;0.001</b>	
ФВ, %	68.4±10.3	68.4±10.9	>0.05	
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>287.9±107.37</b>	<b>221.5±78.2</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ1, г/м<sup>2</sup></b>	<b>154.2±54.1</b>	<b>119.5±40.3</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>168.9±60.3</b>	<b>130.7±43.5</b>	<b>&lt;0.001</b>	
V2/V1	1.07±0.31	1.07±0.38	>0.05	
<b>ДДФЛЖ</b>	<b>22 чел. (70%)</b>	<b>105 чел.</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>4.9</b>
<b>2ТЗС/КДР</b>	<b>0.49±0.11</b>	<b>0.42±0.10</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.46±0.15</b>	<b>0.56±0.17</b>	<b>&lt;0.01</b>	
ТМЖП/ТЗС	1.10±0.28	1.12±0.27	>0.05	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

В развитии ОНМК «классические» ФР имеют меньшее значение. Предикторами развития ОНМК стали гемодинамические параметры АГ (уровень СМАД) и показатели ЭхоКГ, свидетельствующие о концентрическом типе геометрии ЛЖ: гипертрофия ЛЖ с увеличением стенок при неизмененных объемах и нарушение расслабления левого желудочка (рисунок 3.7.5). После проведенного многофакторного анализа (Classification Tree) независимыми факторами риска нефатального ОНМК явились уровень САД выше 162 мм рт.ст. и ММЛЖ/рост выше 170 г/м. Независимыми факторами риска ОНМК по данным логистического регрессионного анализа явились ММЛЖ/рост и САД.

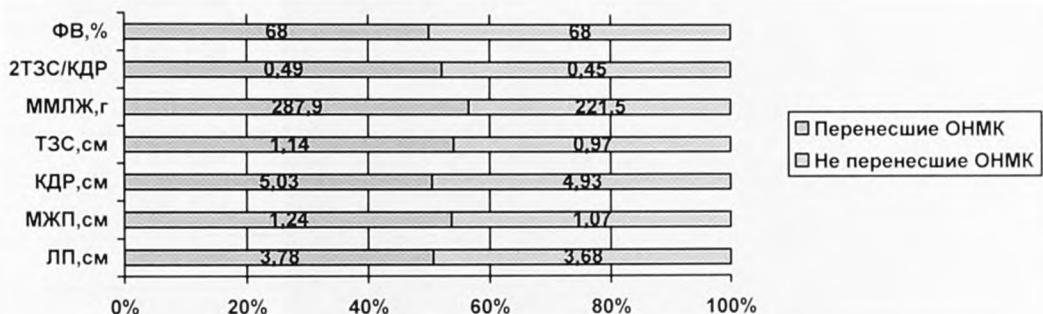


Рисунок 3.7.5. Показатели ЭхоКГ у пациентов с АГ, перенесших ОНМК

Вероятность развития нефатального ОНМК через 15 лет у больного с АГ выглядит следующим образом:

$$e^{-8,2+0,011\text{ММЛЖ/рост}+0,032\text{САД}} / 1 + e^{-8,2+0,011\text{ММЛЖ/рост}+0,032\text{САД}}$$

Процент совпадений при использовании этой формулы 85%. В таблице 3.7.9 приведены вычисленные показатели вероятности ОНМК у пациентов с АГ. Вероятность развития ОНМК у практически у всех больных выше 5%. У пациента с САД 170 мм рт.ст. и ИММЛЖ 200 г/м она приближается к 100%, однако при снижении САД до «целевого» уровня 140 мм рт.ст. снижается до 44 %. Большее снижение вероятности ОНМК (10-15%) достигается более

активной антигипертензионной терапией с «целевым» АД 130 мм рт.ст. и снижением ММЛЖ. Целью адекватной терапии пациента с АГ для профилактики ОНМК является достижение «оптимальных» показателей САД и ИММЛЖ.

Таблица 3.7.9.

## Вероятность развития ОНМК у пациента с АГ

САД, мм рт.ст.	120	130	140	150	160	170	180
ММЛЖ/рост, 50 г/м							
75 г/м							
100 г/м							
125 г/м							
150 г/м							
175 г/м							
200 г/м							
225 г/м							
250 г/м							



Вероятность менее 5%



Вероятность 5 – 9%



Вероятность 10-14 %



Вероятность 15-19%



Вероятность 20% и выше

Таким образом, в развитии ОНМК имеют значение гемодинамический компонент и гипертрофия стенок левого желудочка. Наличие ГЛЖ повышает риск развития ОНМК в 2 раза, что свидетельствует об односторонности процессов ремоделирования левого желудочка и сосудистого компонента.

Если связь ГЛЖ и инфарктов миокарда можно объяснить развитием ишемической реакции в гипертроированном миокарде, то повышение риска ОНМК позволяет предположить более глубокую взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и формирования атеросклеротической бляшки. С точки зрения единства процессов сердечно-сосудистого ремоделирования ГЛЖ является суммарным показателем выраженности сердечно-сосудистого ремоделирования и атерогенеза и становится комплексным показателем сердечно-сосудистого риска.

#### **Е. Факторы риска и ЭхоКГ-предикторы осложненного течения АГ.**

Описываемые исходы (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения) встречались в различных комбинациях у 105 человек. У 102 пациентов АГ протекала без вышеперечисленных осложнений. В таблице 3.7.10 сравнивается ФР и ЭхоКГ-параметры в двух группах пациентов – с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Практически все «традиционные» факторы риска (кроме возраста пациента, что связано с однородностью группы) при 15-летнем проспективном наблюдении проявили себя в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений. Гипертрофия и концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатация левого желудочка, нарушение расслабления ЛЖ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе с повышенным суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений. После проведенного многофакторного анализа (Classification Tree) независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений явилась толщина ЗС левого желудочка выше 1,1 мм. и уровень ОХ выше 5,7 ммоль/л. Независимые факторы риска осложненного течения

АГ по данным логистического регрессионного анализа: наследственность, ММЛЖ и ОХ.

Таблица 3.7.10.

ФР, ЭхоКГ-данные и общая конечная точка у больных АГ

ФР и ЭхоКГ	Наличие ССО (105 чел.)	Отсутствие ССО (102 чел.)	P	$\chi^2$
<b>Пол (мужской)</b>	<b>78 чел.(69%)</b>	<b>45 чел. (38%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>8.4</b>
<b>Возраст, лет</b>	<b>51.7±4.8</b>	<b>50.7±4.5</b>	<b>&gt;0.05</b>	
<b>Наследственность</b>	<b>65 чел. (64%)</b>	<b>38 чел.(37%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>8.3</b>
<b>Курение у мужчин</b>	<b>34 чел.(74%)</b>	<b>17 чел. (25%)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>9.4</b>
<b>ОХ, ммоль/л</b>	<b>5.56±0.85</b>	<b>5.04±0.79</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>САД, мм рт.ст.</b>	<b>159.4±18.2</b>	<b>150.7±15.8</b>	<b>&lt;0.001</b>	
ДАД, мм рт.ст	92.6±10.3	92.0±11.5	>0.05	
<b>ЛП, см</b>	<b>3.8±0.51</b>	<b>3.6±0.536</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ТМЖП, см</b>	<b>1.19±0.27</b>	<b>1.02±0.24</b>	<b>&lt;0.001</b>	
КДР, см	4.99±0.56	4.90±0.41	>0.05	
КСР, см	3.01±0.50	2.97±0.58	>0.05	
<b>ТЗС, см</b>	<b>1.09±0.26</b>	<b>0.91±0.15</b>	<b>&lt;0.001</b>	
ФВ, %	68.3±10.9	68.5±10.8	>0.05	
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>267.4±96.56</b>	<b>199.9±61.8</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ1, г/м<sup>2</sup></b>	<b>141.1±48.5</b>	<b>110.6±35.0</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ИММЛЖ2, г/м</b>	<b>156.0±53.7</b>	<b>119.4±35.5</b>	<b>&lt;0.001</b>	
V2/V1	1.07±0.32	1.07±0.40	>0.05	
<b>ДДФЛЖ</b>	<b>95 чел. (98%)</b>	<b>56 чел. (60%)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>15.4</b>
<b>2ТЗС/КДР</b>	<b>0.46±0.11</b>	<b>0.40±0.09</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>КДО/ММЛЖ</b>	<b>0.46±0.15</b>	<b>0.56±0.17</b>	<b>&lt;0.001</b>	
ТМЖП/ТЗС	1.11±0.28	1.13±0.27	>0.05	

р - достоверность по t тесту либо по критерию Манна-Уитни

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений через 15 лет у больного с АГ была рассчитана методом кононического дискриминантного анализа и выглядит следующим образом:

$$e^{-6,8+2,4\text{МЖП}+0,92\text{*(Насл.)}+0,73\text{*ОХ}} / 1 + e^{-6,8+2,4\text{МЖП}+0,92\text{*(Насл.)}+0,73\text{*ОХ}}$$

При использовании этой формулы процент совпадений мал и составляет составляет менее 65%.

Таким образом, проведенное исследование позволяет констатировать следующие факты:

1. В развитии осложнений имеют значение различные комбинации «традиционных» и гемодинамических ФР. Фатальные осложнения ассоциированы в основном с мужским полом, возрастом, уровнем ОХ, риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений дополнительно связан с наследственностью. Повышенный риск развития Q-ИМ ассоциирован с мужским полом, возрастом старше 50 лет, гиперхолестеринемией, курением. В развитии ОНМК решающую роль играет уровень систолического АД выше 162 мм рт.ст.

2. Гипертрофия левого желудочка является независимым предиктором практических всех осложнений АГ в изучаемой группе. ТЗС выше 0,9 см является независимым ФР развития нефатального ИМ, выше 1,1 см – фатальных осложнений. Для оценки риска развития нефатального ИМ имеет значение абсолютное значение ММЛЖ, а для ОНМК – ММЛЖ, индексированная на рост. ИММЛЖ выше 170 г/м – независимый ФР острых нарушений мозгового кровообращения.

3. Дилатация и диастолическая дисфункция левого желудочка, асимметричное утолщение МЖП и ФВ в оценке прогноза пациента с АГ имеют меньшую значимость.

Суммарным выражением процессов ремоделирования левого желудочка является тот или иной тип ремоделирования, позволяющий связать структуру левого желудочка с его функциональным состоянием и с

прогнозом больного артериальной гипертензией. Утолщение стенок левого желудочка, как в рамках концентрического, так и смешанного геометрических типов является предиктором "сосудистых" осложнений и может быть расценено как суррогатный маркер атеросклероза.

В условиях артериальной гипертензии сердечно-сосудистая система претерпевает ряд однотипных изменений, определяемых термином «ремоделирование». Рассматривая проявления ремоделирования на уровне отдельных компонентов, можно выделить следующие варианты поражения органов-мишеней:

#### 1. Сердце:

- функциональное ремоделирование (нарушение расслабления левого желудочка);
- структурное ремоделирование: гипертрофия стенок, дилатация полостей левого желудочка;
- развитие сердечной недостаточности.

#### 2. Сосуды:

- на уровне магистральных артерий крупного калибра: утолщение сосудистой стенки;
- на уровне артерий среднего калибра: признаки дисфункции эндотелия в ответ на пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии;
- снижение показателей эндотелиального гемостаза;
- паренхиматозный кровоток – вазоконстрикторная реакция либо снижение кровотока.

#### 3. Почки:

- высокоскоростные показатели кровотока либо снижение скорости в аркуатных артериях;

-повышение уровня креатинина.

#### 4. Головной мозг:

-высокоскоростные показатели кровотока либо снижение скорости в среднемозговых артериях.

Среди изучаемой группы пациентов с АГ в 10% (у 55 человек) признаков ремоделирования сердечно-сосудистой системы выявлено не было, в 18% (у 99 человек) обнаружены признаки изолированной дисфункции эндотелия либо диастолической дисфункции левого желудочка без стратифицируемого поражения органов-мишеней. В целом характер течения АГ у пациентов в этих двух группах достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ является предиктором ОНМК. На уровне структурных изменений с гипертрофией левого желудочка и сосудистой стенки без гипоперфузионных расстройств находилось 42 % пациентов (234 человек). Гипоперфузионные осложнения в сочетании с поражением органов-мишеней наблюдались в 24% случаях (132 пациента). Атеросклеротические осложнения по данным УЗДГ и коронароангиографии выявлялись у 50% пациентов, но в 6% случаях стенозы (21 человек) были гемодинамически значимыми. Таким образом, прогноз в исследуемой когорте в большей мере обусловлен структурно-функциональными изменениями без грубых перфузионных и атеросклеротических изменений, что объясняет относительно малую частоту фатальных осложнений и длительный (более 10 лет) относительно благополучный период до развития осложненного течения заболевания.

Основные результаты проведенного исследования можно обобщить следующим образом:

1. Сердечно-сосудистая система при повышении системного артериального давления претерпевает ряд изменений, среди которых можно выявить:
  - 1) Структурно-функциональные многоуровневые изменения, проявляющиеся в сосудистом звене (констрикторная реакция эндотелия артерий среднего калибра, сосудов почек и головного мозга) и со стороны левого желудочка (диастолическая дисфункция с ее трансформацией в сердечную недостаточность);
  - 2) Изменения, связанные с изменением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка и ее геометрический вариант, увеличение толщины слоя интима-медиа сонной артерии);
  - 3) Снижение кровотока в органах-мишениях (головной мозг и почки);
  - 4) Процессы формирования атеросклеротической бляшки и ее осложнений.
2. Гипертрофия левого желудочка (преимущественно концентрический вариант геометрии), с одной стороны, ассоциирована с утолщением сосудистой стенки, с другой стороны, со снижением паренхиматозного кровотока в почках и головном мозге, вазоспастической реакцией эндотелия и процессами атерогенеза (в большей степени – сонных, чем коронарных артерий).
3. При длительном проспективном исследовании структурные изменения, маркером которых является гипертрофия левого желудочка, выступают в качестве самостоятельного фактора риска фатальных и нефатальных

сердечно-сосудистых осложнений в различных комбинациях с «традиционными» факторами риска.

4. Процессы гипертрофии левого желудочка и утолщения сосудистой стенки определяют поступательное направление сердечно-сосудистого континуума в виде трансформации адаптивного сердечно-сосудистого ремоделирования в дезадаптивное.

5. Сосудистое русло у пациентов с АГ 1-2 степени претерпевает следующие изменения:

- особенностями ремоделирования сосудов эластического типа у пациентов с АГ является диффузное утолщение сосудистой стенки и наличие атеросклеротического поражения;
- у больных АГ наблюдаются признаки дисфункции эндотелия в виде спастического состояния (либо недостаточной релаксации) плечевой артерии и замедления времени восстановления кровотока.

- нарушаются процессы эндотелиального гемостаза с повышением риска тромбозов;

- для сосудистой системы почек больного АГ характерны признаки констрикции либо обеднение кровотока.

- пациенты с АГ отличаются повышенным сопротивлением в сосудах головного мозга и симметричным снижением кровотока в среднемозговых артериях.

6. Нарушенная функция эндотелия и диастолическая дисфункция левого желудочка присутствуют на всех этапах сердечно-сосудистого ремоделирования, ассоциированы с утолщением сосудистой стенки и стенок левого желудочка, с нарушением кровотока в органах-мишениях, что

позволяет принять эндотелиальную и диастолическую дисфункцию в качестве глобальных показателей сердечно-сосудистого ремоделирования.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая сердечно-сосудистое ремоделирование в качестве системного процесса в рамках сердечно-сосудистого континуума, можно выделить четыре основных его уровня: вазоконстрикторная реакция эндотелия и диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия миокарда и сосудистой стенки, гипоперфузия внутренних органов, процессы атерогенеза. Суммарным выражением процессов сердечно-сосудистого ремоделирования является тот или иной уровень ремоделирования, позволяющий связать структурные изменения органа-мишени с его функциональным состоянием и с прогнозом больного артериальной гипертензией. Утолщение стенок левого желудочка, как в рамках концентрического, так и смешанного геометрических типов является предиктором "сосудистых" осложнений и может быть расценено как суррогатный маркер неблагоприятного течения заболевания.

Данные исследования согласуются с фундаментальными работами Ф.З Меерсона [79], Ю.В.Постнова [98, 99], В.М.Хаютина [138, 139], Е.В Шляхто [84, 148, 147], Е.И. Чазова [141], B.Folkow [246], R Holaj [286], E.D Frohlich [252, 253], описывающих патофизиологические механизмы поражения сердца и сосудов при развитии и прогрессировании АГ. Однако примененный в исследовании комплексный, системный подход и длительные 15-летние проспективные наблюдения позволили впервые получить научно обоснованные данные не в эксперименте, а в клинике о типовых многоуровневых патологических реакциях на повышенное

артериальное давление, позволили уточнить гетерохронизм, фазность их проявлений, установить адаптивные и дезадаптивные составляющие, определить их роль в развитии атеросклеротического процесса.

Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования в условиях повышенного системного артериального давления проходят четыре уровня регуляции: преимущественно функциональный, преимущественно структурный, гипоперузионный, осложненный (связанный с атеросклеротическим процессом).

**Первый** уровень – преимущественно функциональный, связанный с реакцией эндотелия сосудов в виде повышенной вазоспастической готовности и нарушением расслабления левого желудочка. Термин «функциональный уровень» не вполне отражает характер расстройств. В основе нарушений расслабления левого желудочка и сосудистой стенки лежат процессы ремоделирования на суборганном, или клеточном уровне. К факторам, влияющим на развитие нарушений расслабления ЛЖ и сосудистой стенки при ГЛЖ, относят фиброз, нарушение взаимного расположения кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, изменение внутри- и внеклеточного баланса кальция и нарушения проведения электрического импульса [12, 77, 93, 120, 141, 157, 215, 271, 302, 298, 325, 349]. Нарушение функции эндотелия у больного АГ является связующим звеном между гипертензией, факторами риска, коронароатеросклерозом и поражением органов-мишеней. Имеются данные о связи вазоактивной функции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ [318], о прогностической роли дисфункции эндотелия в развитии цереброваскулярных осложнений [431] и сахарного диабета [333]. Perticone F. и соавт. [368], наблюдая 225 больных АГ в течение 31,5 месяца, показали,

что дисфункция эндотелия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с начальными проявлениями АГ на первой стадии развития ремоделирования сердечно-сосудистой системы нарушенная способность плечевой артерии к релаксации соответствует диастолической дисфункции левого желудочка. Таким образом, ремоделирование на суборганном уровне в условиях генерализованной дестабилизации клеточных мембран [28] соответствует единым функциональным расстройствам органов-мишеней в виде ухудшения процессов расслабления. Субстратом функциональных изменений может являться повышенная жесткость миокарда и сосудистой стенки. Жесткость сосудистой стенки зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД. Вследствие повышения жесткости сосудистой стенки происходит снижение демпфирующей функции крупных артерий и преждевременное возвращение отраженной волны. Сочетание этих патологических феноменов способствует повышению САД и одновременному снижению ДАД и, соответственно, увеличению пульсового давления [20]. Увеличенная активность локальной ренинангiotензиновой системы, наблюдающаяся при DD-фенотипе АПФ, приводит к более быстрому синтезу и отложению коллагена в миокарде и сопутствующей этому диастолической дисфункции [148]. Предлагается следующий алгоритм диагностики ДДФЛЖ: у пациентов с неизмененной ММЛЖ, некритическими размерами левого предсердия оценить взаимоотношение  $V2/V1 > 1$  (0.5 у лиц старше 50 лет),  $DT > 0.24$ . Отсутствие этих признаков является

показанием к нагрузочным пробам. Снижение V2 на 30 % и больше на третьей минуте нагрузки свидетельствует о псевдонормальном типе трансмитрального кровотока. Высокоскоростные показатели кровотока в аркуатных артериях почек и в среднемозговых артериях, извитость сосудов при ультразвуковом обследовании также свидетельствует о функционально измененной сосудистой стенке с наклонностью к вазоконстрикции. Среди обследованных пациентов с АГ стадия функционального ремоделирования (без гипертрофии левого желудочка, утолщения ТИМ, увеличения креатинина, атеросклеротических бляшек) выявлена у 18% пациентов. У 10% (53 человека) пациентов признаков ремоделирования сердечно-сосудистой системы выявлено не было. По данным V.Dzau и M.Horiuchi [цит. по 7], ремоделирующий ответ весьма сходен при разных воздействиях: хронической гипоксии, АГ, длительном увеличении кровотока. Этот ответ состоит из повреждения эндотелиальных клеток, развития мышечного слоя в периферических сосудах, увеличения числа гладкомышечных клеток в субинтимальном слое, утолщением медиального слоя в стенке сосудов, разряжением микрососудистой сети [233, 331, 387, 419, 420, 421]. В то же время адаптационный компонент ремоделирования сосудистой стенки параллельно вызывает нарушение барьерной функции эндотелия и стимуляцию атерогенеза. Вероятно, период функционального ремоделирования трансформируется в осложненную стадию артериальной гипертензии достаточно долго, в течении 15 лет характер развития процесса сохраняет черты адаптивного ремоделирования. По данным проспективного 15-летнего наблюдения характер течения АГ у пациентов без ГЛЖ достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ в пять раз повышает вероятность ОНМК. Таким

образом, дистолическая дисфункция левого желудочка, выявляемая с учетом нагрузочных проб, может служить предиктором трансформации АГ в осложненную стадию. На всех стадиях развития артериальной гипертензии дисфункция эндотелия по вазоспастическому и гипоспастическому типам выступают патогенетическим звеном стабилизации АГ и поражения органов-мишеней. Нарушения в системе микроциркуляции, сопровождающие артериальную гипертензию, приводят к увеличению объема крови через сосуды среднего и крупного калибра. Вазоспастическая реакция в этом случае является способом профилактики механической дилатации сосудистой стенки. По-видимому, этот механизм реализуется на уровне сосудов почек и головного мозга сначала не гипоперфузионными нарушениями, а увеличением скоростных показателей кровотока и индекса резистентности. Своеобразной «расплатой» за целостность сосудистого русла при повышении системного артериального давления является ослабление барьерной функции эндотелия, выход цитокинов (интерлейкина – 1,6, гамма-интерферона), способствующих нестабильности атеросклеротической бляшки и активизации макрофагов, нарушение эндотелиального звена гемостаза. Изменения в органах-мишениях в условиях генерализованной пролонгированной дисфункции эндотелия являются результатом активизации генетического аппарата, направленного на поддержание объема сосуда, минутного объема и адекватной тканевой перфузии. Нарушенная функция эндотелия приводит к замедлению процессов элиминации (в частности, продуктов липидного обмена), что способствует активизации локального воспаления в сосудистой стенке. Локальное воспаление, с одной стороны, является способом элиминации агентов, не проходящих через почечный фильтр и проникающих в сосудистое русло, с другой – звеном

патогенеза атеросклеротической бляшки и ее нестабильности. Диастолическая дисфункция левого желудочка, сопровождая этот уровень сердечно-сосудистого ремоделирования, патогенетически связана

**Второй** уровень сердечно-сосудистого ремоделирования – преимущественно структурный, связан с подключением к сосудистой дисфункции поражения сердца в виде гипертрофии левого желудочка и утолщения сосудистой стенки. Несмотря на неблагоприятный прогноз пациентов на этом этапе сердечно-сосудистого ремоделирования, в начале структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и сосудистой стенки можно выявить адаптационный компонент. В условиях высокого периферического сопротивления во время становления АГ могут возникать процессы ремоделирования левого желудочка при его неизмененной массе. Умеренная дилатация левого желудочка, по данным наших предыдущих работ, в большей степени нарушает систоло-диастолическую функцию ЛЖ, однако, не является маркером коронарного риска. С другой стороны, первой реакцией сердца в ответ на повышение давления в системе большого круга будет расширение полости, а затем – гипертрофия стенок для обеспечения перфузионного давления на периферии.

#### Адаптационная роль

гипертрофии левого желудочка в ответ на стрессовое воздействие связано с ограничением зон некроза и защитой клетки от гибели. Мышечная стенка не в состоянии функционировать с нормальной интенсивностью, только благодаря увеличению массы этой ткани орган в целом продолжает поддерживать нормальный минутный объем [79]. Возможно, что ЭГЛЖ является «переходным» типом геометрии ЛЖ, когда пусковым моментом к гипертрофии стенок ЛЖ является необходимость «выравнивания» давления в полости левого желудочка в условиях высокого периферического

сопротивления. С увеличением толщины стенок левого желудочка на первый план выходят негативные последствия ГЛЖ:

- относительная коронарная недостаточность, что ассоциировано с повышенным риском ишемических реакций в сердце;
- нарушение расслабления левого желудочка с развитием сердечной недостаточности по диастолическому типу;
- снижение сердечного выброса с гипоперфузией органов-мишеней;
- трансформация в прогностически неблагоприятный смешанный тип ГЛЖ

Смешанный тип ГЛЖ, при котором геометрия ЛЖ формально не изменена, отнюдь не занимает "промежуточного" положения между КГЛЖ и ЭГЛЖ, а является предиктором неблагоприятного течения "гипертонического сердца". Асимметричное ремоделирование левого желудочка, выделяемое в многих исследования [40, 64, 115, 156, 117, 282, 325, 393, 399, 445], среди наших пациентов с неизмененной ММЛЖ встречалось намного чаще концентрического, возможно, в связи с тем, что введение коэффициента асимметрии "размывает" группу концентрического ремоделирования, часть из нее (в нашем исследовании большая) становится группой асимметричного ремоделирования. Асимметрия левого желудочка, по нашим данным - это еще один (наряду с эксцентрическим) "переходный" вариант "гипертонической болезни сердца". Он протекает с меньшими нарушениями внутрисердечной гемодинамики и с меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений (рис.4.4.1). Данные о распространении различных типов геометрии ЛЖ различны и зависят от выбранной группы и используемых критериев. К настоящему времени в рамках программы СИНДИ завершено популяционное исследование женщин в Таллинне [146], демонстрирующее преобладающую распространенность эксцентрической

ГЛЖ, независимо от возраста, ожирения и АД. Концентрическая ГЛЖ ассоциировалась с повышенным АД и ожирением, частота которых увеличивалась в возрастом. По данным исследования LIFE, включающего более 900 пациентов [450], чаще встречается эксцентрический тип ГЛЖ, однако достоверной разницы по частоте кардиоваскулярных осложнений между типами не обнаружено. При изучении ЭхоКГ у 7676 человек наиболее часто встречалась концентрическая ГЛЖ [85]. В нашем исследовании] наиболее частым вариантом был типичный концентрический тип ГЛЖ. Многие авторы отводят роль в развитии ДДФ ЛЖ при АГ ГЛЖ, нарушающей процессы расслабления ЛЖ [124, 134, 271, 329, 370, 409], однако, есть данные об отсутствии тесной корреляционной связи ДДФ ЛЖ и ММЛЖ [73, 142, 144, 232, 294, 370, 465]. В ряде публикаций отмечена связь ДДФЛЖ и типом ремоделирования ЛЖ, чаще - с утолщением стенок ЛЖ [66, 148]. Е.В.Шляхто и соавт. [148] получили данные о широкой распространенности ДДФЛЖ, включая пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Прежде чем обсуждать вопросы взаимоотношения ДДФ и ГЛЖ, нужно остановиться на методологических основах диагностики ДДФЛЖ. По характеру нарушений трансмитрального кровотока выделяют три типа нарушений диастолы. Преобладание второй фазы ТМК, удлинение ВИР и DT говорят о нарушении расслабления, снижение второй, предсердной фазы наполнения с укорочением ВИР и DT свидетельствует о рестриктивном кровотоке. Некоторые авторы по результатам пробы с ИН выделяют обратимый и необратимый рестриктивный кровоток [349]. В конкретной клинической ситуации возникают сложности при дифференциальном диагнозе нормального и псевдонормального кровотока. Возможно, для пациентов с клинически манифестной сердечной недостаточностью при

показателях ТМК, близких к норме, более вероятен псевдонормальный тип ДДФЛЖ. Однако у пациентов с АГ диагностика псевдонормального ТМК является более сложной задачей. При распределении по типам диастолической дисфункции на основании трансмитрального потока нами были использованы следующие соображения: у пациентов не было рестриктивного, наиболее тяжелого типа диастолической дисфункции, так как у них не было сердечной недостаточности, уменьшения ВИР и DT. О нарушении диастолической функции свидетельствовало наличие хотя бы одного показателя:  $V2/V1 > 1$ , ВИР  $> 0.12$  (следует заметить, что он совпадал с первым критерием в 100% случаях и не имел самостоятельного значения, по крайней мере, в изучаемой группе), DT  $> 0.24$ . При анализе литературы мы нашли лишь единичные работы с использованием методики визуализации легочного кровотока для оценки ДДФЛЖ у больных АГ с применением нагрузочных проб [33, 161, 173]. После применения нами нагрузочных проб без увеличения ЧСС (с изометрической нагрузкой и антиортостатической) мы получили данные о распространенности псевдонормального типа ДДФЛЖ. Истинная частота ДДФЛЖ составляет 78%, из которых почти треть приходится на псевдонормальный тип, не диагностируемый на рутинной ЭхоКГ покоя. Распространенность ДДФЛЖ у пациентов с ГЛЖ практически 100 %. Таким образом, при повышенной ММЛЖ наличие ДДФЛЖ очевидно. Существует зависимость размера ЛП от диастолической функции ЛЖ [3, 380], обусловленная повышением внутрипредсердного давления вследствие недостаточной податливости миокарда и митральной регургитацией. В SOLVID - регистре (1172 пациента) дилатация ЛП  $> 4.17$  увеличивала риск сердечно-сосудистых осложнений [381]. По результатам

проведенного исследования увеличение левого предсердия выше 4.0 см у женщин, 4.2 см у мужчин ассоциированы с ДДФЛЖ в 95% случаев.

Мы не ставили перед собой цели исследовать всю сложную систему взаимоотношений протеина С и его кофактора протеина S с эндотелиальным фактором - тромбомодулином с последующей инактивацией тромбина, а надеялись сопоставить эндотелиальное звено гемостаза с показателями релаксации плечевой артерии. Однако связь этих двух состояний была слабой, что обусловлено относительной независимостью протеина С от состояния сосудистой стенки. В нашем исследовании низкий уровень протеина С соответствовал высокой ТИМ ( $0.83+/-0.17$  при нормальной ТИМ,  $0.72+/-0.16$  при увеличенной ТИМ,  $p<0.05$ ) и ГЛЖ по концентрическому типу ( $0.71+/-0.14$  при ЭГЛЖ,  $0.88+/-0.20$  при КГЛЖ,  $p<0.05$ ). Таким образом, нарушения венозного звена эндотелиального гемостаза (следовательно, повышенная вероятность венозных тромбозов) наступают параллельно развитию артериального и миокардиального ремоделирования. Комментируя эту связь, можно предположить единый генетический механизм нарушений в системе тромбомодулина - протеина С - и поражение органов-мишеней. Интерес к системе эндотелиального гемостаза обусловлен открытым Mosnier L. O. и соавт. цитопротективным эффектом протеина С после ишемического инсульта [339], что свидетельствует о единстве регуляции функции эндотелия с ответом на уровне ремоделирования сердца и головного мозга. При сравнении двух "крайних" типов ремоделирования отмечается достоверное увеличение ТИМ именно при КГЛЖ ( $0.98+/-0.051$ , ср. с  $0.88+/-0.048$  для ЭГЛЖ,  $p<0.01$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляционная связь ТИМ с ИММЛЖ,

КДО/ММЛЖ, ТЗС и с показателями дисфункции эндотелия -  $\Delta d, \%$  и  $\Delta t, \%$ . Возникает явная связь ТИМ с двумя группами показателей. С одной стороны, увеличение толщины сосудистой стенки закономерно возрастает по мере нарастания толщины стенок левого желудочка. С другой стороны - налицо явная связь ТИМ с сосудистыми расстройствами, в частности, с функциональной способностью эндотелия и системой эндотелиального гемостаза. Вопрос о связи уменьшения ТИМ и риска сердечно-сосудистых осложнений решался в исследованиях PLAC -I, ACAPS и ELSA [166] в которых терапия липиднормализующими препаратами и лацидипином приводила к замедлению прогрессирования ТИМ - и, параллельно, к снижению сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показана тесная взаимосвязь процессов ремоделирования ЛЖ и ТИМ [372, 267, 360]. Утолщение сосудистой стенки, по данным крупномасштабных исследований, ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Крупнейшее Роттердамское эпидемиологическое исследование подтвердило роль измененной сосудистой стенки и наличия бляшки в ОСА в увеличении риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта, общей смертности [272]. Однако в ходе анализа результатов этого исследования возник вопрос, ответ на который позволил относиться к показателю ТИМ более критично. Чем все же является ТИМ? Ранним маркером атеросклероза либо результатом адаптивного ремоделирования сосудистой стенки в ответ на повышение давления в сосуде? Зависимость ТИМ от пристеночного напряжения в сосуде, наличие ассоциированной с ТИМ дилатации просвета сосуда позволяет остановиться на второй точке зрения [305]. По нашим данным, совпадающим с результатами, полученными Bots M.L. и соавт. [194-197], на основании величины ТИМ можно судить о степени тяжести атеросклероза

сонных и коронарных артерий. Процессы концентрического ремоделирования левого желудочка, утолщения сосудистой стенки и дисфункция эндотелия объединены, таким образом, в очень жестком едином патогенетическом механизме формирования осложнений "гипертонического сердца".

Таким образом, второй, преимущественно структурный уровень сердечно-сосудистого ремоделирования представлен гипертрофией левого желудочка (преимущественно концентрическим и смешанным типами геометрии) с нарушением расслабления левого желудочка и увеличением левого предсердия. В сосудистом русле наряду с функциональными изменениями сохранение объема и целостности сосуда достигается увеличением толщины сосудистой стенки. Генерализованная реакция эндотелия инициирует процессы долговременной регуляции сосудистого тонуса, что приводит к экспрессии генетических механизмов гипертрофии сердца и сосудистой стенки и нарушениям в системе эндотелиального гемостаза. С нарушениями в системе протеина С можно связать повышенный риск тромботических осложнений (нефатальные Q-ИМ и ОНМК) на этом уровне ремоделирования. Третий уровень сердечно-сосудистого ремоделирования – гипоперфузия органов-мишеней. Несмотря на то, что концентрический тип ГЛЖ, ТИМ и дисфункция эндотелия связаны в едином процессе сердечно-сосудистого ремоделирования, периферические сосуды в процессе взаимодействия этих составляющих реагируют неоднозначно. Утолщение ТИМ ассоциировано со снижением кровотока в сосудах головного мозга, дисфункция эндотелия сопровождает снижение кровотока в почках и головном мозге. ГЛЖ связано с вазоспастической реакцией сосудов почек, а концентрический тип ремоделирования – с аналогичными

изменениями в среднемозговых артериях. Процессы гипертрофии сердца и сосудистой стенки трансформируют характер паренхиматозного кровотока из вазоспастического в редуцированный и приводят к аномальному ишемическому ответу на периферии. В условиях низкого сердечного выброса и ишемических реакций дополнительно ухудшается функция эндотелия. Имеются особенности со стороны различных регионов кровообращения, из которых наиболее подробно исследована мозговая гемодинамика. Суть изменений архитектоники кровеносного русла состоит в уменьшении просвета сосудов сопротивления, что приводит к локальной гипоксии и ишемии мозга [32, 376]. Положительная сторона гипертрофии сосудистой стенки состоит в ослаблении напряжения сосудистой стенки и сдвигу кривой ауторегуляции вправо [32, 113, 190], а потенциальный вред - в ослаблении способности сосудов к дилатации, что уменьшает гемодинамический резерв мозга [190, 204, 285]. Тест на цереброваскулярную реактивность у больных АГ I-II степени подтвердил факт раннего ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов, что позволяет говорить о наличии функционального резерва у больных АГ I-II степени, обеспечивающего соответствующую коррекцию возникающих циркуляторных нарушений. При тяжелой степени гипертензии регистрируется усиленная и асимметричная реакция на функциональную нагрузку, свидетельствующая об истощении цереброваскулярного резерва и возможном "срыве" механизма ауторегуляции мозгового кровообращения [133].

Адаптированные к повышениям давления артериолы предупреждают гиперперфузию (перегрузку объемом и избыточным давлением) микроциркуляторного русла. Но после ремоделирования они утрачивают

способность к нормальной дилатации и не обеспечивают достаточные резервы кровоснабжения при повышениях функции органа (или ткани) и росте потребления кислорода [131]. Гипоперфузионные осложнения, с одной стороны, являются результатом снижения сердечного выброса и проявлением сердечной недостаточности. С другой стороны, утолщение сосудистой стенки в сочетании с вазоконстрикторной реакцией эндотелия снижают объем кровотока в органах-мишенях. На этом уровне сердечно-сосудистого ремоделирования наряду с ГЛЖ, увеличением ТИМ, дисфункцией эндотелия и диастолической дисфункцией левого желудочка выявляется повышение уровня креатинина крови, снижение кровотока в аркуатных артериях почек и в среднемозговых артериях. У больных АГ чаще встречались повышение скоростных показателей кровотока в почках (41%), что в совокупности с высоким периферическим сопротивлением соответствует спастическому состоянию сосудистого русла – и снижение пиковой скорости (21%), что соответствует обеднению кровотока в почках. В среднемозговых артериях  $V_{max}$  (s) у больных АГ составила  $73,0 \pm 18,5$  см/с,ср. с группой контроля  $82,6 \pm 7,9$  см/с,  $p < 0,05$ ,  $V_{max}$  (d)  $73,2 \pm 19,3$  см/с,ср. с группой контроля  $76,5 \pm 7,2$  см/с,  $p < 0,05$ , IR в исследуемой группе  $0,65 \pm 0,18$ ,ср. с группой контроля  $0,57 \pm 0,16$ ,  $p < 0,01$ . Таким образом, пациенты с АГ отличаются повышенным сопротивлением в сосудах головного мозга и симметричным снижением кровотока в среднемозговых артериях. Снижение кровотока в СМА по сравнению с группой контроля выявлено у 36% обследованных пациентов с АГ. У 25% пациентов с АГ уровень креатинина соответствовал четвертой квартили, что достоверно выше, чем в группе контроля (4%). Таким образом, кривая распределения креатинина у пациентов с АГ сдвигается влево, в сторону повышенных значений, что соответствует

начальной стадии почечной недостаточности. Таким образом, частота нарушений паренхиматозного кровотока составила 42% пациентов, преимущественно за счет снижения кровотока в сосудах головного мозга. С переходом на третий уровень сердечно-сосудистого ремоделирования можно связать нефатальные нарушения мозгового и коронарного кровотока, развитие сердечной и почечной недостаточности.

**Четвертым** уровнем сердечно-сосудистого ремоделирования является присоединение процессов атеросклероза. Травматизация сосудистой стенки, нарушение эндотелиальной системы гемостаза, нарушение антимикробной функции эндотелия, стимуляция процессов воспаления способствуют активизации процессов формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Рост, деструкция, фрагментизация бляшки приводит к следующим исходам:

1. Хроническая ишемическая реакция в зоне поражения, что обусловит гипоперфузию головного мозга, почек, нарушения коронарного кровотока;
2. Острый тромбоз пораженной артерии, что связано с повышенным риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта;
3. Эмбологенные нарушения мозгового кровообращения.

Обратная связь процессов обеспечивается большей реакцией эндотелия в зоне нестабильной бляшки и утолщением сосудистой стенки в зоне локализации атеросклероза.

Прогрессирование атеросклеротической бляшки способствует прогрессированию сердечной недостаточности, углублению ишемических реакций, утолщению ТИМ и дисфункции эндотелия. Вышеизложенные факты предполагают тесную связь поражения органов-мишеней и

атеросклеротического процесса. "Золотым стандартом" диагностики атеросклероза является наличие атеросклеротической бляшки в коронарных (коронароангиография и внутрисосудистый ультразвук) и в сонных (триплексное сканирование) артериях. Ассоциация степени выраженности коронароатеросклероза и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Самая сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ (коэффициент корреляции 0.75), ГЛЖ (0.65), ТЗС (0.63). Связь средней силы была с КДО/ММЛЖ (-0.28), креатинином (0.29),  $\Delta t$  (0.31) и протеином С (-0.29). Обнаружена аналогичная сильная положительная связь выраженности каротидного атеросклероза с ТИМ (коэффициент корреляции 0.81) и связь средней силы - с ГЛЖ (0.34) и скоростью кровотока в среднемозговых артериях (-0.32). Связь с остальными изучаемыми показателями и степенью выраженности атеросклероза сонных артерий была слабой. Таким образом, по степени выраженности процессов ремоделирования сердца и сосудов можно судить о выраженности изменений коронарного кровотока. Толщина интимы-медии сонной артерии является самым надежным маркером атеросклероза, по крайней мере, двух локализаций. Возможно, что ГЛЖ является не столько независимым фактором риска нарушений мозгового кровообращения, сколько маркером его развития, ассоциируясь с увеличением ТИМ, нарушением гемостатической функции эндотелия, формированием атеросклеротической бляшки. С методологической точки зрения наиболее стандартизованным является процесс измерения ММЛЖ, нежели показателей структуры и функции сосудистой стенки, поэтому ГЛЖ выступает в качестве фактора риска (а фактически, наверное, суррогатного маркера) атеросклеротических осложнений у пациента с АГ. Единство

механизмов поражения сердца и сосудов предполагает развитие в конечном итоге ГЛЖ (по концентрическому и по смешанному типу), утолщение сосудистой стенки и нарушение функциональной способности эндотелия. Последняя проявляется нарушением релаксации плечевой артерии, почечного и мозгового кровотока. Параллельно у пациентов с АГ начинаются процессы атерогенеза, чему способствует травматизация сосудистой стенки на фоне высокого АД, развитие воспалительной реакции как патогенетической составляющей дисфункции эндотелия, утолщение сосудистой стенки с нарушением барьерной функции слоя интима-медиа. Таким образом, артериальная гипертензия подготавливает сосудистую стенку к развитию и прогрессированию атеромы. Остается открытым вопрос, обсуждаемый Elliott H.L. [257]: является ли поражение сосудистой стенки фактором риска? маркером риска? суррогатной конечной точкой? Постоянно пересекающееся существование локального (атеросклероз) и генерализованного (утолщение и дисфункция сосудистой стенки) процессов приводят к выводу: один процесс является маркером другого. Наличие артериальной гипертензии, той или иной комбинации факторов риска свидетельствует о вероятности развития атеросклероза, поражение органов - мишеней (в первую очередь - ТИМ) - о факте существования атеросклероза. По данным коронароангиографии и ультразвукового исследования сонных артерий ту или иную степень атеросклеротического стеноза имели около 50% пациентов. Однако гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий выше 50% обнаружены у 17 пациентов из 75 (23%), сонных артерий у 4 человек из 320 (1,2%). Большая распространенность атеросклероза коронарных артерий связана с особенностями назначения коронароангиографии (лицам с сомнительной реакцией на физическую

нагрузку, с наличием депрессии ST на суточном мониторировании ЭКГ). Для коронарных артерий механизмом развития ИМ является преходящая ишемическая реакция за счет абсолютной и относительной коронарной недостаточности. В развитии недостаточности кровоснабжения головного мозга значимы процессы гипоперфузии, нарушения в эндотелиальном звене гемостаза, несостоятельность ауторегуляции, эмболия из гемодинамически незначимой нестабильной атеросклеротической бляшки.

Таким образом, сердечно-сосудистое ремоделирование у больного является поступательным процессом, охватывающим функциональные нарушения, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, нарушения кровотока в органах-мишенях, локальные атеросклеротические сосудистые стенозы. Две фазы процесса – компенсированная и декомпенсированная – отражают смену механизмов регуляции сосудистого русла от кратковременной к долговременной, системный адаптационный след в виде вазоконстрикции и процессов гипертрофии и срыв механизмов долговременной адаптации с увеличением частоты фатальных и нефатальных осложнений. Процесс ремоделирования сердца и сосудов может быть представлен в виде схемы (рис. 4.1). Дисфункция эндотелия и диастолическая дисфункция левого желудочка сопровождает больного с АГ на всех стадиях сердечно-сосудистого ремоделирования. Процесс реализации регуляторных механизмов в условиях стойкого артериального давления на уровне тканевых рецепторов с включением генетически детерминированных долгосрочных механизмов адаптации в виде экспрессии генов гипертрофии выявляется на ультразвуковом обследовании как концентрическая гипертрофия левого желудочка и увеличение толщины сосудистой стенки общей сонной артерии.

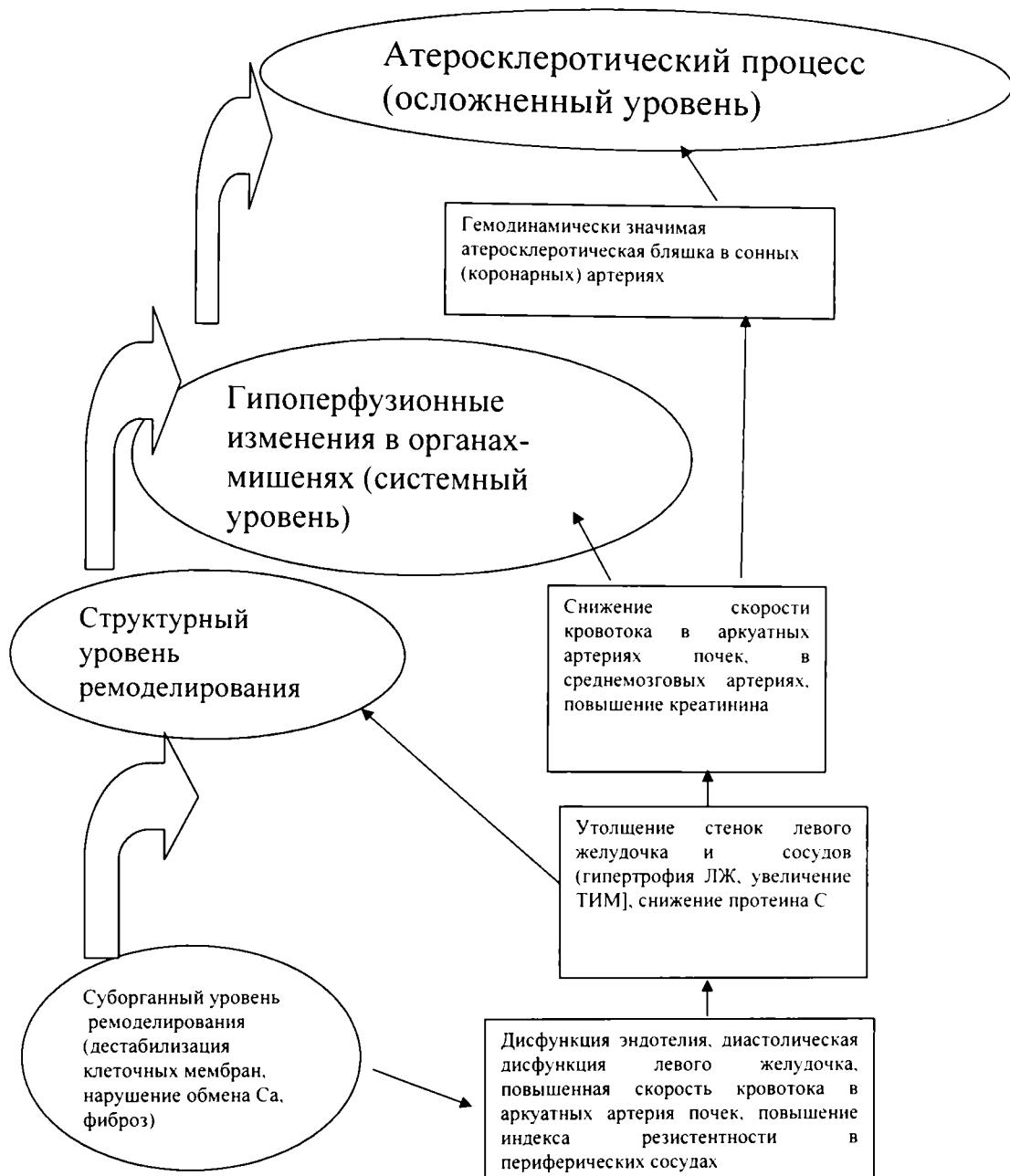


Рис. 4.1. Поступательные механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования.

Следующим вариантом поражения органов-мишеней и этапом сердечно-сосудистого ремоделирования является снижение кровотока в органах-мишениях. Гипоперфузия может быть исходом нескольких относительно независимых процессов: увеличение толщины сосудистой стенки, относительная недостаточность кровоснабжения (невозможность роста количества коронарных сосудов у пациента с гипертрофированным левым желудочком), латентная сердечная недостаточность. На этом этапе реагируют скоростные показатели кровотока во внутренних органах, повышается креатинин. Длительная гипоперфузия почек стабилизирует уровень артериального давления. Таким образом, для этого уровня сердечно-сосудистого ремоделирования особенностью является гипоперфузия почки, что трансформирует регуляцию артериального давления. Если второй уровень сердечно-сосудистого ремоделирования протекает бессимптомно, то для третьего клиническими проявлениями являются энцефалопатия, сердечная и почечная недостаточность. Этот уровень является надорганным, проявляющимся разрегуляцией органных изменений на уровне системы. Этапность ремоделирования сердца и сосудов представлена на рис. 4.2.

Нарушения расслабления миокарда левого желудочка, определяемые по показателям трансмитрального кровотока в покое и при изометрической нагрузке, являются наиболее распространенными изменениями и присутствуют на всех этапах «гипертонического сердца». Изолированно нарушения расслабления могут трактоваться как преимущественно функциональные, однако при развитии гипертрофии именно расстройства диастолы становятся фактором формирования сердечной недостаточности.

## Сердце



## Сосуды

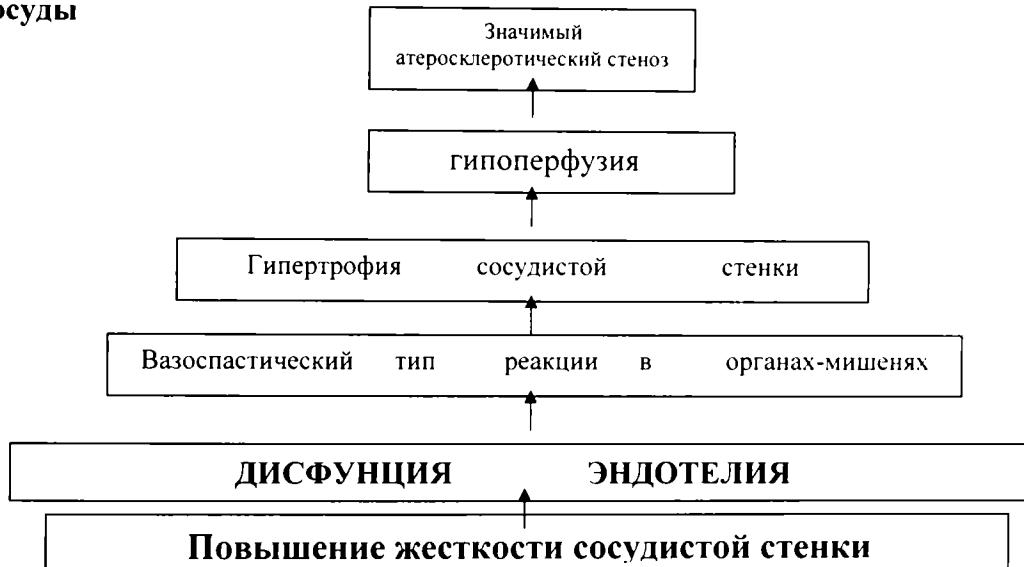


Рис.4.2. Уровни ремоделирования сердца и сосудов.

. Таки образом, роль диастолической дисфункции на разных уровнях сердечно-сосудистого ремоделирования меняется. Диагностированная изолированно, она свидетельствует об относительно «мягком» течении процессов ремоделирования. Наличие гипертрофии левого желудочка предполагает нарушение его расслабления, однако гипоперфузионные расстройства паренхиматозного кровотока свидетельствуют о наличии дезадаптивной фазы ремоделирования, в которой диастолическая дисфункция левого желудочка становится патофизиологическим механизмом сердечной недостаточности.

Аналогично сердцу, в сосудах начальным и практически постоянным признаком ремоделирования является дисфункция эндотелия. Сопровождаясь другими проявлениями вазоспастической готовности периферического сосудистого русла, в частности, повышением скоростных показателей паренхиматозного кровотока, дисфункция эндотелия становится проявлением уровня функциональных сосудистых расстройств. По мере появления структурных изменений в сосудистой стенке вазоспастическая готовность эндотелия становится патофизиологическим механизмом гипоперфузионных расстройств.

Каждый уровень сердечно-сосудистого ремоделирования «сближает» структурно-функциональные изменения со стороны сердца и со стороны сосудов. Диастолическая дисфункция демонстрирует включение в функциональное ремоделирование сердце, эндотелиальная – сосуды. Если гипертрофия левого желудочка и сосудистой стенки развиваются относительно независимо друг от друга и объединяются патофизиологическими механизмами и факторами риска, то гипоперфузионные нарушения и снижение сердечного выброса тесно

связаны и взаимно обусловливают друг друга. В условиях сердечной недостаточности снижается кровенаполнение в органах-мишениях, а ишемия почек переводит регуляцию системного АД на качественно иной уровень. Процессы атеросклероза является завершающим уровнем сердечно-сосудистого ремоделирования, приводя к однотипным исходам мультифакторный, многоуровневый процесс формирования поражения органов-мишеней (рис.4.3).

Целью проведенного проспективного исследования явилось количественное выражение места структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы среди ФР с целью стратификации риска и индивидуализации прогноза пациента с АГ. Изучались следующие предикторы сердечно-сосудистых осложнений пациента с АГ: толщина задней стенки, конечно-диастолический размер левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, соотношение объем/масса левого желудочка, коэффициент асимметрии, индекс левого предсердия. Самостоятельное значение имели, по нашим данным: ИММЛЖ, ТЗС, соотношение КДО/ММЛЖ. Наиболее прогностически неблагоприятным являлся смешанный тип ГЛЖ, а наименьшее число осложнений характерно для асимметричного типа ГЛЖ. Гипертрофия стенок явилась предиктором ишемических осложнений. De Simone и соавт. [236] связывают утолщение стенок миокарда с ухудшением коронарного резерва и систолической функции ЛЖ, а по результатам исследования и Ю.А.Васюка с соавт. [2] с коронароатеросклерозом и ИБС ассоциируется именно эксцентрический тип ГЛЖ. Kohara K. и соавт. [321] ассоциируют концентрическое ремоделирование с повышенным риском цереброваскулярных осложнений.



Рис. 4.3. Взаимоотношения структурно-функциональных изменений сердца и сосудов на разных уровнях ремоделирования.

В литературе выполнены единичные проспективные наблюдения с использованием геометрических типов ГЛЖ. Из работ Devereux R.B. и соавт. [252, 451] в рамках исследования LIFE следуют важные выводы: 1) обратное развитие ГЛЖ сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска (то есть ГЛЖ имеет все права на большой фактор риска); 2) кардиоваскулярные осложнения не зависят от типа ремоделирования ЛЖ. В проведенном исследовании связь типа геометрии ЛЖ и прогноза пациента получилась иной, так как использовалась несколько модифицированная классификация (из эксцентрического и концентрического типов геометрии ЛЖ выделен отдельно смешанный, показавший наибольший процент неблагоприятных исходов). Иной была и наблюдавшаяся группа (без анамнеза ИБС и активного медикаментозного вмешательства в нашем случае).

Проспективное исследование показало, что у пациентов с начальными проявлениями артериальной гипертензии процессы адаптации протекают более 10 лет, а при отсутствии системного структурного следа (то есть при отсутствии гипертрофии левого желудочка как маркера поражения органов-мишеней) даже 15-летнее проспективное наблюдение не показало существенных различий среди пациентов с АГ и в группе контроля.

Проведенное проспективное наблюдение, исследовавшее вклад основного маркера сердечно-сосудистого риска – гипертрофию левого желудочка в реализацию процессов сердечно-сосудистого континуума, безусловно, нельзя считать свободным от недостатков. 15-летний период наблюдения пришелся на смену двух стратегий ведения больных с АГ: от курсовой терапии к постоянной с достижением целевого уровня АД. Среди пациентов, получавших антигипертензивную терапию у врачей первичного звена, целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. был достигнут лишь у 15 человек

из 209 (7%). Несмотря на смену лекарственной стратегии, целевой уровень АД был достигнут у малого % пациентов (у 7% пациентов, то есть у 15 человек). Возможно, при более тщательном контроле АД результаты наблюдения будут иными, однако и группа пациентов, и характер принимаемой терапии, с нашей точки зрения, отражает реальное положение дел с ведением АГ в первичном амбулаторном звене.

При статистическом анализе по критерию  $\chi^2$  отдельных исходов достаточно неожиданным было отсутствие достоверных различий по частоте фатальных осложнений у больных АГ в сравнении с группой контроля. Основным сердечно-сосудистым событием у пациентов с умеренно выраженной АГ по данным 15-летнего наблюдения стал нефатальный ИМ. Схематически в виде пирамиды (рис. 4.4) процессы развития сердечно-сосудистых осложнений можно представить в виде пирамиды (без включения в схему циркулярных, горизонтальных и обратных связей). Основание пирамиды - «классические» факторы риска (большинство из которых, очевидно, предшествовали АГ, в частности, пол, возраст, наследственность, курение), звеньями ее являются процессы сердечно-сосудистого ремоделирования (в данном фрагменте работы маркером ремоделирования является гипертрофия и дисфункция левого желудочка) и нефатальные осложнения. Вершиной пирамиды становятся фатальные осложнения артериальной гипертензии. У здоровых лиц распространенность факторов риска меньше, следовательно, основание пирамиды уже, признаки сердечно-сосудистого ремоделирования отсутствуют, третье звено представлено в меньшей степени (частота нефатальных осложнений достоверно меньше), однако различия в фатальных осложнениях к 15 годам наблюдения еще не проявились (рис.4.5).



Рис. 4.4. Вертикальные связи сердечно-сосудистого континуума у пациентов с АГ



Рис. 4.5. Вертикальные связи сердечно-сосудистого континуума в группе контроля

Очевидна поступательная направленность процессов взаимодействия ФР и поражения органов-мишеней, приводящая часть пациентов с минимальными клиническими проявлениями артериальной гипертензии к развернутой, клинически манифестной III стадии патологического процесса. Если в начале наблюдения пациенты находились еще на самых первых этапах сердечно-сосудистого континуума, то в конце исследования – на его вершине, когда произошло становление «характера» заболевания,

«расслоение» пациентов на осложненную и неосложненную формы АГ, выявила роль предикторов сердечно-сосудистых событий. На рисунке 4.6 приведена хронология развития сердечно-сосудистых осложнений в изучаемой когорте.



Рис.4.6. Сердечно-сосудистые события у пациентов с АГ в хронологическом порядке.

Таким образом, пациенты с АГ 1-2 степени к возрасту 55-74 года становятся группой риска по развитию нефатальных осложнений, на профилактику которых и должно быть направлено активное вмешательство в течение сердечно-сосудистого континуума. Если же принять во внимание неоднородность поражения сердечно-сосудистой системы при АГ, то по результатам 15-летнего проспективного наблюдения пациенты без ГЛЖ продемонстрировали выживаемость, сопоставимую с группой контроля, а

пациенты с ГЛЖ (вазоспастическая реакция, сопровождающаяся ухудшением паренхиматозного кровотока, утолщением стенок сердца и сосудов, атеросклеротическим процессом) достоверно более высокую. Гипертрофия левого желудочка повышает относительный риск практически всех осложнений. У пациентов с ГЛЖ 15-летний риск смерти повышен в 2,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,9 раза, риск фатальных ИМ – в 4,5 раза. Гипертрофия ЛЖ повышает риск нефатального Q - ИМ и ОНМК – в 2 раза. Частота развития всех ССО у пациентов с ГЛЖ достоверно возрастает в 2 раза по сравнению с больными с неизмененной ММЛЖ ( $\chi^2 8,8$ ;  $p<0.01$ ). Факт участия ГЛЖ в сценарии развития сердечно-сосудистых осложнений подтвержден во многих исследованиях. ГЛЖ является самостоятельным фактором риска развития коронарных осложнений у больных АГ [35, 213]. При наличии ЭхоКГ-критериев ГЛЖ возрастает риск развития таких осложнений, как кардиальные и церебральные сосудистые катастрофы [115], внезапная кардиальная смерть и нестабильная стенокардия [146]. Каким бы критерием не пользовались авторы, результаты воспроизводят данные, полученные еще во Фрамингемском исследовании и в "пилотных" исследованиях на малом количестве наблюдений. SOLVID - регистр (1172 больных, 1 год): ГЛЖ повышает риск смерти в 1.3 раза [388], Sundstrom J. и соавт.[429](475 женщин, 5.2 года: ГЛЖ повышает риск смерти в 1.44 раза, метаанализ Vakili B.A. и соавт. [447] по результатам 20 исследований (48545 пациентов): ГЛЖ повышает сердечно-сосудистый риск в 1.5-3.5 раза, метаанализ Devereux R.B. и соавт. [240], включающий 20 000 пациентов: увеличение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений при ГЛЖ с 1.4 до 5.4 раза. ГЛЖ, по данным базовых эпидемиологических

исследований, является ведущим фактором риска сердечной недостаточности [54, 355, 385].

Данный вывод позволил включить ГЛЖ в так называемые "новые" факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [381]. Возникает по крайней мере два вопроса. Во-первых, насколько сильна ассоциация ГЛЖ с общепринятыми факторами риска, то есть насколько можно судить об изолированном влиянии ГЛЖ на прогноз пациента - и, во-вторых, насколько регрессия ГЛЖ повлияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность. Говоря иначе - соответствует ли ГЛЖ критериям "большого" фактора риска? Фактором риска называют признак, наличие которого "на входе" сочетается через некоторое время с развитием болезни "на выходе". При этом внутренние механизмы связи могут оставаться неизвестными. Считается достаточным, чтобы связь была сильной, воспроизводимой, не абсурдной с биологической точки зрения и не объяснялась полностью действием других факторов. Истинность ФР более вероятна, если доказано наличие зависимости "доза — эффект", когда увеличение (уменьшение) патогенного признака сопровождается нарастанием (снижением) заболеваемости или смертности.

Гетерогенность в проявлении факторов риска и метаболического синдрома, гемодинамические параметры артериальной гипертензии, варианты поражения органов-мишеней, выраженность атеросклеротического процесса формируют мозаичную картину АГ и требуют индивидуализации прогноза с учетом выраженности всех компонентов сердечно-сосудистого континуума. «Традиционные» факторы риска оказали свое воздействие на прогноз пациентов в изучаемой когорте. Риск развития нефатального Q-ИМ у мужчин был в 2,7 раза, смерти в 3,4 (в том числе смерти от сердечно-

сосудистых причин в 4,3 раза) выше, чем у женщин. У пациентов с наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно повышался риск развития ОНМК (ОР 2,3) и фатальных осложнений (ОР 3,1-3,7). Курение увеличивало риск нефатального Q- и неQ-ИМ в 3 раза. Частота нефатальных Q-ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность росли линейно соответственно повышению уровня ОХ. Достоверная связь средней силы (коэффициент Спирмена 0,31) была обнаружена между уровнем САД и частотой развития ОНМК. После анализа связи ГЛЖ и осложнений АГ при длительном проспективном наблюдении были сделаны следующие выводы:

1. Гипертрофия левого желудочка повышает относительный риск практически всех осложнений. У пациентов с ГЛЖ 15-летний риск смерти повышен в 2,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,9 раза, риск фатальных ИМ – в 4,5 раза. Гипертрофия ЛЖ повышает риск нефатального Q-ИМ и ОНМК – в 2 раза.

2. Уравнения линейной регрессии дают возможность прогнозировать риск фатальных осложнений и нефатального Q-ИМ у больного АГ на основании ИММЛЖ:

$$P(\text{вероятность смертельного исхода}) = -0,132 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

$$P(\text{вероятность фатального сердечно-сосудистого осложнения}) = -0,15 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

$$P(\text{вероятность нефатального Q-ИМ}) = -0,132 + 0,002 * \text{ИММЛЖ}.$$

3. Достоверность различий по сравниваемым исходам (фатальные осложнения, Q-ИМ у пациентов с разной ММЛЖ) проявляется к 13 -14 году наблюдения.

При анализе кривых дожития выявлено, что пациенты с концентрическим и смешанным типами ремоделирования отличаются высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин и частотой развития ИМ. Кривые общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ у пациентов без гипертрофии ЛЖ, с асимметричным и эксцентрическим типами геометрии ЛЖ были практически идентичными. Утолщение стенок левого желудочка в рамках концентрического и смешанного геометрических типов является предиктором "сосудистых" осложнений и может быть расценено как суррогатный маркер осложненного течения АГ.

Таким образом, гипертрофия левого желудочка соответствует критерию «доза-эффект», представляя линейную зависимость между ИММЛЖ и вероятностью исхода с корректной степенью достоверности. Поражение органов-мишеней мультифакторно и испытывает на себе воздействия «традиционных» факторов риска. ГЛЖ в качестве самостоятельного ФР имеет смысл рассматривать лишь в случае ее независимость от других ФР. При применении более сложных математических методов математического прогнозирования ГЛЖ проявила себя в качестве самостоятельного ФР фатальных осложнений, нефатального Q—ИМ и ОНМК. Путем многофакторного анализа (Classification Tree) выделено три независимых фактора риска общей и сердечно-сосудистой смертности: общий холестерин выше 5,8 ммоль/л, ТЗС выше 1,1 мм и мужской пол., независимым фактором риска нефатального ИМ явились утолщение задней стенки ЛЖ выше 9 мм. независимыми факторами риска нефатального ОНМК явились уровень САД выше 162 мм рт.ст. и ИММЛЖ в расчете на рост выше 170 г/м. Таким образом, ГЛЖ становится ФР атеросклеротических фатальных и нефатальных осложнений. Среди

механизмов развития внезапной смерти и ИМ у пациентов с ГЛЖ обсуждается относительная коронарная недостаточность и жизненно опасные аритмии в гипертроированном левом желудочке. В изучаемой когорте уже минимальное утолщение стенок ЛЖ (свыше 0,9 см) явилось предиктором развития нефатального ИМ. Возможно, начавшись и прогрессируя в течение 15 лет, гипертрофия ЛЖ достигла большего уровня. Однако, возможно, в случае развития ИМ ГЛЖ выступает не столько патогенетическим компонентом, сколько маркером этого осложнения. Учитывая односторонность процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, можно предположить параллельное с ГЛЖ развитие атеросклеротической бляшки в коронарных артериях и ухудшение коронарного кровотока в рамках системной гипоперфузионной реакции.

В развитии ОНМК имеют значение гемодинамический компонент и гипертрофия стенок левого желудочка. Наличие ГЛЖ повышает риск развития ОНМК в 2 раза, что свидетельствует об односторонности процессов ремоделирования левого желудочка и сосудистого компонента. Если связь ГЛЖ и инфарктов миокарда можно объяснить развитием ишемической реакции в гипертроированном миокарде, то повышение риска ОНМК позволяет предположить более глубокую взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и формирования атеросклеротической бляшки. Возможно, в развитии ОНМК имеет значение сниженный уровень протеина C, ассоциированный с ГЛЖ и высокий уровень АД, создающий предпосылки для эмболии в сосуды головного мозга. Малая распространенность мерцательной аритмии среди пациентов, включенных в исследование и перенесших ОНМК (8%) дает основу для сомнений о

значимости эмболии из полостей сердца в развитии этого осложнений в изучаемой группе.

Путем логистического регрессионного анализа была вычислена вероятность сердечно-сосудистых осложнений при наличии независимых факторов риска с включением «традиционных» и показателей ремоделирования миокарда, что позволило максимально индивидуализировать прогноз пациента и уточнить место эхокардиографических показателей в профилактической работе с пациентом. Поступательный характер сердечно-сосудистому континууму создает триада «атеросклеротическая бляшка-гипертрофия левого желудочка - утолщение сосудистой стенки». Направление процесса зависит от комбинации триады с факторами риска. Так, при условии высокого уровня систолического артериального давления (выше 162 мм рт.ст.) сердечно-сосудистым осложнением станет ОНМК, курение, наследственность и высокий общий холестерин крови (выше 5,7 ммоль/л) увеличивают риск развития Q-инфарктов миокарда и фатальных сердечно-сосудистых осложнений, мужской пол – риск общей смертности и сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, общая направленность сердечно-сосудистого континуума обеспечивается инициацией процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, а индивидуальность – различными комбинациями с гемодинамическими параметрами АГ и факторами риска. Среди показателей ремоделирования левого желудочка, определяющих долгосрочный прогноз, встречается легко и без погрешностей измеряемая толщина задней стенки левого желудочка. Этот показатель выше 1.3 см является фактором риска фатальных осложнений, выше 1.1 – фатальных сердечно-сосудистых осложнений, а выше 0.9 см. – фактором риска Q-ИМ. Последний факт

свидетельствует, что уже в рамках неизмененной ММЛЖ незначительное утолщение стенок левого желудочка (также в еще рамках общепринятой нормы) может служить предиктором сердечно-сосудистых осложнений. ИММЛЖ, вычисляемый по формуле Devereux R.B, явился предиктором ОНМК, однако, индексированный не на площадь поверхности тела, а на рост, что соответствует данным полученным в проспективном исследовании LIFE, которое выявило большую значимость критерия De Simone (ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup>) при стратификации риска осложнений [247]. Индексированный на рост показатель является независимым от ожирения. Его использование предполагает, что лица с одинаковым ростом должны иметь сопоставимую ММЛЖ. Если у пациента с сопутствующим ожирением ММЛЖ/рост выше, то негативное влияние ГЛЖ уже присутствует, несмотря на нормальные показатели ММЛЖ/площадь поверхности тела. Таким образом, для стратификации риска большинства сердечно-сосудистых осложнений в изучаемой когорте достаточно использовать наиболее простой показатель – толщина задней стенки ЛЖ, для стратификации риска ОНМК – ММЛЖ, индексированную на рост. Несмотря на имеющиеся в литературе публикации о преимущественной значимости левого предсердия и его индексированного показателя в оценке «гипертонического сердца» и прогноза пациента с АГ [173], в наблюдаемой группе левое предсердие (как абсолютный, так и индексированный показатель) не выступил в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений. Ассоциированные с дилатацией левого предсердия нарушения ритма являлись показаниями к исключению из исследования, чем, возможно, обусловлено отсутствие влияния ЛП на прогноз в изучаемой когорте.

В целом частота осложнений у пациентов без ГЛЖ мало отличалась от аналогичных показателей в группе контроля. У пациентов без ГЛЖ увеличен риск развития нефатального Q-ИМ (в 2,4 раза по сравнению с группой контроля,  $p>0.05$ ) и нeQ-ИМ (в 3 раза,  $p<0.05$ ). Однако, принимая во внимание сложности верификации ИМ без Q, можно констатировать, что в целом группа пациентов с АГ и неизмененной ММЛЖ не имеет серьезных различий в прогнозе по сравнению с практически здоровыми людьми.

Учитывая практически 100% распространность нарушений релаксации у пациентов с ГЛЖ, сравнивалась частота осложненного течения АГ в зависимости от состояния ДДФЛЖ при отсутствии ЭхоКГ признаков ГЛЖ. В таблице 5.7 приведены данные о частоте осложнений в двух группах больных АГ без ГЛЖ – с ДДФЛЖ (28 человек) без ГЛЖ (74 чел.). В целом характер течения АГ у пациентов без ГЛЖ достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ является предиктором ОНМК. Возможны два механизма связи ДДФЛЖ и ОНМК. Нарушение процессов расслабления, являясь маркером ранней стадии сердечной недостаточности, соответствуют гипоперфузионным нарушениям, в частности, в сосудах головного мозга.

Наруженная функция эндотелия является механизмом инициации, роста и дестабилизации атеросклеротической бляшки с первого уровня сердечно-сосудистого ремоделирования. Распространенность атеросклероза по данным ультразвуковой допплерографии сосудов шеи и коронароангиографии составляет около 50%, что соответствовало суммарной частоте осложнений (общей конечной точке) при 15-летнем наблюдении. Вероятно, процессы роста и дестабилизации

атеросклеротической бляшки протекают параллельно поражению органов-мишеней. Утолщение сосудистой стенки, нарушение эндотелиального звена гемостаза, гипоперфузия органов-мишеней способствует локальному повреждению сосудистой стенки и дестабилизации бляшки. В свою очередь, переходящая ишемическая атака, связанная с локальным сужением сосуда, способствует гипоперфузионным расстройствам в органе-мишени. Гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки в сонных и коронарных артериях встречались достаточно редко (1.2 % для сонных, 23% для коронарных артерий, что связано с особенностями отбора пациентов на коронароангиографию). В абсолютных цифрах преобладали гемодинамические бляшки в коронарных артериях (у 17 человек) по сравнению с сонными артериями (4 человека). Данные проспективного наблюдения, показавшие большую частоту Q-ИМ по сравнению с ОНМК, также подтверждают более частое вовлечение в атеросклеротический процесс сосудов сердца. Клинические проявления этого уровня ремоделирования соответствуют осложненной стадии АГ и проявлениям системного атеросклеротического процесса. Переходящая ишемическая атака является проявлением гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки, инфаркты миокарда и головного мозга – проявлением окклюзирующего поражения сосудов. На рис. 4.7 приведены диагностические инструментальные и клинические особенности каждого уровня сердечно-сосудистого ремоделирования и ассоциированные с ним осложнения по данным 15-летнего проспективного наблюдения.



Рис. 4.7. Диагностические, клинические и прогностические детерминанты различных уровней сердечно-сосудистого ремоделирования у больных с АГ.

Среди изучаемой группы пациентов с АГ в 10% (у 55 человек) признаков ремоделирования сердечно-сосудистой системы выявлено не

было, в 18% (у 99 человек) обнаружены признаки дисфункции эндотелия либо диастолической дисфункции левого желудочка). В целом характер течения АГ у пациентов в этих двух группах достаточно мягкий, риск осложнений не превышает группу контроля, однако нарушение расслабления ЛЖ является предиктором ОНМК. На уровне структурных изменений находилось 42 % пациентов (234 человек). Гипоперфузионные осложнения в сочетании с поражением органов-мишеней наблюдались в 24% случаях (132 пациента). Атеросклеротические осложнения по данным УЗДГ и коронароангиографии выявлялись у 50% пациентов, но в 6% случаях стенозы (21 человек) были гемодинамически значимыми. Таким образом, прогноз в исследуемой когорте в большей мере обусловлен структурно-функциональными адаптивными изменениями, что объясняет относительно малую частоту фатальных осложнений и длительный (более 10 лет) относительно благополучный период до развития осложненного течения заболевания.

Таким образом, ремоделирование сердца и сосудов у больного АГ рассматривается в рамках сердечно-сосудистого континуума как сложный многоуровневый процесс, начинающийся с функциональных изменений в сердце и сосудистом русле, походящий через уровень адаптивных структурных изменений в органах-мишениях к фазе дезадаптации, проявлениями которой являются снижение сердечного выброса, гипоперфузия органов-мишеней и клинически манифестный атеросклероз. Результаты ультразвукового исследования сердца и сосудов позволяют выявить уровень сердечно-сосудистого ремоделирования и построить индивидуальную модель 15-летнего прогноза осложнений у пациента с АГ с высокой долей вероятности.

## **Выводы.**

**1.** Артериальная гипертензия уже на ранних стадиях (1-2 степень повышения АД, длительность АГ менее 5 лет) ассоциируется с отягощенным по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственным анамнезом (ОР 1.9,  $p<0.05$ ), курением (ОР 1.5,  $p<0.01$ ), нарушениями липидного обмена ( $p<0.01$ ), абдоминальным типом ожирения ( $p<0.05$ ), повышенным уровнем тощаковой глюкозы ( $p<0.05$ ), мочевой кислоты ( $p<0.01$ ), нарушенным суточным ритмом артериального давления по данным СМАД ( $p<0.05$ ).

**2.** Установлены следующие основные типы реакции сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ 1-2 степени:

- Функциональные нарушения в виде нарушения расслабления левого желудочка (78%) и сосудистой стенки (83,5%);
- Морфологические изменения в виде гипертрофии левого желудочка (48%), преимущественно по концентрическому типу (30%) и утолщение сосудистой стенки (64%);
- Нарушение перфузии в почках по вазоконстрикторному (41%) или гипоперфузионному типу (21%) и среднемозговых артериях (24%);
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий (у 50% пациентов), гемодинамически значимый в 4-9% случаях.

**3.** ГЛЖ в изучаемой когорте ассоциируется с нарушением суточного ритма АД с недостаточным снижением САД ( $p<0.05$ ) и ДАД ( $p<0.01$ ) в ночные часы, мужским полом ( $\chi^2 5,20$ ), наследственным сердечно-сосудистым анамнезом ( $\chi^2 5,0$ ), абдоминальным типом ожирения ( $\chi^2 4,1$ ). Увеличение ТИМ ассоциировано с наследственным сердечно-сосудистым анамнезом ( $\chi^2 8,2$ ), мужским полом ( $\chi^2 5,2$ ), повышенными уровнями мочевой кислоты ( $p<0.05$ ), фибриногена ( $p<0.05$ ) и липопротеидов низкой

плотности ( $p<0,01$ ). Процессы гипертрофии левого желудочка и сосудистой стенки являются точкой приложения и показателями степени воздействия большинства факторов риска и компонентов липидно-метаболического синдрома.

4. Корреляционные связи внутри сердечно-сосудистого континуума ( $r=0.31-0.41$ ) свидетельствуют об односторонности процессов утолщения стенок левого желудочка, структурно-функциональных изменений сосудистой стенки в рамках единого, «гипертрофического» типа перестройки сердечно-сосудистой системы.

5. Установленные корреляционные связи между ИММЛЖ и процессами атеросклероза сонных ( $r=0.34$ ) и коронарных артерий ( $r=0.43$ ) позволяют считать гипертрофию левого желудочка, наряду с ТИМ и функциональным состоянием эндотелия, суррогатным маркером атеросклероза.

6. Установлена гетерогенность изменений кровотока в почках. Повышение скоростных показателей кровотока с повышенным периферическим сопротивлением и признаками ангиоспазма выявляются у 41% пациентов, гипоперфузионные нарушения в виде снижения скоростных показателей в аркуатных артериях почек у 21% пациентов. Вазоконстрикторный тип периферического кровотока ассоциирован с поражением сердца (гипертрофия левого желудочка преимущественно по концентрическому типу), а гипоперфузионный – с сосудистыми поражениями (с утолщением ТИМ и дисфункцией эндотелия).

7. Пациенты с АГ 1-2 степени отличаются симметричным снижением кровотока в среднемозговых артериях и повышенным сопротивлением в сосудах головного мозга. Снижение пиковой скорости в среднемозговых артериях выявлено у 24% пациентов и ассоциировано с процессами

гипертрофии левого желудочка и сосудистой стенки, нарушенной способностью плечевой артерии к дилатации, процессом атеросклероза в сонных артериях ( $p<0,05$ ).

8. Гипертрофия левого желудочка повышает относительный риск практически всех конечных точек сердечно-сосудистого континуума. При этом у пациентов с ГЛЖ 15-летний относительный риск фатальных осложнений повышен в 2,4 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,9 раза, риск фатальных ИМ – в 4,5 раза, риск нефатального Q - ИМ и ОНМК – в 2 раза. Различия по сравниваемым исходам проявляются к седьмому году наблюдения и становятся достоверными к 13-14 году. Пациенты со смешанным типом ГЛЖ отличаются высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин и частым развитием ОКС, концентрический тип ГЛЖ является предиктором нефатальных ОНМК.

9. Независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений по данным 15-летнего проспективного наблюдения являются толщина задней стенки левого желудочка (свыше 1,1 мм), уровень общего холестерина крови (выше 5,7 ммоль/л) и наследственность. Независимыми факторами риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений являются общий холестерин (выше 5,8 ммоль/л), мужской пол, толщина задней стенки левого желудочка (выше 1,1 см). Независимые предикторы острого коронарного синдрома – толщина задней стенки левого желудочка (выше 0,9 мм), уровень общего холестерина, наследственность и курение, а нефатального ОНМК – уровень систолического артериального давления выше 162 мм рт.ст. и ММЛЖ/рост выше 170 г/м<sup>2</sup>.

10. Процессы структурно-функционального ремоделирования миокарда и сосудистой стенки объединены в многоуровневую систему формирования

поражения органов-мишеней с их последующей гипоперфузией и инициацией генерализованного атеросклеротического процесса и являются показателями высокого риска сердечно-сосудистых осложнений по результатам длительного проспективного наблюдения.

## **Практические рекомендации.**

1. Установленный количественный вклад каждого фактора риска, включая такие, как общий холестерин (выше 5,7 ммоль/л), наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, показатели эхокардиографического обследования (толщина ЗС выше 0,9 см, ММЛЖ/рост выше 170г/м<sup>2</sup>) позволяют использовать эти данные для индивидуального динамического контроля, обозначения целевых уровней факторов риска и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий.
2. Определенные в работе тесные взаимосвязи между отдельными компонентами сердечно-сосудистого континуума дают основание рекомендовать комплексный интегрированный подход для достижения наиболее эффективных лечебно-профилактических мероприятий.
3. Результаты работы позволяют выявить группы пациентов с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, такие, как гипертрофия левого желудочка, преимущественно по концентрическому и смешанному типам, увеличение общего холестерина (выше 5,7 ммоль/л).
4. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ 1-2 степени по составленным таблицам риска с включением в качестве исходных показателей «традиционные» факторы риска и основные параметры сердечно-сосудистого ремоделирования позволяют с высокой долей вероятности строить долгосрочную модель сердечно-сосудистого континуума в конкретной клинической ситуации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасов, М.К. Функциональное состояние левых отделов сердца у больных ИБС при изометрической нагрузке : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / М.К. Аббасов. - Баку, 1989. - 17 с.
2. Абу Кхаиф, М.Д. Эхокардиографические и кардиотониметрические параллели при гипертонической болезни : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / - М.Д. Абу Кхаиф. - Харьков, 1988. - 20 с.
3. Агеев, Ф.Т. Возможности ультразвуковой допплеровской эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции у больных с сердечной недостаточностью [Текст] / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. - 1994. - Т.34, №12. - С. 12-17.
4. Агеев, Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца [Текст] / Ф.Т. Агеев // Сердеч. недостаточность. - 2000. - Т.1, №2. - С. 48-53.
5. Али Садек, А. Нормальный внутрисердечные потоки у лиц среднего возраста по данным допплерэхокардиографии [Текст] / А.Али Садек, Л.М. Сергакова, О.Ю. Атьков // Терапевт. арх. - 1989.- Т.61, № 9. - С. 85-92.
6. Арабидзе, Г.Г. Тяжелая и злокачественная гипертония (оптимизация лечения) [Текст] / Г.Г. Арабидзе, Л.А. Канцельсон, А.В. Быков // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. - 1988. - Т. 11, № 1. - С. 54.
7. Багмет, А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии [Текст] / А.Д. Багмет // Кардиология. – 2002. –Т.42, №3. – С. 83-86.

8. Баймарголов, Ф.М. Тканевая инсулинерезистентность и функциональное состояние эндотелия крупных сосудов у больных артериальной гипертензией [Текст] / Ф.М. Баймарголов, А.Д. Булгакова, М.Е. Куренкова // Терапевт. арх. - 2002. - Т.74, №12. - С. 24-26.
9. Балахонова, Т.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией [Текст] / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Ахметжанова // Терапевт. Арх. - 1998. - Т.70, №4. - С. 15-19.
- 10.Барац, С.С. Диастолическая дисфункция по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации [Текст] / С.С. Барац, А.Г. Закроева // Кардиология. - 1998. - Т.38, № 5. - С. 69-76.
- 11.Бащинский, С.Е. Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стрессдопплерэхокардиографии у больных ишемической болезни сердца [Текст] / С.Е. Бащинский, М.А. Осипов // Кардиология. - 1991. - Т. 31, № 9. - С. 28-31.
- 12.Бащинский, С.Е. Применение стрессдопплерэхокардиографии для диагностики ИБС в амбулаторных условиях : автореф. дис....канд. мед. наук [Текст] / С.Е. Бащинский. - М., 1991. - 23 с.
- 13.Беленков, Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков // Терапевт. архив. - 1994. - Т. 66, № 9. - С. 3-7.
- 14.Беленков, Ю.Н. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной

- недостаточностью [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова // Кардиология. – 1996. – Т. 32, №4. – С. 15-22.
15. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход [Текст] / Ю.Н. Беленков // Сердеч. недостаточность. – 2005. -Т. 3, №4. – С. 161-163.
16. Белоусов, Ю.Б. Место антагонистов кальция в лечении артериальной гипертонии [Текст] / Ю.Б. Белоусов // Кардиология. - 1991. - Т. 31, №4. - С. 5-9.
17. Белоусов, Ю.Б. Диастолическая дисфункция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, диагностики, лечения [Текст] / Ю.Б. Белоусов, Н.Ю. Ханина, А.А. Упницкий // Клинич. медицина. – 2001. – Т.41, №2. – С. 17-21.
18. Биохимия и физиология семейства эндотелинов [Текст] / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова // Кардиология. -2000. – Т.40, №6. - С.78-85.
19. Бойцов, С.А Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы [Текст] / С.А Бойцов // Артериал. гипертензия. -2002. – Т.8, №5. –С. 6-14.
20. Бойцов, С.А Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии [Текст]/ С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. - 2006. – Т.1, №3. – С.12-18.
21. Бубнов, Ю.И. Семейные и несемейный формы артериальной гипертонии [Текст] / Ю.И. Бубнов, Г.Г. Арабидзе, Н.В. Максимова // Терапевт. архив - 1993. - Т. 65, № 12. - С 16-19.

- 22.Буйвальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В.И. Буйвальцев // Междунар. мед. журн. - 2002. - №3. - С.5-15.
- 23.Васюк, Ю.А. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [Текст] / Ю.А. Васюк, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Сердеч. недостаточность. – Т.2, №4. – С. 79-81.
- 24.Взаимосвязь некоторых факторов метаболизма со структурой диастолы левого желудочка при артериальных гипертониях [Текст] / Ю.С. Малов, В.Н. Ардашев, А.Г. Обрезан, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Междунар. мед. обзоры. - 1994. - Т.2, № 1. - С. 58-61.
- 25.Возможности обратимого развития гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни [Текст] / А.Б. Бахшалиев, Э.Х. Ахметзянова, Р.Ф. Гаджиев, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Клинич. медицина. - 1989. - Т. 67, № 3. - С. 10-17.
- 26.Волков, В.С. О клиническом значении уменьшения ночных значения артериального давления у больных гипертонической болезнью [Текст] / В.С. Волков, Е.С. Мазур, В.В. Мазур // Кардиология. -1999. – Т.39, № 12.– С. 32-34.
- 27.Волков, Г.В. Применение нагрузочной эхокардиографии с добутамином для диагностики ишемической болезни сердца и выявления жизнеспособного миокарда [Текст] / Г.В. Волков, М.А. Осипов, С.Е. Башинский // Терапевт. архив. - 1992. - Т 64, № 4. – С. 116-120.
- 28.Волкова, Э.Г. Хронические неинфекционные заболевания. Новый подход к проблеме [Текст] / Э.Г. Волкова // Новые технологии профилактики,

- диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. – Челябинск. - 1997. – С.9-19.
- 29.Гельфгат, Е.Б. Применение изометрической нагрузки для повышения диагностической ценности дипиридамоловой пробы у больных со стенокардией [Текст] / Е.Б. Гельфгат, Р.Ф. Абдуллаев, Н.М. Ягизарова // Кардиология. - 1991. - Т. 31, № 11. - С. 30-33.
- 30.Геращенко, Ю.С. Течение коронарной недостаточности у больных гипертонической болезнью с гипертрофией миокарда левого желудочка (по данным длительного амбулаторного наблюдения) : автореф. дис...канд. мед. наук [Текст] / Ю.С. Геращенко - М., 1991. - 20 с.
- 31.Гогин, Е.Е. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни [Текст] / Е.Е. Гогин, В.П. Седов // Терапевт. архив. - 1999. – Т.68, № 4. - С.5-10.
- 32.Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия [Текст] / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Е.М. Носенко, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова // Кардиология. – 2000. – Т.40, № 4. – С. 83-88.
- 33.Голубев, С.А. Гемодинамика, морфофункциональное состояние сердца и гормоны надпочечников у больных гипертонической болезнью при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук / С.А. Голубев. - М., 1993. - 22 с.
- 34.Грачев, А.В. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая дисфункция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии

- левого желудочка сердца [Текст] / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова, С.Б. Мостовщиков // Кардиология. – 2000. – Т.40, № 3. – С. 31-33.
- 35.Грачев, А.В. Ремоделирование левого желудочка сердца и реакция гемодинамики на дозированную ножную изометрическую физическую нагрузку у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, С.Б. Мостовщиков, Г.У. Ниязова // Кардиология. -2001. – Т.41, № 9. - С.64-69.
- 36.Григорян, Г.З. Изучение влияния гемодинамического фактора на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией и оценка терапии : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Г.З. Григорян. - Ереван, 1990. - 24 с.
- 37.Гургенян, С.В. Состояние гемодинамики, функции и перфузии миокарда у больных артериальной гипертонией с различной степенью гипертрофии левого желудочка [Текст] / С.В. Гургенян, Р.С. Микаелян, Е.С. Микаелян // Кардиология. - 1991. - Т.31, № 2 .- С. 64-67.
- 38.Дедов, И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / И.И. Дедов // Сердеч. недостаточность. – 2003. - Т.4, № 1. – С. 15-16.
- 39.Длительное применение бета-блокаторов у больных гипертонической болезнью с различной степенью выраженности гипертрофии левого желудочка [Текст] / И.К. Шхвацабая, Х.Э.Чарыев, А.П. Юрненев, С.А. Голубев // Терапевт. арх. - 1986. - Т. 58, № 11. - С.32-37.
- 40.Дмитриев, А.М. Эхокардиографическая оценка анатомии и функции левого желудочка при неосложненной артериальной гипертензии у мужчин, занятых физическим трудом [Текст] / А.М. Дмитриев // Кардиология. - 1991. - Т.32, № 1. - С.86-87.

41. Дубов, П.Б. Миокардиальный резерв перфузии и гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью и "немой" ишемии миокарда [Текст] / П.Б. Дубов, Т.В. Фофанова, Е.Н. Остроумов // Кардиология. - 1994. - Т. 34, № 5-6. - С.126-128.
- 42.Дядык, А.И. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями (обзор) [Текст] / А.И.Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая // Терапевт. арх. - 1995. - Т. 67, № 8. - С. 65-68.
- 43.Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса – методы исследования и клиническое значение [Текст] / А.А. Затерйщикова, Д.А.Затейщиков // Кардиология. -1998. – Т.38, № 9. - С.68-80.
- 44.Зимин, Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X [Текст] / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 6. – С. 71-80.
- 45.Зияев, Ю.Н. Гемодинамический ответ больных с артериальной гипертензией на дозированную ножную изометрическую нагрузку под влиянием вазодилататоров различных классов [Текст] / Ю.Н. Зияев, Н.П. Никитин, Гоур Шундар Шаха // Кардиология. - 1991.- Т. 31, № 12. - С. 38-42.
- 46.Зубарев, М.А. Динамика насосной и сократительной функции сердца при дозированной изометрической ножной нагрузке [Текст]/ М.А. Зубарев, А.А. Думлер, З.В. Косков // Физиология человека. - 1991. - Т. 17, № 3. - С. 60-63.

- 47.Иванова, О.В. Определение чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией [Текст] / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова // Кардиология. – 1998. - Т38, № 3. - С.37-42.
- 48.Изометрическая допплерстрессэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / А.Н. Шопин, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Кардиология. – 2000. – Т.40, № 8. - С.11-13.
- 49.Изометрическая допплерстрессэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца [Текст] / А.Н. Шопин, Б.В. Головский, Л.И. Миньковская, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Ультразвук. диагностика. - 2000. – № 4. – С. 53-57.
- 50.Каипов, А.А. Диастолическая функция левого и правого желудочков сердца у нелеченых больных артериальной гипертензией и здоровых лиц по данным допплерографии [Текст] / А.А. Каипов. - Ташкент, 1991.- 15с. - Деп. в ГЦНМБ 7.11.91, N 031893.
- 51.Каипов, А.А. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью при курсовой антигипертензионной терапии [Текст] / А.А. Каипов, Л.А. Аляви, А.В. Грачев // Кардиология. - 1995. - Т.35, № 6. - С. 51-54.
- 52.Капелько, В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца [Текст] / В.И. Капелько // Кардиология. - 1991. - Т.31, № 5. - С. 102-105.

- 53.Карнаски, И.Н. Значение давности артериальной гипертонии и возраста пациента в формировании структуры и функции левого желудочка [Текст] / И.Н. Карнаски, В.С. Желев // Кардиология. - 1992. - Т.32, № 4. - С. 78-81.
- 54.Клейст, П. Снижение АД при применении органических нитратов [Текст] / П.Клейст, В.Д. Буссман // Терапевт. арх. - 1993. - Т.65, № 2. - С. 90-93.
- 55.Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 7 – С.39-42.
- 56.Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинрезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка сердца с гиперсекрецией инсулина [Текст] / Ю.С. Зимин, Т.В. Родоманченко, Т.А. Бойко, А.А. Козина // Кардиология. –1998. - Т.38, №4. – С. 9-13.
- 57.Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике диагностике [Текст] / под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. — М. : Видар, 1998. - Т.5. - 356 с.
- 58.Козлитина, Т.В. Особенности артериальной гипертонии у больных с выраженным алиментарно-конституциональным ожирением [Текст] / Т.В. Козлитина, М.М. Романов, Л.Ю. Чурганова // Кардиология. -1994. - Т.34, № 11. - С. 26-28.
- 59.Козлов, В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция [Текст] / В.И. Козлов // Кардиология. –2003. –Т.43, №3. – С. 79-85.

- 60.Кокорин, С.В. Применение физических нагрузок для оценки тяжести и эффективности лечения гипертонической болезни [Текст] / С.В. Кокорин // Кардиология. - 1992. - Т. 32, № 9-10. - С. 97-102.
- 61.Кокорин, С.В. Оценка с помощью нагрузочных проб антигипертензивного эффекта медикаментозных препаратов пролонгированного действия и нефармакологического метода лечения (акупунктура) у больных гипертонической болезнью : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / С.В. Кокорин. - М., 1993. -22 с.
- 62.Коркушко, О.В. Изменение функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью пожилого возраста [Текст] / О.В. Коркушко, И.Н. Гидзинская // Терапевт. арх. - 1991. - Т. 63, № 4. - С.29-33.
- 63.Коркушко, О.В. Изучение диастолической функции в клинике/ О.В. Коркушко , Г.З. Мороз , И.И. Гидзинский [Текст] // Кардиология. - 1992. - Т. 32, № 5. - С. 92-96.
- 64.Крылов, А.Н. К вопросу о дифференциальной диагностике различных форм гипертонической болезни с неадекватной гипертрофией левого желудочка [Текст] / А.Н. Крылов, Ю.М. Лыткин // Терапевт. арх. - 1989. - Т. 61, № 9. - С. 20-24.
- 65.Кудайбердиева, Г.З. Нагрузочная допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями безболевой ишемии [Текст] / Г.З.Кудайбердиева, Э.М. Мирракимов, Д.А. Усыбаева // Кардиология. - 1994. - Т. 34, № 3-4. - С.22-25.
- 66.Кузин, А.И. Клинико-патогенетические типы коронарной и сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и ишемической

- болезнью сердца : автореф. дис. ...д-ра мед. наук [Текст] / А.И. Кузин. - Оренбург, 1998. - 42 с.
67. Кузнецов, В.А. Сравнительная оценка нагрузочных электрокардиографических и эхокардиографических проб в диагностике недостаточности коронарного кровообращения [Текст] / В.А. Кузнецов, О.С. Антонов, Т.П. Ахмут // Терапевт. арх. - 1988. - Т. 60, № 9. - С. 99-102.
68. Лиознова, Э.А. Особенности реакции на изометрическую нагрузку у женщин со стабильной артериальной гипертензией [Текст] / Э.А. Лиознова, Г.А. Евдокимова, Б.Г. Бершадский // Кардиология. - 1991. - Т. 31, № 2. - С. 61-64.
69. Лиознова, Э.Н. Структура гемодинамической реакции на изометрическую нагрузку в зависимости от исходного уровня артериального давления [Текст] / Э.Н. Лиознова, М.В. Лиознов // Физиология человека. - 1994. - Т. 20, № 2. - С. 73-79.
70. Лукьянов, В.Ф. Состояние вазомотории и реактивности микроциркуляторных сосудов при гипертонической болезни [Текст] / В.Ф. Лукьянов // Применение лазерной допплеровской флуорометрии в медицинской практике. - М. : Медицина, 1996. - 56 с.
71. Лукьянова, Е.Б. Состояние сократительной функции и объемных характеристик камер сердца у больных гипертоническими кризами: автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Е.Б. Лукьянова. - М., 1991. - 28 с.
72. Маев, И.В. Изменения гемодинамики при нарушении сердечного ритма и проводимости [Текст] / И.В. Маев, Л.П. Воробьев, И.Б. Любимов // Терапевт. арх. - 1992. - Т. 64, № 5. - С. 119-124.

- 73.Мазур, Н.А. Органные поражения нарушения метаболизма при артериальной гипертонии и влияние на них гипотензивной терапии [Текст] / Н.А. Мазур // Терапевт. арх. - 1995. - Т. 67, № 6. - С.3-5.
- 74.Маколкин, В.И. Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальных гипертоний [Текст] / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Д.А. Напалков // Терапевт. арх. -1999. – Т.69, № 4. - С. 68-71.
- 75.Маколкин, В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни [Текст] / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.И. Павлов // Кардиология. – 2002. – Т.42, № 7. – С. 36-40.
- 76.Малая, Л.Т. Хроническая недостаточность кровообращения [Текст] / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб, И.А. Рачинский. – Киев : Здоровье, 1994. - 622 с.
- 77.Мартынов, А.И. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 1. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные патогенетические механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии [Текст] / А.И. Мартынов, О.Д.Остроумова, С.Ю. Гедгафова // Кардиология. – 2001. – Т.41, №5. – С. 74-77.
- 78.Маслова, Н.П. Влияние прозозина на структуру гемодинамических сдвигов при изометрической нагрузке у больных гипертонической болезнью [Текст] / Н.П.Маслова, Э.А. Лиознова, М.В. Лиознов // Кардиология. - 1994. - Т.34, № 5-6. - С.117-120.
- 79.Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца [Текст] / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев. – М. : Наука, 1993. -150 с.

- 80.Метелица, В.И. Гипертоническое сердце (гипертоническая болезнь сердца) и вторичная медикаментозная профилактика [Текст] / В.И. Метелица // Терапевт. арх. -1992. - Т. 64, № 2. - С. 112-116.
- 81.Микаелян, Е.С. Сравнительное изучение структурной и функциональной адаптации сердца при гипертонической болезни и вторичной артериальной гипертензии : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук [Текст] / Е.С. Микаелян. - Ереван, 1992. - 48 с.
- 82.Минкин, С.Р. Эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у лиц с пограничной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью и их родственников [Текст] / С.Р. Минкин, Ю.С. Титков // Терапевт. арх. - 1991. - Т. 63, № 4. - С. 27-29.
- 83.Невилнов, А.М. Реакция сердечно-сосудистой системы на статическую нагрузку [Текст] / А.М. Невилнов, Н.Н. Макарова // Теория и практика физической культуры. - 1981. - № 4. - С. 21-24.
- 84.Некоторые показатели дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте и их изменения на фоне гиполипидемической терапии [Текст] / Е.В. Шляхто, Е.В. Волкова, О.А. Беркович, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Российск. кардиологич. журн. - 2000. – Т.4, № 4. - С.12-14.
- 85.Ненарочнов, С.В. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка у железнодорожников Западной Сибири : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / С.В. Ненарочнов. - Новосибирск, 2003. -36 с.
- 86.Никитин, Н.П. Диастолическая функция правого желудочка и эффекты нифедипина у больных гипертонической болезнью / Н.П.Никитин, А.А. Каипов, А.Л. Аляви [Текст] // Кардиология. - 1994. - Т.34, № 9. - С. 25-28.

- 87.Обрезан, А.Г. Состояние системной гемодинамики, иммунной и гормональной систем при гипертонической болезни и хроническом пиелонефrite : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / А.Г. Обрезан. - СПб., 1994. - 22 с.
- 88.Оксид азота и NO-синтетазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях [Текст] / Е.Б. Меньшикова, Н.К.Зенков, В.П.Реутов, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Биохимия. - 2000. - Т65, № 4. - С. 485-503.
- 89.Ольбинская, Л.И. Новые подходы в подборе терапии больным гипертонической болезнью [Текст] / Л.И. Ольбинская, В.Ю. Стяжкин, С.Н. Ямщикова // Терапевт. арх. -1989. - Т. 61, № 9. - С. 24-28.
- 90.Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной гипертонии: механочувствительность эндотелия [Текст] / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова, А.Н. Рогоза, В.П. Никольский // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1993. – Т.57, №8. – С. 1-21.
- 91.Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности [Текст] / В.И. Новиков, Т.Н. Новикова, С.Р. Кузьмина-Крутецкая С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 2. – С. 78-85.
- 92.Оценка коронарного резерва у больных гипертонической болезнью в зависимости от геометрии левого желудочка [Текст] / Б. Г. Искендеров, Т. М. Шибаева, А. А. Минкин, А.А. Козина, Е.Н. Ющук // Кардиология. - 2005. – Т.45, № 1. – С.6-10.
- 93.Патогенез гипертрофии левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями (обзор) [Текст] / А.И. Дядык, А.Э. Багрий,

- И.А. Лебедь, М. Шибаева, А. А. Минкин // Кардиология. - 1995. - Т. 35, № 1. - С. 59-63.
94. Патология сердца при подагре. 1. Клиническое изучение [Текст] / О.В. Синяченко, Э.Ф. Баринов, В.К. Гринь, В.И. Новиков, Т.Н. Новикова // Кардиология. - 1997. - Т.37, № 10. - С. 49-51.
95. Поливода, С.Н. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния сердца у больных гипертонической болезнью и шумогенной артериальной гипертонией [Текст] / С.Н.Поливода, В.А. Бобров // Терапевт. арх. - 1986. - Т.76, № 11. - С. 14-17.
96. Полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента и NO-синтетазы и лиц с артериальной гипертонией, гипертрофией левого желудочка и гипертонической кардиомиопатией [Текст] / В.А. Степанов, К.В. Пузырев, М.Г. Спиридонова, В.И. Новиков, Т.Н. Новикова // Генетика. - 1998. - Т.11, №34. - С. 78-81.
97. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Д.А. Чистяков, Ж.Д.Кобалава, С.Н. Терещенко, И. Новиков, Т.Н. Новикова // Терапевт. арх. - 2000. - № 4. -С. 27-30.
98. Постнов, Ю.В. Первичная гипертензия как патологии клеточных мембран [Текст] / Ю.В.Постнов, С.Н. Орлов. - М. : Медицина, 1987. - 187 с.
99. Постнов, Ю.В. К истокам первичной гипертензии – подход с позиций биоэнергетики [Текст] / Ю.В. Постнов // Кардиология. -1998. - Т. 38, № 12. - С.41-48.
100. Потешкина, Н.Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной

- гипертонией [Текст] / Н.Г. Потешкина, П.Х. Джанашия // Артериальная гипертензия. - 2005. - Том 11, № 4. - С.45-49.
101. Примак, Г.Т. Гемодинамическое обеспечение дозированной физической нагрузки. Активность ренина содержащих альдостерона и половых гормонов у больных ювенильной гипертонией в процессе лечения бета-блокаторами : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Г.Т. Примак. - Киев, 1991. - 19 с.
  102. Применение пробы с изометрической нагрузкой при гипертонической болезни [Текст] / Г.Т. Ахунова, Н.М. Курмаева, Д.К. Туляганова, М. Шибаева, А. А. Минкин // Мед. журн. Узбекистана. -1991. - № 5. - С. 67-69.
  103. Применение стресс-допплер-эхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца [Текст] / С.Е. Бащинский, М.А. Осипов, Б.Я. Барт, М. Шибаева, А. А. Минкин // Кардиология. -1991. - Т. 31, № 11. - С.26- 30.
  104. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). - Москва, 2005. – 15 с.
  105. Роль различных клинических гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности [Текст] / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, Ю.М. Лопатин, М. Шибаева, А. А. Минкин // Кардиология. - 1995. - Т. 35., № 11. - С.4-12.
  106. Руничина, Н.К. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные системы при начальной стадии гипертонической болезни [Текст] / Н.К. Руничина, А.Н. Рогозова, О.А. Вихерт // Терапевт. арх. - 1995. - Т. 67, № 9. - С. 39-42.

107. Рязанов, А.С. Агрегация тромбоцитов у больных с различными формами гипертрофии левого желудочка и ее динамика при длительном наблюдении и лечении [Текст] / А.С. Рязанов, З.А. Габбасов, А.П. Юрненев // Терапевт. арх. – 2002. – Т.72, № 11 – С.50-53.
108. Рязанов, А.С. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы [Текст] / А.С.Рязанов, А.А. Аракелянц, А.П. Юрненев // Клинич. медицина. – 2003. – № 6. – С. 15-18.
109. Сафонов, Ю.Д. Фазовый анализ сердечного цикла у человека по ультразвуковой допплервальвулографии [Текст] / Ю.Д. Сафонов //Физиол. журн. СССР. - 1968. - Т.54, № 1. - С 113-119.
110. Седов, В.П. Клиническое значение измерения акустической плотности тканей в эхокардиографии [Текст] / В.П. Седов, М.Н. Алехин // Терапевт. арх. – 1999. – Т.71, № 4. – С. 65-68.
111. Сергакова, Л.М. Возможности импульсной допплерэхокардиографии в оценке фазовой деятельности левого желудочка у больных симптоматическими артериальными гипертензиями [Текст] / Л.М. Сергакова, Е.Д. Космачева, Д.М. Атаумаханова // Терапевт. арх. - 1990. - Т. 62, № 4 . - С. 18-21.
112. Сергеева, Е.В. Оценка функционального состояния сердечнососудистой системы с использованием изометрической нагрузки у больных инфарктом миокарда старше 60 лет : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Е.В. Сергеева. - М., 1990. - 16 с.
113. Сидоренко, Г.И. Концепция органов-мишеней с позиции ауторегуляции [Текст] / Г.И. Сидоренко // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 5. – С. 82-86.

114. Смирнов, А.Д. Оценка расслабления миокарда левого желудочка при ИБС и артериальной гипертензии [Текст] / А.Д.Смирнов, С.К. Чупина // Физиология человека. - 1992. - Т. 18, № 1. - С.123-127.
115. Смоленский, А.В. Особенности формирования артериальной гипертензии [Текст] / А.В. Смоленский, В.М. Шамарин // Артериальные гипертензии : Сб. науч. тр.- М., 1989. - С. 85-88.
116. Соуэрс, Д.Р. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Д.Р.Соуэрс, М.А. Лестер // Междунар. мед. журн. - 1999. - № 11-12. - С.4-15.
117. Сравнительные аспекты структуры и функционального состояния миокарда при асимметрической гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью и гипертрофической кардиомиопатией [Текст] / А.П. Юрьев, Е.Г. Дьяконова, А.Н. Толстов, А.В. Смоленский, В.М. Шамарин // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. -1988. - № 1. - С. 19-23.
118. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Д.В. Захаров, М. Шибаева, А. А. Минкин // Кардиология. -1999. – Т.39, № 2.– С. 49-55.
119. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение [Текст] / И.Е. Чазова, В.В. Дмитриева, С.Н. Торпигина, А.Н. Сумин, Д.М. Галимзянов // Терапевт. арх. - 2002. – Т.75, №9. - С. 50-57.
120. Сумин, А.Н. Доплеровские показатели внутрижелудочковых потоков наполнения в диагностике диастолической дисфункции у

- кардиологических больных [Текст] / А.Н. Сумин, Д.М. Галимзянов, Д.Н. Кинев // Кардиология. – 1999. – Т.39, № 12. – С. 46-54.
121. Терещенко, С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности [Текст] / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2000. – Т.1, № 22. – С.14-18.
122. Толпигина, С.Н. Мозговой кровоток при артериальной гипертонии [Текст] / С.Н. Толпигина, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варвкин // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 4. – С. 71-77.
123. Трисветова, Е.Л. Чрезпищеводная электростимуляция левого предсердия в диагностике коронарной недостаточности у женщин при гипертонической болезни : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Е.Л. Трисветова. - Томск, 1991. - 18 с.
124. Трушинский, З.К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии [Текст] / З.К. Трушинский, Ю.В. Довгалюк, О.Ю. Скрицкая // Терапевт. арх. – 2003. – Т.75, № 3. – С. 57-59.
125. Тхоревский, В.И. Кровоснабжение мышц человека при различных режимах их функциональной активности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / В.И. Тхоревский. - М., 1993. - 40 с.
126. Фазлул, Л.В. Диагностическая значимость эхокардиографических и кардиотониметрических исследований в оценке степени тяжести гипертонической болезни [Текст] / Л.В. Фазлул, Ю.М. Васильев, Ю.Г. Горб - М. 1989. 11 с. - Деп. в редколлегии журнала "Кардиология" 16.03.89, № Д-17798.

127. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов [Текст] / под ред. П.А. Галенко-Ярошевского. – М. : Изд-во РАМН, 1999. – 608 с.
128. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография [Текст] / Х. Фейгенбаум. – 5-е изд.- М. : Видар, 1999. – 521с.
129. Филатова, Н. П. Динамика электрокардиографических показателей у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией при длительном лечении [Текст] / Н.П. Филатова, О.В. Лерман, В.И. Метелица // Кардиология. - 1995. -Т. 35, № 8. - С.18-24.
130. Филатова, Н.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией: клинические особенности и прогностическое значение [Текст] / Н.П.Филатова, Л.В. Савина, Н.В. Малышева // Кардиология. - 1993. - Т. 33, № 6. - С. 34-38.
131. Флоря, В.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда [Текст] / В.Г.Флоря, В.Ю.Мареев, А.Н. Самко // Кардиология. – 1997. –Т. 37, № 2. – С.10-15.
132. Флоря, В.Г. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / В.Г. Флоря, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 12. – С. 72-77.
133. Фофанова, Г.В. Особенности течения гипертонической болезни, протекающей с явлениями относительной коронарной недостаточности по данным длительного амбулаторного наблюдения : автореф. дис. ...канд. мед. наук [Текст] / Г.В. Фофанова. - М. - 1992. - 27 с.
134. Функциональное состояние левого желудочка у больных артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда по данным многофазовой вентрикулографии [Текст] / А.П. Савченко, А.А. Смирнов, С.Б.

- Бекжигитов, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Терапевт. арх. - 1993. - Т. 65, № 9. - С. 25-28.
135. Функциональное состояние левых отделов сердца у здоровых людей при изометрической нагрузке [Текст] / Е.Б. Гельфгат, Р.И. Самедов, М.К. Аббасов, С.Е. Козлов, Л.И.Миньковская, А.А. Козина // Кардиология. - 1991.- Т. 31, № 5. - С. 50-52.
136. Хамасуридзе, И.С. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии [Текст] / И.С. Хамасуридзе, С.Э. Лелюк, М.В. Карпочев, В.Г. Лелюк // Ультразвук. и функцион. диагностика. - 2003. - № 1. – С. 103–110.
137. Характеристика функциональных проб с изометрическими нагрузками, использующихся в диагностике ИБС [Текст] / И.В.Шимелис, Б.П. Преварский, Р.Н. Зазимко, А.Н. Сумин, Д.М. Галимзянов // Кардиология. - 1989. - Т. 29, № 2. - С.67-78.
138. Харченко, В.И. Диагностика и скрининг ранних стадий атеросклеротического поражения артерий и аорты [Текст] / В.И. Харченко, А.С.Акопян, А.Р. Зубарев // Рус. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 44-49.
139. Хаютин, В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни [Текст] / В.М. Хаютин // Кардиология. -1996. – Т.36, № 7. - С.27-35.
140. Чазов, Е.И. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни [Текст] / Е.И. Чазов // Кардиол. вестник. - 2006. – Т.13, № 1. – С. 3-6.

141. Чазова, И.Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия [Текст]/ И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Сердце. – 2003. – Т.2, № 3. – С. 102-104.
142. Чрезпищеводная электрическая стимуляция левого предсердия в диагностике ИБС у больных артериальной гипертензией [Текст] / В.А. Азизов, А.Ш. Горшков, С.Б. Бекжигитов, А.Н. Сумин, Д.М. Галимзянов // Кардиология. -1992. - Т. 32, № 6. - С. 32-34.
143. Шарандак, А.П. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. Роль наследственности среды (близнецовое исследование) [Текст] / А.П. Шарандак, Л.Л. Кириченко, Ж.Ю. Дворянчикова // Кардиология. – 2003. – Т.43, № 5. – С. 29-32.
144. Шапошник, И.И. Изучение взаимосвязей основных патогенетических факторов и клинической симптоматики при кардиомиопатиях. Результаты проспективного наблюдения за больными : автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / И.И. Шапошник. - Екатеринбург, 1994. - 43 с.
145. Шершnev, В.Г. Состояние диастолической функции сердца у больных гипертонической болезнью [Текст] / В.Г. Шершнев, С.Н. Поливода, В.А. Ситников // Новое в диагностике и лечении заболеваний сердечно - сосудистой системы : сб. науч. тр. - Харьков, 1989. - С. 37-41.
146. Шипилова, Т. Определение массы миокарда левого желудочка и его геометрии по данным эхокардиографии в популяционном исследовании женщин Таллинна [Текст] / Т. Шипилова, И. Пшеничников, О. Волож // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 11. – С. 52-55.
147. Шляхто, Е.В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни [Текст] / Е.В.

- Шляхто, А.О. Конради // Артериал. гипертензия. – 2002. – Т 4, № 3. – С. 4-19.
148. Шляхто, Е.В. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты [Текст] / Е.В. Шляхто, Е.И. Шварц, Ю.Б. Нефедова // Сердеч. недостаточность. – 2003. - Т.3, № 4. – С. 187-189.
149. Шляхто, Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Кардиология СНГ. – М., 2006.- Вып. 1. - С.13-18.
150. Шопин, А.Н. Изометрическая допплерстрессэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца [Текст] / А.Н. Шопин, Б.В. Головский, Л.И. Миньковская // Ультразвук. диагностика. - 2000. – № 4. – С. 53-57.
151. Шпак, Л.В. Выраженность циркуляторных расстройств в бассейне общей сонной артерии и связанные с ними психовегетативные и гемодинамические нарушения у больных артериальной гипертонией [Текст] / Л.В. Шпак, С.В. Колбасников // Терапевт. арх. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 43-46.
152. Шхвацабая, И.К. О генезе болевого синдрома при асимметричной гипертрофии миокарда у больных стабильной гипертонической болезнью [Текст] / И.К.Шхвацабая, А.П. Юрненев, П.Б. Дубов // Кардиология. - 1987. - Т.27, № 12. - С. 75-79.
153. Шхвацабая, И.К. Гипертоническое сердце [Текст] / И.К. Шхвацабая, А.П.Юренев // Кардиология. - 1988. - Т. 28, № 12. - С. 5-9.
154. Эхокардиографические предикторы развития хронической сердечной недостаточности у больных мягкой и умеренной гипертензией [Текст] /

- Б.И. Петров, П.А. Бакумов, С.Н. Кириллова, А.Н. Сумин, Д.М. Галимзянов // Артериал. гипертензия. – 1989. - Т. 4, № 1. - С.88-89. – Прил.
155. Юренев, А.П. Изометрическая нагрузка у здоровых лиц при контроле гемодинамических параметров по данным эхокардиографии [Текст] / А.П. Юренев, L. Teichholz, Ch. Smithen // Кардиология. - 1975. - Т.15, № 3. - С. 71-76.
156. Юренев, А.П. Клинико-функциональная характеристика сердца при гипертонической болезни : автореф. дис. ...д-ра мед. наук [Текст] / А.П. Юренев. - М., 1983. - 43 с.
157. Яновский, Г.В. Диастолическое наполнение левого желудочка в зависимости от гипертрофии у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Г.В. Яновский, Л.А. Стаднюк, Ж.М. Высоцкая // Кардиология. - 1992. - Т. 32, № 3 . - С. 17-19.
158. A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy [Text] / W.H. Yamble, J.H. Shaver , R.F. Alvares, T.K. Makris, G.A. Stavroulakis // Circulation. - 1983. - Vol. 68, № 1. - P. 76-87.
159. Abergel, E. Accuracy and reproductivity of left ventricular mass measurement by subcostal M-mode echocardiography in hypertensive patients and professional bicyclists [Text] / E. Abergel, A. Cohen, L. Vaur // Amer. J. Cardiol. - 1993. - Vol. 72, № 7. - P.620-624.
160. Abinader, E.Y. Age-associated changes in left ventricular diastolic performance during isometric stress [Text] / E.Y. Abinader, D.S. Sharif // Amer. J. Cardiol. - 1993. - Vol. 71, № 7. - P.629.
161. ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in patients with

- untreated hypertension [Text] / T.K. Makris, G.A. Stavroulakis, U.G. Dafni, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // Am. Heart J. -2000. - Vol. 140, № 5. - P. 760-765.
162. Affasi, A.S. Asymmetric septal hypertrophy in patients on long-term hemodialysis [Text] / A.S. Affasi, J.C. Shaughter, Allen U.W. // Chest. - 1978. - Vol. 74. - P.548-551.
163. Agabiti Rosei, E. Hypertension and diastolic function [Text] / E. Agabiti Rosei, M.Z. Muiesan // Drugs. -1993. - Vol. 46, Suppl.2. - P.61-67.
164. Agabiti-Rosei, E. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women [Text] / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20, Suppl 2. - P. 34-38.
165. Age and blood-pressure-relate changes in left ventricular diastolic filling [Text] / S. Bongiovi, P. Palatini, F. Macor, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // J. Hypertens. 1992. - Vol 10, № 2, Suppl. - P. 25-30.
166. Age-related progressive brachial artery endothelial dysfunction precedes the changed carotid and left ventricular geometry in healthy humans [Text] / D. Djuric, Z. Popovic, J. Petrovic, T.K. Makris, G.A. Stavroulakis // Angiology. -1999. - Vol. 50, № 7. - P. 555-561.
167. Agewall, S. Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up [Text] / S. Agewall, B. Fagerberg, G.Berglund // J. Intern. Med. - 2001. - Vol. 249, № 4. - P. 305-314.
168. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study [Text] / K. Wachtell, H. Ibsen, M.H.

- Olsen, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139, № 11. – P. 901-906.
169. Aminbakhsh, A. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review [Text] / A. Aminbakhsh, G.B. Mancini // Clin Invest Med. – 1999. – Vol. 22, № 4. – P.149-157.
170. Analisis of nitrate, nitrite and [ISN] nitrate in biologic fluids [Text] / L.Green, B.A. Wagner, J. Glogowsky, S. Agewall, B. Fagerberg // Annal. Biocem. - Vol. 126.-P.131.
171. Ando, F. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age [Text] / F. Ando, K. Takekuma, N. Niino, H. Shimokata // J. Epidemiol. –2000. – Vol. 10, 1 Suppl 1. – P. 10-17.
172. Anguita-Sanchez, M. Arterial hypertension and systolic left ventricular dysfunction: therapeutic approach [Text] / M. Anguita-Sánchez // Rev. Esp. Cardiol. – 1999. – Vol. 52, Suppl 3. – P. 34-38.
173. Antonelli, G. Variazioni del riempimento ventricolare cinistro dopo aumento acuto del postcarico nella ipertensione arteriosa essenziale con a senza ipertrofia ventricolare sinistra [Text] / G. Antonelli, M. Campaniello, N. Di Venere // Cardiologia. - 1992. - Vol.37, № 3. - P.207-213.
174. Antonucci, D. Prevalence and correlates of echocardiographic determinet left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic midlle-aged men: the ECCIS project. Epidemiogia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente [Text] / D. Antonucci, F. Seccareccia, A. Mennoti // G. Ital. Cardiol. – 1997. – Vol. 27, № 4. – P. 363-369.

175. APOC3, CETP, fibrinogen, and MTHFR are genetic determinants of carotid intima-media thickness in healthy men [Text] / C. Pallaud, C. Sass, F. Zannad, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // Clin. Genet. – 2001. – Vol. 59, № 5. – P. 316-324.
176. Appleton, C.P. Retation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic study [Text] / C.P. Appleton , L.R. Hatle, P.L. Popp // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1988. - Vol.12. - P.426-440.
177. Aritmogenicita ' dell ' impertrofia ventricolare sinistra nell ipertensione arteriosa lieve - moderata [Text] / F. Franchi, A. Michellucci, Z. Padeletti, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // Y. Ital. Cardiol. -1992. - Vol. 22, № 8. - P. 905- 918.
178. Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography [Text] / A.C. Rearoson , A.J. Labaitz , D. Mrosek, A.S. Affasi, J.C. Shaughter // Amer. Heart J. - 1987. - Vol.113, № 6. - P. 1417-1425.
179. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography [Text] / R.A.Nishimura, P.R. Hoasmans , L.K. Hatle, L.R. Hatle, P.L. Popp // Mayo Clin. Proc. - 1989. - Vol. 64. - P. 71-82.
180. Assessment of the coronary artery disease and systolic dysfunction in hypertensive patients with the dobutamine-atropine stress echocardiography: effect of the left ventricular hypertrophy [Text] / Y.L. Ho, C.C. Wu, L.C. Lin, L.R. Hatle, P.L. Popp // J. Sports. Sci. – 1998. – Vol.16, № 2. – P. 129-141.
181. Association between coronary artery atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography [Text] /

- E.M. Rosa, C. Kramer, I. Castro, L.R. Hatle, P.L. Popp // Arq. Bras. Cardiol. – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 589-592.
182. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis [Text] / T. Furumoto , N. Saito, J. Dong, L.R., C.Stefanadis, G. Goumas // Hypertens. Res. -2002. – Vol.25, № 3. – P. 475-480.
183. Association of the left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study [Text] / G. De Simon, V. Palmieri, J.N. Bella, L.R. Hatle, P.L. Popp // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 323-231.
184. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular mass [Text] / P. Verdecchia , C. Porcellati , J. Lampi, F. Ando, K. Takekuma // Amer. J. Cardiol. - 1994. - Vol.73, № 4 - P. 247-252.
185. Atherosclerosis and left ventricular hypertrophy: persisting problems in treated hypertensive patients [Text] / G. Gamble, S. MacMahon, A. Culpan, F. Ando, K. Takekuma // J. Hypertens. -1998. – Vol.16, № 9. - P. 1389-1395.
186. Automated versus observer blood pressure as determinants of left ventricular structure [Text] / R. Fagard, E. Bielen , A. Amery, F. Ando, K. Takekuma // Eur. Heart J. - 1992. -Vol. 13, № 10 - P. 1373-1379.
187. Azevedo, J. Duplo produto ambulatorio, hipertensao arterial ligeira e hipertrofia ventricular esquerda [Text] / J. Azevedo, J. Arroja, A. Jacques // Rev. Portugal. Cardiol. - 1993. - Vol.12, № 78. - P.663-673.
188. Barenbrock, M. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension [Text] / M. Barenbrock, M. Hausberg, M. Kosch // Am. J. Hypertens. -1999. –Vol.12, Pt 1. – P.973-979.

189. Barua, R.S. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells [Text] / R.S. Barua, J.A. Ambrose, S. Srivastava // Circulation. - 2003. - Vol.107, № 18. - P. 2342-2347.
190. Baumbach, G.L. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension [Text] / G.L. Baumbach, D.D. Heistad // Br. Rev. Hypertens. - 1988. - Vol. 12. - P. 89-95.
191. Baumbach, G.L. Mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats [Text] / G.L.Baumbach, P.B. Dobrin, M.N. Hart, D.D. Heistad // Circulat. Res. - 1988. - Vol. 62, № 1. - P. 56-64.
192. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus [Text] / J.B. Meigs, F.B. Hu, N. Rifai, F. Ando, K. Takekuma // JAMA. - 2004. - Vol.291, № 16. - P. 1978-86.
193. Borhani, N.O. Left ventricular hypertrophy arrhythmias and sudden death in systemic hypertension [Text] / N.O. Borhani // Amer. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 131 - 181.
194. Bots, M.L. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view [Text] / M.L. Bots // Stroke. - 2003. - Vol. 34 (12). - P. 2985-2994.
195. Bots, M.L. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study [Text] / M.L. Bots, A.W. Hoes, P.J. Koudstaal // Circulation. 1997. - Vol. 96, № 5. - P. 1432-1437.

196. Bots, M.L. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis [Text] / M.L. Bots, D.E. Grobbee // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 341-351.
197. Bots, M.L. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis [Text] / M.L. Bots, P.T. de Jong, A. Hofman, Grobbee D.E. // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50, № 7. – P. 801-807.
198. Bragulat, E. Salt intake, endothelial dysfunction, and salt-sensitive hypertension [Text] / E. Bragulat, A. de la Sierra. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). - 2002. – Vol.4, № 1. – P. 41-46.
199. Braunwald, E. Control of cardiac performance [Text] / E. Braunwald, J.J. Ross // Handbook of physiology. - Vol.1. – Bethesedg, 1979. - Ch.15. - P.533-580.
200. Braunwald, E. Heart disease [Text] / E. Braunwald. - 5th ed. – N. Y. : W.B. Saunders company, 1997. -165 p.
201. Brevetti, G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index [Text] / G. Brevetti, A. Silvestro, V. Schiano, M. Chiariello // Circulation. -2003. – Vol.108, № 17. – P. 2093-2098.
202. Bucciarelli, P. Arterial intima-media thickness and its relationship with cardiovascular disease and atherosclerosis: a possible contribution of medium-sized arteries [Text] / P. Bucciarelli, A. Sramek, J.H. Reiber, F.R. Rosendaal // Thromb. Haemost. - 2002. – Vol.88, № 6. – P. 961-966.
203. Butler, R. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans [Text] / R. Butler,

- A.D. Morris, B. Burchell, A.D. Struthers // Hypertension. -1999. – Vol. 33, № 5. - P. 1164-1168.
204. Byrom, F.B. The hypertensive vascular crisis. An experemental study [Text] / F.B. Byrom. – London : Hienmann, 1969. -159 p.
205. Canau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertention [Text] / A. Canau, R.V. Devereux, M.J. Roman // J. Amer. Coll. Cardiol. –1992. – Vol.15, №19. – P. 1550-1558.
206. Cannon, C.E. Significant left ventricular hypertrophy in subjects with normal resting pressures but exaggerated pressure response during light exertion [Text] / C.E. Cannon, A.F. Bouyer, R.A. Thomas // Methods of information in medicine. - 1993. - Vol.32. - P. 214-218.
207. Cao, J.J. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study [Text] / J.J. Cao, C. Thach, T.A. Manolio // Circulation. - 2003. – Vol.108, № 2. – P.166-170.
208. Cardiac pumping abilities in rats with exper mental renal and genetic hypertension [Text] / C.U. Ferrario, M.U. Spech, K.C. Tarasi, F. Ando, K. Takekuma // Amer. J. Cardiol. - 1979. - Vol. 44. - P. 979-985.
209. Cardiac variables and blood pressure as determinants of left ventricular in flow velocities [Text] / R. Fagard, E. Bielen , P. Lynen, F. Ando, K. Takekuma // J. Hum. Hyperten. - 1993. -Vol.7, № 1 - P. 7-12.
210. Cardiovascular responses to sustained maximal isometric contractions of the finger flexors [Text] / D.L. Smith, J.E. Misner, D.K. Bloomfield, C. Thach, T.A. Manolio // Eur. J. Appl. Physiol. - 1993. - Vol.67, № 1. - P. 48-52.
211. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors [Text] /

- D. Baldassarre, M. Amato, A. Bondioli, C. Thach, T.A. Manolio // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 10. – P. 2426-2430.
212. Carotid intima-media thickness and coronary artery disease: an Indian perspective/ [Text] / G. Hansa, K. Bhargava, M. Bansal, C. Thach, T.A. Manolio // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. -2003. – Vol.11, № 3. – P. 217-221.
213. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population [Text] / J. Ferrieres, A. Elias, J.B. Ruidavets, C. Thach, T.A. Manolio // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 743-748.
214. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study [Text] / S. Ebrahim, O. Papacosta, P. Whincup, C. Thach, T.A. Manolio // Stroke. -1999. – Vol.30, № 4. – P.841-850.
215. Carroll, J.D. Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise [Text] / J.D. Carroll, O.U. Hess, H.O. Nirzel, H.P. Crayenbuehl // Circulation. - 1983. - Vol.68. - № 1. - P. 59-67.
216. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.V. Gook // Lancet. -1992. –Vol.340. – P. 1111-1115.
217. Ceravolo, R. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients [Text] / R. Ceravolo, R. Maio, A. Pujia, A. Sciacqua // Am. Coll. Cardiol. - 2003. – Vol. 41, № 10. – P. 1753-8.
218. Chang, H.J. Endothelial dysfunction and alteration of nitric oxide/ cyclic GMP pathway in patients with exercise-induced hypertension [Text] / H.J. Chang, J.H. Chung, B.J. Choi // Yonsei. Med. J. - 2003. – Vol.44, № 6. – P. 1014-1020.

219. Channon, K.M. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors [Text] / K.M. Channon, T.J. Guzik // J. Physiol. Pharmacol. - 2002. - Vol. 53 (4 Pt 1). - P. 515-524.
220. Christopher, P. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue [Text] / P. Christopher, M.D. Appleton // JACC. - 1993. - V. 21, № 7. - P. 1697-1700.
221. Cifkova, R. Гипертрофия сердца при гипертонии [Text] / R. Cifkova, P. Fridl, J. Skibova // Cor et vasa. - 1990. - T.32, № 1. - P.3-11.
222. Cipriano, C. Common carotid intima-media thickness: does it matter how it is measured [Text] / C. Cipriano, J. Constans, P. Gosse // Int. Angiol. - 2003. - Vol.22, № 3. - P. 273-278.
223. Cleland, S.J. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease [Text] / S.J. Cleland, N. Sattar, J.R. Petrie // Clin. Sci. (Lond). - 2000. - Vol. 98, № 5. - P. 531-5.
224. Close relationship of abnormal glucose tolerance with endothelial dysfunction in hypertension [Text] / H. Tomiyama, Y. Kimura, R. Okazaki, C. Thach, T.A. Manolio // Hypertension. - 2000. -Vol.36, № 2. - P. 245-249.
225. Coca, A. Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy [Text] / A. Coca, A. De la Sierra // Adv. Exp. Med. Biol. - 1997. - Vol. 432. - P. 91-101.
226. Coca, A. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential [Text] / A. Coca, R. Gabriel, M. de la Figuera // J. Hypertens. - Vol. 1999. - Vol. 17, № 10. - P. 1471-1480.
227. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study

- (EVA) study [Text] / M. Zureik, P. Ducimetiere, P.J. Touboul, C. Thach, T.A. Manolio // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 6. – P. 1622-1629.
228. Continuous measurement of left ventricular performance during and after maximal isometric deadlift exercise [Text] / J. Sillivan, P. Hanson , P.S. Rahko, C. Thach, T.A. Manolio // Circulation. - 1992. - Vol.85, № 4. - P. 1406-1413.
229. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects [Text] / D. Hasdai, R.J. Gibbons, D.R.Jr. Holmes, C. Thach, T.A. Manolio // Circulation. -1997. – Vol.96, № 10. - P. 3390-3395.
230. Correlates of diastolic filling abnormalities in hypertension: a Doppler echocardiographic study [Text] / J. Izlachic, J.F. Tuban , B. O'Kelly, H. Markus, Z. Kapozsta // Amer. Heart J. - 1990. - Vol. 120, № 2 - P. 386-391.
231. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study [Text] / E. Gerdts, L. Oikarinen, V. Palmieri, C. Thach, T.A. Manolio // Hypertension. – 2002. – Vol. 39, № 3. – P.739-743.
232. Cottel, D. Influence of parental history of hypertension on blood pressure [Text] / D. Cottel, A. Bingham, P. Ducimetiere //J. Hum. Hypertens. -1999. – Vol.13, № 9. - P. 631-636.
233. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions [Text] / M.L. Bots, A.W. Hoes, A. Hofman, C. Thach, T.A. Manolio // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 3. – P. 269-276.

234. Csanyi, A. Influence of hypertension and smoking as the single vascular risk factors on the intima-media thickness [Text] / A. Csanyi, A. Egervari, Z. Nagy // Eur. J. Epidemiol.- 2001. – Vol. 17, № 9. – P. 855-861.
235. Cuspidi, C. Trends in hypertension control and left ventricular hypertrophy over three years [Text] / C. Cuspidi, I. Michey, S. Meani / Ital. Heart J. - 2002. –Vol.3, № 9. – P. 514-519.
236. De Simone, G. Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry [Text] / G. De Simone, V. Palmieri // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 215-220.
237. Detection of left ventricular functional reserve by supine exercise hemodynamics in patients with severe chronic heart failure / H.J.Getberg, S.A. Rubin, T.A. Portset, C. Thach, T.A. Manolio // Cardiol. - 1979. - Vol.44, № 6. - P. 1062-1067.
238. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction [Text] / J.E. Rame, M. Ramilo, N. Spencer, C. Thach, T.A. Manolio // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 234-237.
239. Devereux, R.V. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method [Text] / R.B. Devereux, N. Reichek // Ibid. - 1977. - Vol.55. - P. 613-618.
240. Devereux, R.V. Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension [Text] / R.V. Devereux, P.M. Okin, M.J. Roman // Clin Exp Hypertens. – 1999. – Vol. 21, № 5-6. – P. 583-593.
241. Devereux, R.V. Relation to hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension [Text] / R.B. Devereux, D.D. Savage, J.Sachs // Amer. J. Cardiol. - 1993. - Vol.51, № 1. - P. 171-175.

242. Dmitrenco, S.A. The role of heredity in the prevalence of arterial hypertension and its risk factors [Text] / S.A. Dmitrenco // Lik Sprava. – 1999. – Vol. 3. – P. 53-55.
243. Doppler-derived aortie flow measurements during and after heavy isometric exercise in healthy men versus men with myocardial infraction [Text] / E. Ben Ari , E.Z. Fisman , G. Stroh, H. Markus, Z. Kapozsta // J. Amer. Soc. Echocardiogr. - 1992. - Vol.5, № 3. - P.219-224.
244. Dopplerechcardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients [Text] / R.A. Phillips , N.L. Calan , L.R. Krakoff, C.Thach, T.A. Manolio // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1987. - Vol. 9, № 2. - P. 317-322.
245. Dopplerechokardiographische messung diastolischer fullung sparameter während akuter vor - und nachlastander - ungen bei herzgesunden/ H. Voller , C. Spielberg, A. Uhrig, R.V. Devereux, P.M. Okin // Z. Kardiol. - 1992. - Vol. 81, № 12.- S. 687-694.
246. Dowson, J.R. Left ventricular filling and early diastolic left ventricular function by Doppler: comparison with catheterisation measurements [Text] / J.R. Dowson, D.Y. Gibson // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1986. - Vol. 7. - P. 227A.
247. Echocardiographic left ventricular mass and electrolytic intake predict arterial hypertension [Text] / Y. De Simone , R.B. Devereux , U. Roman, C. Spielberg, A. Uhrig // Ann. Intern. Med. - 1991. -Vol. 114, № 3. - P. 202-209.
248. Echocardiographic assessment of left ventricular structure and diastolic filling in elderly subjects with borderline isolated systolic hypertension (the Framingham Heart Study) [Text] / A. Sagie , E.J. Benjamin , M.

- Galderini, H. Markus, Z. Kapozsta // Amer. J. Cardiol. - 1993. - Vol.72, № 9. - P. 662-665.
249. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) [Text] / P.R. Liebson , G. Grandits , R. Prineas, C. Spielberg, A. Uhrig // Circulation. - 1993. - Vol.87, № 2. - P. 476- 486.
250. Echocardiographic classification of hypertensive heart disease: a correlative study with clinical features [Text] / H. Toshima, J. Koca, H. Joshioka, H. Markus, Z. Kapozsta // Jap. Heart J. - 1975. - Vol.16, № 4. - P. 377-395.
251. Echocardiographic dimention in borderline and sustained Hypertension [Text] / U.E. Safar, J.P. Zehner, U.Y. Vincent, C. Spielberg, A. Uhrig // Amer. J. Cardiol. - 1979. - Vol. 44. - P. 930 - 935.
252. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study [Text] / R.B. Devereux, J. Bella, K. Boman, H. Markus, Z. Kapozsta // B. Blood Press. - 2001. - Vol.10, № 2. - P. 74-82.
253. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate variations on left ventricular hypertrophy and dilatation in essential hypertension [Text] / S.D. Moulopoulos, S.F. Stamatelopoulos, N.A. Lakopoulos, C. Spielberg, A. Uhrig // Amer. Heart J. - 1990. - Vol.119, № 5. - P. 1147-1152.
254. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis [Text] / R. Virmani, A.P. Avolio, W.J. Mergner, C. Spielberg, A. Uhrig // Amer. J. Pathology. - 1991. - Vol. 139. - P. 1119-1129.

255. Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls [Text] / E. Casiglia, P. Palatini, S. Da Ros, C. Spielberg, A. Uhrig // Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13, № 12. – P. 1256-1262.
256. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients [Text] / G. Winkler, P. Lakatos, F. Salamon, C. Spielberg, A. Uhrig // Diabet. Med. -1999. – Vol.16, № 3. –P. 207-211.
257. Elliott, H.L. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: risk factor, risk marker, or surrogate end point? [Text] / H.L. Elliott // J. Cardiovasc. Pharmacol. -1998. – Vol.32, Suppl 3. – P. 74-77.
258. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function [Text] / B. Guerci, A.Kearney-Schwartz, P. Bohme, C. Spielberg, A. Uhrig // Diabetes Metab. - 2001. – Vol.27, № 4. – P. 425-434.
259. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? [Text] / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni, C. Spielberg, A. Uhrig // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1998. – Vol. 32, Suppl 3. – P. 41-47.
260. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests [Text] / S.H. Monnink, P.L.van Haelst, A.J. van Boven, E. Casiglia, P. Palatini // J. Investig. Med. - 2002. – Vol.50, № 1. – P. 19-24.
261. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension [Text] / E. Bragulat, A. de la Sierra, M.T. Antonio, E. Casiglia, P. Palatini // Hypertension. -2001. – Vol.37, № 2. – P. 444-448.

262. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease [Text] / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, E. Casiglia, P. Palatini // Circulation. - 2001. - Vol.104, № 22. - P. 2673-2678.
263. Endothelial dysfunction, subangiographic atheroma, and unstable symptoms in patients with chest pain and normal coronary arteriograms [Text] / I.D. Cox, J.R. Clague, J.P. Bagger, E. Casiglia, P. Palatini // Clin. Cardiol. - 2000. - Vol.23, № 9. - P. 645-652.
264. Environmental and genetic determinants of intima-media thickness of the carotid artery [Text] / F. Zannad, C. Sass, S. Visvikis, E. Casiglia, P. Palatini // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2001. - Vol. 28, № 12. - P. 1007-1010.
265. Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives [Text] / C. Aalkjaer, A.M. Heagerty, K.K. Petersen, E. Casiglia, P. Palatini // Circ. Res. - 1987. - Vol. 61. - P. 181-186.
266. Exercise blood pressure and baroreflex function in borderline hypertensive and normotensive young men [Text] / K. Welsh, A. Ward, P. Hanson, C. Stefanidis, G. Goumas // Clin. Sci. Colch. - 1985. - Vol.68, № 6. - P. 631-638.
267. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure. From molecular biology to clinical benefits/ S. Gielen, S. Erbs, G. Schuler, E. Casiglia, P. Palatini // Minerva Cardioangiol. - 2002. - Vol.50, № 2. - P. 95-106.
268. Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and carotid intima-media wall thickness in the NHLBI Family Heart Study [Text] / A.R. Folsom, J.S.

- Pankow, R.R. Williams, C. Stefanadis, G. Goumas // Thromb. Haemost. - 1998. -Vol.79, № 2. - P. 400-404.
269. Fichtlscherer, S. Endothelial dysfunction in acute coronary syndrome [Text] / S. Fichtlscherer, A.M. Zeiher // Ann. Med. -2000. -Vol.32, № 8. - P. 515-518.
270. Folkow, B. Physiological aspects of primary hypertension [Text] / B. Folkow // Am. J. Physiol. - 1982. - Vol. 62. - P. 347-504.
271. Fouad, T.M. Left ventricular diastolic dysfunction and cardiovascular regulation in hypertension [Text] / T.M. Fouad, F.M. Tarazi // Amer. J. Med. - 1989. - Vol. 87, № 6. - P. 42S-44S.
272. Fox, C.S Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study [Text] / C.S Fox, C.J. O'Donnell // Stroke. - 2003. - Vol. 34, № 2. - P. 397-401.
273. Franz, J.W. Blood pressure response to exercise in normotensives and hypertensives [Text] / J.W. Franz // Can. J. Sport Sci. - 1991. - Vol.16, № 4. - P. 296-301.
274. Galderisi, M. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging [Text] / M. Galderisi, P. Caso, S. Severino // J. Hypertens. -1999. -Vol.17, № 5. -P. 685-699.
275. Garner, D. Is the physiological hypertrophy produced by a three month subhypertensive norepinephrine infusion blocked by propranolol? [Text] / D. Garner, U. Loks // Circulation. - 1980. - Vol.62 (suppl. III). - P. III68 - III72.

276. Genetic factors associated with endothelial dysfunction affect the early onset of coronary artery disease in Korean males [Text] / W.H. Lee, T.H. Hwang, G.T. Oh, C.Stefanadis, G. Goumas // Vasc. Med. - 2001. – Vol.6, № 2. – P.103-108.
277. Gerdes, V.E. Chlamydial LPS antibodies, intima-media thickness and ischemic events in patients with established atherosclerosis [Text] / V.E. Gerdes, R.P. Verkooyen, V.I. Kwa // Atherosclerosis. - 2003. – Vol. 167, № 1. – P. 65-71.
278. Ghanem, W.M. Is left ventricular hypertrophy a risk factor in hypertensive patients? [Text] / W.M. Ghanem, J. Murin, O. Sleiman // Bratisl. Lek. Listy. – 2002. – Vol 103, № 6. – P. 215-222.
279. Gotlieb, A. Systemic and nontraditional markers of endothelial dysfunction [Text] / A. Gotlieb // Can. J. Cardiol. -2000. – Vol.16, Suppl E. - P. 27E-31E.
280. Grossman, W. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle [Text] / W. Grossman, D. Jones, L.P. McLausin // J. Clin. Invest. - 1975. - Vol.56. - P. 56-61.
281. Guldener, C. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction [Text] / C. Guldener, C.D. Stehouwer // Semin. Thromb. Hemost. – 2000. – Vol.26, № 3. – P.281-289.
282. Hansson, L. Evaluation of endpoints in hypertension [Text] / L. Hansson // Blood Pressure. -1997. -Vol. 6 (suppl. 2). -P. 76-80.
283. Hanratty, C. Epidemiology and treatment of left ventricular hypertrophy in the elderly [Text] / C. Hanratty, D. McAuley, B. Silke // Coron. Artery Dis. – 1999. – Vol. 10, № 8. – P. 633-640.

284. Harizi, R.C. Diastolic function of the heart in clinical cardiology [Text] / R.C.Harizi, Y.A. Banco, J.S. Alpert // Arch. Intern. Med. - 1988. - Vol.148, № 1. - P. 99-109.
285. Harper, A.M. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of arterial blood pressure on the blood flow thought the cerebral cortex [Text] / A.M. Harper // J. Neurol. Neurosurg Psychiat. – 1966. – Vol. 29. – P. 5-64.
286. Hashimoto, M. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men [Text] / M.Hashimoto, M. Eto, M. Akishita // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. –Vol.19, № 11. – P. 2795-2800.
287. Haskell, W. Cardiovascular responses to handgrip isometric exercise in patients following cardiac transplantation [Text] / W. Haskell , W. Savin , Y. Schroeder // Circul. Res. - 1981. - Vol.48. - P. 156-160.
288. Heng, U.K. Estimation of regional stress in the left ventricular septum and free wall: an echocardiographic study suggesting a mechanism for asymmetric septal hypertrophy [Text] / U.K. Heng, R.F. Janz, Y. Jobin // Amer. Heart J. - 1985. - Vol.110, № 1. - P. 83-90.
289. Hinderliter, A. Predictor of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweigt patients with mild hypertension [Text] / A. Hinderliter, A. Sherwood, E.C. Gullete // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 12. – P. 1333-1339.
290. Hoiegggen, A. Serum uric acid and hemorheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy [Text] / A. Hoiegggen, E. Fossum, H. Reims // Blood Press. – 2003. –Vol. 12, № 2. – P. 104-110.

291. Holaj, R. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease [Text] / R. Holaj, J. Spacil, J. Petrasek // Can. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 19, № 6. – P. 670-676.
292. Hozumo, T. Quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction by biplane transesophageal echocardiography [Text] / T. Hozumo, M. Shakudo, P.U. Shah // Am. J. Cardiol. - 1993. - Vol.72. - P. 356-359.
293. Hulthe, J. Relationship between C-reactive protein and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries and to antibodies against oxidized low-density lipoprotein in healthy men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study [Text] / J. Hulthe, J. Wikstrand, B. Fagerberg // Clin. Sci. (Lond). -2001. –Vol.100, № 4. – P. 371-378.
294. Hurwitz Eller, N. The intima media thickness and coronary risk factors [Text] / N. Hurwitz Eller, B. Netterstrom // Int. Angiol. – 2001. – Vol. 20, № 2. – P. 118-125.
295. Hypertensive cardiopathy: functional evoluation during isometric effort after regression of left ventriculas hypertrophy [Text] / G.B. Noguiera, A. Freitas, C. Morais, E. Casiglia, P. Palatini // Rev. Portugal. Cardiol. - 1992 - Vol. 11, № 3. - P. 229-238.
296. Hypertensive heart disease: the critical role of left ventricular hypertrophy [Text] / B.U. Massic, J.E. Tubau, J. Szlachcic, E. Casiglia, P. Palatini // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1989. - Vol.13, Suppl.1. - P. 18-24.
297. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study [Text] / W.S. Post , M.G. Larsen, D. Levy, E. Casiglia, P. Palatini // Circulation. - 1994. - Vol.90, № 1. - P. 179-185.

298. Impaired left ventricular filling in borderline hypertension patients without cardiac structural changes [Text] / Y.K. Kapuku, S. Soto, H. Mori, E. Casiglia, P. Palatini // Amer. Heart J. - 1993. - Vol.125, № 6. - P. 1710-1716.
299. Impaired glucose tolerance: its relevance to early endothelial dysfunction [Text] / D. Konukoglu, E. Dogan, M.S. Turhan, E. Casiglia, P. Palatini // Amer. J. Med. -2003. -Vol.35, № 10. -P.607-610.
300. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease/ A.T. Dinh-Xuan, T. W. Higenbottam, C.A. Clelland, A. Hofman, D.E. Grobbee // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1539-1547.
301. Improved electrocardiographic diagnosis of leftventricular hypertrophy [Text] / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Borgioni, M. Inagaki, M. Yokota // Amer. J. Cardiol. - 1994. - Vol. 74, № 7. - P. 714-719.
302. Inagaki, M. Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. A possible physiological marker of the transition from physiological to pathological hypertrophy [Text] / M. Inagaki, M. Yokota, H. Izawa // Circulation. – 1999. – Vol.99, № 14. – P. 1822-1830.
303. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study [Text] / D. Pall, G. Settakis, E. Katona, A. Hofman, D.E. Grobbee // Cerebrovasc. Dis. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 167-172.
304. Increased common carotid intima-media thickness in UK African Caribbeans and its relation to chronic inflammation and vascular candidate gene polymorphisms [Text] / H. Markus, Z. Kapozsta, R. Ditrich, M. Inagaki, M. Yokota // Stroke. - 2001. – Vol. 32, № 11. - P. 2465-2471.

305. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study [Text] / M.L. Bots, A. Hofman, D.E. Grobbee, C.D. Stehouwer // Stroke. – 1997. – Vol. 28, № 12. – P. 2442-2447.
306. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death [Text] / C.D. Stehouwer, M.A. Gall, J.W. Twisk, M. Inagaki, M. Yokota // Diabetes. - 2002. – Vol.51, № 4. – P. 1157-1165.
307. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects [Text] / E. Martinez Vila, J.A. Paramo, O. Beloqui, M. Inagaki, M. Yokota // Cerebrovasc. Dis. -2003. –Vol.16, № 4. – P.356-362.
308. Inflence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension [Text] / T. Horio, J. Miyazato, K. Kamide, M. Inagaki, M. Yokota // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16 (11 Pt 1). – P. 938-944.
309. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction [Text] / C.J. Pepine, J.D. Schlaifer, G.B. Mancini, M. Inagaki, M. Yokota // Clin. Cardiol. – 1998. –Vol.21, № 5. – P. 331-334.
310. Interchangeability of carotid and femoral intima-media thickness in risk stratification/ E.R. Rietzschel, M.L. De Buyzere, D.A. Duprez, M. Inagaki, M. Yokota // Int. Angiol. - 2001. – Vol.20, № 1. – P. 38-46.
311. Intracellular Mg, Ca, Na and K in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: relation to blood pressure [Text] / R.M. Touyz, F. Milne,

- S.G. Reinach, M. Inagaki, M. Yokota // Clin. Exp. Hypertens. – 1992. – Vol. 14, № 6. – P. 1189-1209.
312. Is left ventricular systolic dysfunction in hypertensive patients with heart failure normalized by long-term antihypertensive therapy? [Text] / U. Hamada, T. Ohtani , U. Suzuki, S. Kansal, D. Roitman // J. Cardiol. - 1993. - Vol.23, № 2. - P.165-175.
313. Kannel, W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy [Text] / W.B. Kannel // Amer. J. Med. - 1983. - Vol.75. Suppl.3A. - P. 4-11.
314. Kansal, S. Left ventricular hypertrophy [Text] / S. Kansal, D. Roitman, // Clin. Cardiol. - 1983. - Vol. 6, № 2.- P. 456-567.
315. Kelm, M. Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenalin in normotensive and hypertensive patientsive patients [Text] / M. Kelm, S. Schafer, S. Mingers // J. Hypertens. -1996. – Vol. 14, Supple II. - P. 1365-1367.
316. Khairallah, P.H. Effects of angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis [Text] / P.H. Khairallah, A.Z. Robertson, D. Davila // Hypertension / ed. by G. Yenest, E. Roin. - N. Y., 1972. - P. 212.
317. Kharbanda, R.K. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin [Text] / R.K. Kharbanda, B.Walton, M. Allen // Circulation. - 2002. – Vol.105, № 22. – P. 2600-2604.
318. Khder, Y. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes [Text] / Y. Khder, S. Briancon, R. Petermann // J. Hypertens. -1998. – Vol.16, № 11. – P. 1619-1625.

319. Kieltyka, L. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study [Text] / L. Kieltyka, E.M. Urbina, R. Tang // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 125-130.
320. Kinugawa, T. Hypertensive left ventricular hypertrophy is linked to an enhanced catecholamine response to submaximal exercise [Text] / T. Kinugawa, M.Mori, K. Ogino // Eur. J. Clin. Invest. -1999. – Vol.29, № 7. – P. 594-602.
321. Kohara, K. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension [Text] / K. Kohara, B.Zhao, Y. Jiang // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 3. – P. 367-370.
322. Laragh, G.H. Cardial pathophysiology and its pheterogenesity in pacients with established hypertensive disease [Text] / G.H. Laragh //Amer. J. Med. -1988.- Vol. 84, № 1 (Suppl. 3A). - P. 3-11.
323. Lauer, M.S. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study [Text] / M.S. Lauer, K.M. Anderson, D. Levy // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19, № 1. - P. 130-134.
324. Lee, A.J. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study [Text] / A.J. Lee, P.I. Mowbray, G.D. Lowe, C.Stefanadis, G. Goumas // Circulation. -1998. –Vol. 21, № 15. – P. 1467-1473.
325. Leenen, F.H.H. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients [Text] / F.H.H. Leenen // Ibid. - 1989. - Vol. 86. - P.63-65.

326. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease [Text] / R.B. Devereux, M.J. Koren, G. De Simone, C. Stefanadis, G. Goumas // Amer. J. Hypertens. - 1992. - Vol. 5, № 6. - P. 175S-181S.
327. Left ventricular filling characteristics in mild untreated hypertension/ S.B. Dianzumba D.J., DiPette, C. Cohnmanet, C. Stefanadis, G. Goumas // Hypertension. - 1986. - Vol. 8 (Suppl.1). - P. 1156-1160.
328. Left ventricular cardiac structure and diastolic function in isolated systolic hypertension in the elderly [Text] / T. Sumimoto , E. Murkami , T. Jwata, S. Kansal, D. Roitman // J. Hum. Hypertens. - 1993. - Vol.7, № 1. - P. 3-6.
329. Left ventricular chamber and wall mechanics in the presence of concentric geometry [Text] / G. De Simone, R.B. Devereux, A. Celentano, S. Kansal, D. Roitman // J. Hypertens.- 1999. - Vol. 17, № 7. - P. 1001-1006.
330. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy [Text] / N.C. Chang, Z.Y. Lai, P. Chan, S. Kansal, D. Roitman // Hypertension. - 1997. - Vol. 30 (3 Pt 2). - P. 746-752.
331. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study [Text] / V. Palmieri, K. Wachtell, E. Gerdts, R. Pontremoli, M. Ravera // Am. Heart J. - 2001. - Vol. 141, № 5. - P. 784-791.
332. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria [Text] / R. Pontremoli, M. Ravera, G.P. Bezante, V. Palmieri, K. Wachtell // J. Hypertens. - 1999. - Vol.17, № 7. - P. 993-1000.
333. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe [Text]

- / M. L. Bots, Y. Nikitin, J. T. Salonen, V. Palmieri, K. Wachtell // Journal of Epidemiology and Community Health. - 2002. - Vol.56. - P. i8-i13.
334. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension [Text] / P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Rebaldi, V. Palmieri, K. Wachtell // Circulation. -2001. - Vol.104, № 17. - P. 2039-2044.
335. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? (An echocardiographic study) [Text] / A. Smalcelj, D. Puljevic, B. Buljevic, V. Palmieri, K. Wachtell // Coll. Antropol. - 2000. - Vol. 24, № 1. - P. 167-183.
336. Left ventricular performance, ventriculo-arterial coupling and mechanical output in hypertensive patients with and without left ventricular [Text] / A. Nitenberg, I. Antony, A. Loiseau, V. Palmieri, K. Wachtell // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1999. - Vol. 92, № 8. - P. 965-970.
337. Lerman, A. Coronary vascular remodeling in association with endothelial dysfunction [Text] / A. Lerman, C.R. Cannan, S.H. Higano // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol.81, № 9. - P. 1105-1109.
338. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes [Text] / T. Temelkova-Kurktschiev, C. Koehler, E. Henkel, V. Palmieri, K. Wachtell // Cardiovasc. Res. -2002. - Vol. 56, № 2. - P.277-283.
339. Lind, A.R. Circulatory responses to sustained hand-grip contractions performed during other exercise both dynamic and static [Text] / A.R. Lind , Y.W. McNicol // J. Physiol. - 1967. - Vol.192. - P. 595- 607.
340. Loneraich, S. Echocardiographic - electrocardiographic correlates [Text] / S.Loneraich, S.Brook // Amer. Heart J. - 1985. - Vol. 110, № 1, Pt1. - P. 193-196.

341. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction [Text] / J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano, V. Palmieri, K. Wachtell // Circulation. - 2000. -Vol. 101, № 9. - P. 948-954.
342. Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima-media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol [Text] / C. Alagona, A. Soro, J. Westerbacka, V. Palmieri, K. Wachtell // Eur. J. Clin. Invest. - 2003. - Vol. 33, № 6. - P. 457-463.
343. Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension: relationship to endothelial dysfunction and effects of treatment [Text] / D.C. Felmeden, C.G. Spencer, A.D. Blann, V. Palmieri, K. Wachtell // Hypertension. -2003. - Vol.41, № 3. - P. 528-533.
344. Ma, L.N. Endothelial dysfunction associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease [Text] / L.N. Ma, S.P. Zhao, M. Gao // Int. J. Cardiol. - 2000. -Vol.72, № 3. - P. 275-279.
345. Magyar, M.T. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers [Text] / M.T. Magyar, Z. Sziksza, J. Balla // Stroke. -2003. -Vol.34, № 1. - P.58-63.
346. Malyutina, S. Left ventricular hypertrophy in northern and Siberian populations [Text] / S. Malyutina, A. Ryabikov, M. Voevoda // J. Hypertens. - 1998, N6. - P. 715-723.
347. Man, A.J. Surrogate end points in clinical trials [Text] / A.J. Man, T. Veld // Blood Pressure. -1997. -Vol.6 (Suppl. 2). - P. 120-123.
348. Mancia, G. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA

- population [Text] / G.Mancia, S. Carugo, G. Grassi // Hypertension. - 2002. - Vol. 39, № 3. - P. 744-749.
349. Maron, E.J. Disproportional ventricular septal thickening in patients with systemic hypertension [Text] / E.J. Maron, J.E. Edwards, S.E. Epstein // Chest. - 1978. - Vol.73. - P. 466-470.
350. Martinez, M.A. Prevalens of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification [Text] / M.A. Martinez, T. Sancho, E. Armada // Am. J. Hypertens. - 2003. - Vol. 16, № 7. - P. 556-563.
351. Mason, S.J. Exercise echocardiography: detection of wall motion abnormalities during ischemia [Text] / S.J. Mason, J.Z. Weiss, U.L. Meisfeldt // Circulation. - 1979. - Vol. 59. - P. 50-59.
352. Mazeika, P.K. Stress echocardiography: time for critical reappraisal [Text] / P.K.Mazeika, P. Nihoyannopoulos, C.U. Oakley // Brit. Heart J. - 1993. - Vol. 70. - P. 208-210.
353. McMakon, M. Exercise and hypertension [Text] / M. McMakon, R.M. Palmer // Med. Clin. Amer. J. - 1985. - Vol. 69. - P. 57-70.
354. Messerli, F.H. Introduction: Left ventricular hypertrophy - good or evil? [Text] / F.H. Messerli, R.B. Devereux // Amer. J. Med. - 1983. - Vol.75 (Suppl.3A). - P. 1-3.
355. Messerli, F.H. Left ventricular hypertrophy: an independent risk factor [Text] / F.H. Messerli , R. Retelhut // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1991. - Vol.17 (Suppl.4). - P. S59-S67.
356. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine [Text] / P.Lundman, M.J. Eriksson, M. Stuhlinger,

- C.Stefanadis, G. Goumas // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. – Vol.38, № 1. – P. 111-116.
357. Mirsky, J. Elastic properties of normal and hypertrophied cardiac muscle [Text] / J. Mirsky, A. Pasipoularides // Fed. Proc. - 1980. - Vol.39, № 2. - P. 156-161.
358. Mohri, M. Endogenous nitric oxide prevents myocardial ischemia in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy [Text] / M. Mohri, T. Ichiki, Y. Hirooka // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143, № 4. – P. 684-689.
359. Motz, W.H. Differential therapy of hypertensive heart disease [Text] / W.H.Motz, B.E. Strauer // Amer. J. Cardiol. - 1990. - Vol.65. - P. 604-644.
360. Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up [Text] / S. Agewall, B. Fagerberg, G. Berglund, V. Palmieri, K. Wachtell // J. Intern. Med. – 2001. - Vol. 249, № 4. – P. 305-314.
361. Mulvany, M.J. Contractile properties of small arterial vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats [Text] / M.J. Mulvany, W. Halpern // Circulat. Res. – 1977. – Vol. 41. – P. 19-26.
362. Neutel, J.M. Hypertension control: multifactorial contributions [Text] / J.M. Neutel, D.H. Smith // Am. J. Hypertens. -1999. –Vol. 12 (12 Pt 1-2). – P.164-169.
363. Nishimura, R.A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler Echo cardiogrpphy is the clinician's ROSETTA STONE [Text] / R.A. Nishimura, A.J. Tajik // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. – Vol. 30. – P. 8-18.
364. O'Rourke, M.F. Arterial function in health and disease [Text] / M.F. O'Rourke. – Edinburg : Churchill Livingstone, Inc, 1982. -213 p.

365. O'Rourke, M.F. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function [Text] / M.F. O'Rourke, R.P. Kelly // J. Hypertension. – 1993. – Vol. 11. – P. 327-337.
366. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries [Text] / J. A. Suwaidi, S.T. Higano, D.R. Holmeset, V. Palmieri, K. Wachtell // J. Am. Coll. Cardiol. -2001. – Vol.37, № 6. – P. 1523-1528.
367. Olsen, M.H. Endothelial dysfunction in resistance arteries is related to high blood pressure and circulating low density lipoproteins in previously treated hypertension [Text] / M.H. Olsen, K. Wachtell, C. Aalkjaer // Am. J. Hypertens. - 2001. – Vol.9, Pt 1. – P. 861-867.
368. Optimizing assessment of carotid and femoral intima-media thickness in essential hypertension [Text] / G. Schillaci, G. Vaudo, S. Marchesi, V. Palmieri, K. Wachtell // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14, № 10. – P. 1025-1031.
369. Oren, A. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Arch [Text] / A. Oren, L.E. Vos, C.S. Uiterwaal // Intern. Med. – 2003. – Vol. 163, № 15. – P. 1787-1792.
370. Pai, R.G. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy [Text] / R.G. Pai, K.S. Gill // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1998. – Vol.11, № 2. – P. 112-118.
371. Palatini, P. Sympathetic Overactivity in Hypertension: A Risk Factor for Cardiovascular Disease [Text] / P. Palatini // Current. Hypertens. Reports. – 2001. – Vol. 3 (Suppl 1). - P. 53-59.

372. Pallka, P. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension [Text] / P. Pallka, A. Lange, A.D. Fleming // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, № 3. – P. 760-768.
373. Paolisso, G. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men [Text] / G. Paolisso, M.R. Tagliamonte, M. Galderisi // Hypertension. – 1999. – Vol. 34, № 5. – P. 1047-1052.
374. Pasqualini, L. Association between endothelial dysfunction and major cardiovascular events in peripheral arterial disease [Text] / L. Pasqualini, S. Marchesi, G. Vaudo // Vasa. -2003. –Vol.32, № 3. –P.139-143.
375. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy [Text] / P.M. Mottram, B. Haluska, S. Yuda, V. Palmieri, K. Wachtell // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 848-853.
376. Paulson, O.B. Cerebral autoregulation. Cerebrovascular and brain metabolism reviews [Text] / O.B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson // New York : Raven Press Ltd. – 1999. – Vol.2. – P. 161-192.
377. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients [Text] / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia // Circulation. - 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 191-196.
378. Plavnik, F.L. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures [Text] / F.L. Plavnik, S.Ajzen, O. J. Kohlmann // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2000. – Vol. 33, № 1. – P. 55-64.

379. Poredos P. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction [Text] / P. Poredos, M. Orehek, E. Tratnik // Angiology. – 1999. – Vol. 50, № 3. – P. 201-208.
380. Poulter, N. Management of multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension [Text] / N. Poulter // Amer. Heart J. - 1991. - Vol.121, № 1. - P. 246-251.
381. Poulter, N. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen [Text] / N. Poulter, K.J. Harjaiv // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131, № 9. – P. 376-386.
382. Prasad, A. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition [Text] / A. Prasad, S. Narayanan, S. Husain // Circulation. -2000. –Vol.102, № 1. - P. 35-41.
383. Presence and severity of carotid atherosclerosis in asymptomatic hypertension patients with left ventricular hypertrophy [Text] / P. Guarini, M. De Michele, V. Palmieri, K. Wachtell // G. Ital. Cardiol. – 1999. – Vol. 29, № 8. – P. 910-914.
384. Prevalence of microalbuminuria and relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population [Text] / S. Tomura, K. Kawada, K. Saito, V. Palmieri, K. Wachtell // Am. J. Nephrol. -1999. -Vol.19, № 1. - P. 13-20.
385. Profile for estimating risk of heart failure [Text] / W.B. Kannel, R.V.D'Agostino, H. Silbershatz, V. Palmieri, K. Wachtell // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol.159, № 11. – P. 1197-1204.

386. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy [Text] / B.A. Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux, V. Palmieri, K. Wachtell // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141, № 3. – P. 334-341.
387. Qirko, S. Relationship between the force of left atrial ejection to left ventricular function in arterial hypertension [Text] / S. Qirko, T. Goda L.I., Rroku // Arch. Mal.Coeur.Vaiss. -1999. – Vol.92, № 8. – P. 971-974.
388. Quinones, M.A. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVID registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction [Text] / M.A. Quinones, B.H. Greenberg, H.A. Kopelen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.35, № 5. – P. 1237-1244.
389. Raij, L. Nitric oxide, salt sensitivity, and cardiorenal injury in hypertension [Text] / L. Raij // Semin Nephrol. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 296-303.
390. Ramsis, N. Relation between carotid intima-media thickness, platelet surface activation and endothelial cell markers [Text] / N. Ramsis, A.A. Hawary, E.Ismail // Haemostasis. -1998. –Vol.28, № 5. – P. 268-275.
391. Receptors and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta [Text] / G.L. King, A.D. Goodman, S. Buzney, C.Stefanadis, G. Goumas // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 75. – P. 1028-1036.
392. Reeves, R.A. Reproducibility of nurse-measured, exercise and ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular mass in borderline hypertension [Text] / R.A. Reeves, F.H. Leenen, C.D. Joyner // J. Hypertens. - 1992. - Vol.10, № 10. - P. 1249- 1256.
393. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men [Text] / H. Tanaka, D.R. Seals, K.D.

- Monahan, C. Stefanidis, G. Goumas // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 92, № 4. – P. 1458-1464.
394. Reid, L.M. The control of cellular proliferation in pulmonary circulation [Text] / L.M. Reid // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 1490-1493.
395. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure [Text] / R. Fagard, J. Staessen, L. Thijs, V. Palmieri, K. Wachtell // Amer. J. Cardiol. - 1995. - Vol.75, № 1. - P. 53-57.
396. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy [Text] / M.P. Schlaich, D.M. Kaye, E. Lambert, V. Palmieri, K. Wachtell // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 5. – P. 560-565.
397. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index [Text] / S. Alan, M.S. Ulgen, O. Ozturk, V. Palmieri, K. Wachtell // Angiology. – 2003. - Vol. 54, № 3. – P. 261-267.
398. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden [Text] / B. Hedblad, P. Nilsson, L. Janzon, V. Palmieri, K. Wachtell // Diabet. Med. – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 299-307.
399. Relations of diastolic left ventricular filling to systolic chamber and myocardial contractility in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (The PRESERVE Study) [Text] / V. Palmieri, J.N. Bella, V. DeQuattro, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84, № 5. – P. 558-562.
400. Relationship between hypertensive left ventricular hypertrophy and levels of endothelin and nitric oxide [Text] / L. Hua, C. Li, D. Xia, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Hypertens Res. – 2000. –Vol. 23, № 4. – P. 377-380.

401. Relationship between left ventricular hypertrophy and renal and retinal damage in untreated patients with essential hypertension [Text] / M. Saitoh, K. Matsuo, S. Nomoto, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Intern. Med. -1998. – Vol.37, № 7. – P. 576-580.
402. Reit, K. New aspects of insulin resistance in hypertension [Text] / K. Reit, M. Wickmayr, H. Menhnert // Eur. Heart J. – 1994. – Vol.15, Suppl. – P. 78-81.
403. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness [Text] / E. Stensland-Bugge, K.H. Bonaa, O. Joakimsen, M.S. Ulgen, O. Ozturk // The Tromso Study Stroke. – 1997. – Vol. 28 (10). – P. 1972-1980.
404. Role of glucose intolerance in cardiac diastolic function in essential hypertension [Text] / L. Nagano, U. Nagano, Y. Yo, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Hypertension. - 1994. - Vol. 23, № 6, Pt.2. - P. 1002-1005.
405. Role of endothelin in the hypertrophic remodeling of small arteries induced by exogenous norepinephrine [Text] / H.H. Dao, F. McMartens, A. Zaor, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. -1999. –Vol.92, № 8. – P. 1059-1062.
406. Role of left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction in aged hypertensive patients [Text] / M. Zabalgoitia, S.N. Ur Rahman, W.E. Haley, M.S. Ulgen, O. Ozturk // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15, № 10. – P. 1175-1179.
407. Rundek, T. Carotid intima-media thickness is associated with allelic variants of stromelysin-1, interleukin-6, and hepatic lipase genes: the Northern Manhattan Prospective Cohort Study [Text] / T. Rundek, M.S. Elkind, J. Pittman // Stroke. – 2002. – Vol. 33, № 5. – P. 1420-1423.

408. Saba, P.S. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension [Text] /P.S.Saba, M.J.Roman, C.Longhini // Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol. – 1999. – Vol. 19, № 11. – P. 2788-2794.
409. Sattar, N. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction [Text] / N. Sattar, J.R. Petrie, A.J. Jaap // Atherosclerosis. -1998. – Vol.138, № 2. – P. 229-235.
410. Savage, D.D. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects [Text] / D.D. Savage , J. Drayer , W.L. Heary // Circualtion. - 1979. - Vol. 59, № 4. - P. 628-632.
411. Savage, D.D. Disproportional ventricular septal thickness in hypertensive patients [Text] / D.D. Savage, R.B. Devereux, J. Sachs // J. of Cardiovasc. Ultrasonogr. - 1982. - Vol.1, № 1. - P. 79-85.
412. Savage, D.D. Overall risk of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension [Text] / D.D. Savage // Amer. J. Cardiol. - 1987. - Vol.60. - P. 81-121.
413. Schannwell, C.M. Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy [Text] / C.M. Schannwell, M. Schneppenheim, G. Plehn // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15, № 6. – P. 513-573.
414. Schirmer, H. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population: The Tromso Study [Text] / H. Schirmer, P. Lunde, K. Rasmussen // Eur. Heart J. – 1999. – Vol.20, № 6. – P. 429-438.
415. Schlant, R.C. Reversal of left ventricular hypertrophy by drug treatment of hypertension [Text] / R.C. Schlant // Chest. - 1985. - Vol. 85. - P. 194 - 199.

416. Schmidt, C. Chlamydia pneumoniae seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness [Text] / C. Schmidt, J. Hulthe, J. Wikstrand // Stroke. -2000. -Vol. 31, № 7. -P. 1526-1531.
417. Schmieder, R.E. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy [Text] / R.E. Schmieder , F.H. Messerli // Amer. Heart J. - 1992. - Vol. 123, № 1. - P. 89-95.
418. Selvetella, G. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients [Text] / G. Selvetella, A.Notte, A. Maffei // Stroke. - 2003. – Vol. 34, № 7. – P. 1766-1770.
419. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction [Text] / P. Yli-Jama, I. Seljeflot, H.E. Meyer, C.Stefanadis, G. Goumas // Atherosclerosis. - 2002. – Vol. 164, № 2. - P. 275-281.
420. Shapiro, L.U. Left ventricular hypertrophy: relation of structure to diastolic function in hypertension [Text] / L.U. Shapiro, W.J. McKenna // Brit. Heart J. - 1984. - Vol. 51. - P. 637-641.
421. Simon, A. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk [Text] / A. Simon, J. Gariepy, G. Chironi // Hypertens. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 159-169.
422. Smooth muscle-mediated connective tissue remodeling in pulmonary hypertension [Text] / R.P. Mecham, L.A. Whitehouse, D.S. Wrenn, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Science. – 1987. – Vol. 237. – P. 423-426.
423. Sowers, J.R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology [Text] / J.R. Sowers // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 203-211.

424. Stanton, A.V. Ethnic differences in carotid and left ventricular hypertrophy [Text] / A.V. Stanton, J. Mayet, N. Champan, M.S. Ulgen, O. Ozturk // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 539-543.
425. Struijcer Boudeir, H.A.J. Microcirculation in hypertension [Text] / H.A.J. Struijcer Boudeir // Eur. Heart J. –1999. – Suppl 1. – P. 32-37.
426. Struijcer Boudeir, H.A.J. The role of the microcirculation in the pathogenesis of hypertension [Text] / H.A.J. Struijcer Boudeir // Medicographia. – 1999. – Vol. 21. – P. 30-33.
427. Struijker Boudie,r H.A. Arteriolar and capillary remodelling in hypertension [Text] / H.A. Struijker Boudier // Drugs. – 1999. – Vol. 59, Spec No. – P. 37-40.
428. Sun, Y. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan [Text] / Y. Sun, C.H. Lin, C.J. Lu // Atherosclerosis. - 2002. – Vol. 164, № 1. – P. 89-94.
429. Sundstrom, J. Echocardiographic end electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a populationof elderly men [Text] / J. Sundstrom, L. Lind, J. Arnlov // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 19. – P. 2346-2351.
430. Sunnerhagen, K.S. Diastolic regional wall motion asynchrony in patients with hypertension [Text] / K.S. Sunnerhagen, V. Shargava // Int. Card. Imaging. - 1992. - Vol.8, № 4. - P. 231-242.
431. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease [Text] / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan, M.S. Ulgen, O. Ozturk // Atherosclerosis. - 1997. – Vol.129, № 1. - P. 111-118.

432. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering [Text] / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M.G. Bond, M.S. Ulgen, O. Ozturk // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19, № 1. – P. 79-88.
433. Takiuchi, S. Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease [Text] / S. Takiuchi, H. Rakugi, H. Fujii // Hypertens. Res. – 2003. – Vol. 26, № 12. – P. 945-951.
434. Targonski, P.V. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events [Text] / P.V. Targonski, P.O. Bonetti, G.M. Pumper // Circulation. - 2003. – Vol.107, № 22. – P. 2805-2809.
435. Temelkova-Kurktschiev, T. Relationship between fasting plasma glucose, atherosclerosis risk factors and carotid intima media thickness in non-diabetic individuals [Text] / T. Temelkova-Kurktschiev, C. Koehler, F. Schaper // Diabetologia. - 1998. – Vol.41, № 6. – P. 706-712. 433.
436. Temple, R.J. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints [Text] / R.J. Temple // Clinical measurements in drug evaluation / ed. by W.S. Nimmo, G.T. Tucker. - N.Y. : J. Wiley, 1995. -139 p.
437. Tesfamariam, B. Elevated glucose impaired endothelium-dependent relaxion by activating protein kinase C [Text] / B. Tesfamariam, M.L. Brown, R.A. Cohen // Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87. – P. 1643-1648.
438. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study [Text] / M. Pladenvall, K.Williams, H.

- Guyer, M.S. Ulgen, O. Ozturk // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 8. – P. 1467-1473.
439. The prevalence of left ventricular hypertrophy and associated factors in a Thai population [Text] / C. Sriratanasathavorn, K. Bhuripanyo, N. Mahanonda, P.V. Targonski, P.O. Bonetti // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 83 (Suppl 2). – P. 218-222.
440. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis [Text] / A. Palinkas, E. Toth, R. Amyot, P.V. Targonski, P.O. Bonetti // Eur. Heart J. - 2002. – Vol. 23, № 20. – P. 1587-1595.
441. Thomas, J.D. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function [Text] / J.D. Thomas, A.E. Weyman // Circulation. - 1991. - V. 84. - P. 3.
442. Tonari, S. Forearm hyperemia is a better marker than carotid intima-media thickness or ankle-brachial index for coronary artery disease in Japanese males under 65 [Text] / S. Tonari, H. Nishimura, K. Fukunishi // Hypertens. Res. -2003. – Vol.26, № 1. – P.59-65.
443. Tooke, J.E. Microvascular function in human diabetes [Text] / J.E. Tooke // Diabets. – 1995. – Vol. 44. – P. 721-726.
444. Transition from compensatory hypertrophy to dilated, failing left ventricles in Dahl salt-sensitive rats [Text] / M. Inoko, Y. Kihara, J. Moriiet, C.Stefanadis, G. Goumas // Amer. J. Physiol. - 1994. - Vol. 267, № 6, Pt2. - P. 2471-2482.
445. Tsiofis, C. Relation of ambulatory blood pressure load with left ventricular geometry in untreated patients with mild-to-moderate hypertension [Text] /

- C.Stefanadis, G. Goumas // J. Hum. Hypertens. – 1999. – Vol. 10. – P. 677-682.
446. Type A behavior is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy in male patients with essential hypertension [Text] / M.Munakata T. Hiraizumi T. Nunokawa, P.V. Targonski, P.O. Bonetti // J.Hypertens. - 1999. – Vol. 7, № 1. - P. 115-120.
447. Vakili, B.A. Prognostic implications of left venricular hypertrophy [Text] / B.A.Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141, № 3. – P. 334-341.
448. Valutazione ecocardiografica delle variazioni funzionali del ventricolo sinistro indotte dallo stress isometrico in soggetti con cardiomiopatia primitiva in fase pre-dilatativa [Text] / M. Campaniello, G.Antonelli, N. Di Venere, P.V. Targonski, P.O. Bonetti // Cardiologia. - 1994. - Vol.39, № 8. - P. 543-549.
449. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects [Text] / M.P. De La Maza , A. Estevez, D. Banout, C.Stefanadis, G. Goumas // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.- 1994. - Vol.18, № 4. - P. 193-197.
450. Verdecchia, P. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass [Text] / P. Verdecchia, Y. Schillaci, C. Borgioni // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol.25, N 4. - P. 871-878.
451. Wachtell, K. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study [Text] / K. Wachtell, J.N. Bella, P.R. Liebson // Hypertension. – 2000. – Vol. 35 (1 Pt 1). – P. 6-12.

452. Wagner, B.A. Analysis of nitrate, nitrite and [ISN] nitrate in biologic fluids [Text] / B.A. Wagner, J. Glogowsky, S. Agewall // Annal. Biocem. - Vol. 129. - P.131.
453. Wallrab, D. Комбинированный анализ диастолического наполнения с помощью допплерографии и эхокардиографии в М-режиме у артериальной гипертонии с гипертрофией и без гипертрофии левого желудочка [Text] / D. Wallrab, A.P. Юренев, G. Heinemann // Cor et vasa. - 1990. - Vol. 32, № 1. - P. 25-34.
454. Wang, T.J. Carotid intima-media thickness is associated with premature parentalcoronary heart disease: the Framingham Heart Study [Text] / T.J. Wang, B.H. Nam, R.B. D'Agostino // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 5. – P. 572-576.
455. Weber, K.T. Structural remodeling of myocardial collagen in systemic hypertension: functional consequences and potential therapy [Text] / K.T. Weber, C.G.Brilla, J.S. Janicki // Heart Failure. – 1990. – Vol. 6. – P. 129-137.
456. Wilson, P.W. From hypertension to heart failure: what have we learned? [Text] / P.W. Wilson // Clin. Cardiol. - 1999. – Vol.22 (Suppl. 5). - P. 1-10.
457. Williams, R.R. Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and carotid intima-media wall thickness in the NHLBI Family Heart Study [Text] / R.R. Williams // Thromb. Haemost. -1998. –Vol.79, № 2. – P. 400-404.
458. Winkelmann, B.R. Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in nondiabetic individuals with coronary artery disease [Text] / B.R. Winkelmann, B.O. Boehm, M. Nauck // Curr. Med. Res. Opin. - 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 132-141.

459. Wohlin, M. Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men [Text] / M. Wohlin, J. Sundstrom, J. Arnlov // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 181-185.
460. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers [Text] / S. Guthikonda, C. Sinkey, T. Barenz, C. Stefanadis, G. Goumas // Circulation. -2003. – Vol.107, № 3. – P. 416-421.
461. Yambale, W.H. A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy [Text] / W.H. Yambale, J.H. Shaver // Circulation. - 1983. - Vol. 68, № 1. - P. 76-87.
462. Ye, P. Carotid intima-media thickness and the association with cardiovascular risk factors in the elderly [Text] / J. Wang, Y. Shang, P. Zhu // Chin. Med. Sci. J. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 15-18.
463. Yli-Jama, P. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction [Text] / P. Yli-Jama, I. Seljeflot, H.E. Meyer // Atherosclerosis. - 2003. – Vol. 169, № 2. - P. 275-281.
464. Yokota, M. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction [Text] / M. Yokota // Clin. Cardiol. – 1998. –Vol.21, № 5. – P. 331-334.
465. Yudkin, J.S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? [Text] / J.S. Yudkin, C.D. Stehouwer, J.J. Emeis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. –Vol.19, № 4. –P. 972-978.
466. Zabalgoitia, M. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular

- hypertrophy (the LIFE study) [Text] / M. Zabalgoitia, J. Berning, M.J. Koren // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88, № 6. – P. 646-650.
467. Zabalgoitia, M. Role of left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction in aged hypertensive patients [Text] / M. Zabalgoitia, S.N. Ur Rahman, W.E. Haley // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 19, № 11. – P. 1191-1199.
468. Zanchetti, A. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering [Text] / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M.G. Bond // J. Hypertens. – 2002. – Vol.19, № 1. – P. 79-88.
469. Zizek, B. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension [Text] / B. Zizek, P. Poredos // J. Intern. Med. -2001. – Vol.249, № 2. – P. 189-197.
470. Zureik, M. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study [Text] / M. Zureik // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 6. – P. 1622-1629.