

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург-2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ»

Научный консультант: доктор медицинских наук профессор Волкова Эмилия Гиршевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Агеев Фаиль Таипович

доктор медицинских наук, профессор Оранский Игорь Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор Кузин Анатолий Иванович

Ведущая организация – государственное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии Томского Научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук»

Защита состоится «17» октября 2007 года в часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (систолическая 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 [Хаотин 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 частоту 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, масса миокарда левого желудочка /рост выше 170 г/м²), 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. 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);
3. 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;
4. Определение количественных параметров сердечно-сосудистого ремоделирования позволяют стратифицировать индивидуальный риск и прогноз у пациентов с АГ 1-2 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 стеки, 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 ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, на циклах профессиональной переподготовки и тематического усовершенствования по специальностям «Кардиология» и «Функциональная диагностика» на кафедре терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава.

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, 2006);
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 26 на российском и международном уровне, одна в иностранном журнале, 13 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 323 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Материалы исследования иллюстрированы 60 рисунками и 53 таблицами. Указатель литературы содержит библиографические сведения о 470 литературных источниках, из них 157 - отечественных и 313 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.

За период 1991 – 2006 год проведено 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. Средний возраст основной группы составил $51,2 \pm 4,7$ года. Критерии исключения из исследования: АГ III стадии, АГ 3 степени, сахарный диабет, наличие хронических сопутствующих заболеваний, проявления симптоматической артериальной гипертензии, нарушения ритма, кроме желудочковой экстрасистолии 1 ФК по Лауну. Не менее чем за две недели до исследования пациентам отменялась антигипертензивная терапия.

Группу контроля составили 135 практически здоровых работников этих же предприятий (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 ± 4.5 лет. Работникам одного промышленного предприятия (232 пациентов с АГ и 60 человек из группы контроля) проведено 5-, 10- и 15-летнее динамическое наблюдение, работникам другого (320 пациентов с АГ, 75 человек из группы контроля) – углубленное лабораторно-инструментальное исследование.

Клиническое исследование было стандартным и проводилось для верификации АГ и ее степени, выявления критериев исключения из исследования и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, избыточная масса тела, объем талии, курение).

Лабораторное исследование включало: липидограмму с определением концентрации общего холестерина (ОХ) сыворотки крови, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), уровень фибриногена, мочевой кислоты, креатинина, тощаковой глюкозы крови, уровня активного антикоагулянта протеина С. Для оценки нарушений в системе протеина С применялся набор реактивов фирмы "Технология-Стандарт". О нарушениях в системе протеина С судили на основании нормализованного отношения НО ниже 0.7. Анализ мочи проводился рутинным методом.

Проводились следующие **инструментальные** исследования:

1. ЭКГ по стандартной методике в 12 отведениях.
2. Двухмерная ЭхоКГ и допплерЭхоКГ 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° .

Измерялись максимальный и минимальный передне-задний размеры левого предсердия (ЛП max, ЛП min), диаметр аорты (Ao), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖП, ТЗС), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСРЛЖ, КДРЛЖ), пиковую скорость раннего и позднего наполнения по показателям трансмитрального кровотока (V_1 , V_2) с вычислением их соотношения V_2/V_1 , время замедления раннего наполнения (DT), время изоволемического расслабления (ВИР). Размер левого предсердия индексировался к площади поверхности тела (ИЛП). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле R.Devereux и N.Reichek (1977), и индексировалась к площади поверхности тела (ИММЛЖ) и к росту. Конечно-систолический, конечно-диастолический объемы ЛЖ (КСОЛЖ, КДОЛЖ), фракция выброса (ФВ) вычислялись по формуле Teichholz

L.(1975). Индекс относительной толщины стенок (OTC) ЛЖ рассчитывался по формуле $OTC = (TMЖП + T3СЛЖ) / KДР$.

За признак ГЛЖ взят стандартный критерий – $ИММЛЖ \geq 125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и 110 г/м^2 для женщин. Типы геометрии левого желудочка определялись на основании соотношения $2T3С / KДР$ (менее 0,45 – эксцентрический, 0,45 и более – концентрический) и включали неизмененную геометрию, концентрическое ремоделирования, концентрическую и эксцентрическую гипертрофию.

Для оценки диастолической функции левого желудочка применялась пробы с ручной изометрической нагрузкой (ИН) по методике: 75% максимального волевого усилия (МВУ) - 1 мин., 50% МВУ - 1 мин., 25% МВУ - 1 мин (Григорчева Е.А, 1997). В конце пробы проводили допплерЭхоКГ для оценки динамики трансмитрального кровотока (ТМК). 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-медиа сонной артерии (ТИМ) на ультразвуковом сканнере ACUSON ASPEN датчиком 10,5 МГц по методике A.Poli и E.Tremoli (1991) в общей сонной артерии, на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации сонной артерии. % стеноза измерялся по формуле: площадь функционирующего просвета артерии/площадь всего просвета артерии $\times 100$.

5. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии по методу Celemajer D.S. в модификации Ивановой О.В. (1998). Вычислялись напряжение сдвига на эндотелии t до нагрузки, на 1 минуте после снятия манжеты ($t, t1$) по формуле $t = 4\pi Vcp/d$ (π -вязкость крови (0.05 Пз), Vcp - средняя скорость кровотока, d -диаметр артерии), Δd - прирост диаметра плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы, ΔV - прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы, Δt - прирост напряжения сдвига на эндотелии плечевой артерии в % на 1 после пробы, t восстановления, мин - время восстановления кровотока. Прирост диаметра артерии ($\Delta d, \%$) выше 10 % совпадал с общепринятой нормой и был принят за показатель нормального прироста диаметра.

6. Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) среднемозговых артерий (СМА) с измерением кровотока на ультразвуковом сканере «ACUSON ASPEN» датчиком 2 МГц, с двух сторон. Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока (V_{max} и V_{min}) и вычислялся индекс резистентности (IR). Границами нормы для кровотока в среднемозговых артериях считали среднее $\pm 2\sigma$ в группе контроля, для V_{max} 0.76-0.92 м/с, для IR 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.

Измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока (V_{max} и V_{min}) и вычислялся индекс резистентности (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 0,55-0,62.

8. Ангиографическое исследование коронарных артерий по методу M.Judkins (1967 г.) выполнялось для диагностики коронароатеросклероза.

9. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате «Кардиотехника» (КТ-4000 АД). Оценивались средние показатели уровня АД (систолического и диастолического) в дневные иочные часы (САД днем, ДАД днем, САД ночью, ДАД ночью) и % 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.

По **дизайну** исследование было когортным, сплошным, 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 проекта проведено сплошное клинико-лабораторное и инструментальное исследование 2580 работников, подлежащих в административном порядке ежегодному углубленному обследованию. Всем, включенным в исследование, проводились двукратное измерение артериального давления, клиническое обследование с выделением факторов риска (пол, возраст, курение, избыточная масса тела), Биохимическое исследование с определением общего холестерина, сахара и креатинина крови, эхокардиография с доплеровским анализом трансмитрального кровотока в покое и после изометрической нагрузки. Из 2580 человек выявлено 840 пациентов в возрасте 40-59 лет с артериальной гипертензией различной давности. У 288 пациентов обнаружены критерии исключения из исследования. Группу пациентов с артериальной гипертензией составили, таким образом, 552 человека в возрасте 40-59 лет с первичной артериальной гипертензией, обнаруженной на периодических медицинских осмотрах. Группу контроля составили 135 человек, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, признанных по данным углубленного исследования практически здоровыми. Работники одного промышленного предприятия составили группу углубленного исследования, работники второго – группу проспективного наблюдения.

Углубленное исследование проведено у 320 (58%) пациентов с АГ в возрасте 40-59 лет, 145 мужчин и 175 женщин и у 75 человек (55,5%), 35 мужчин и 40 женщин из группы контроля и включало липидограмму,

фибриноген крови, ультразвуковую допплерографию сосудов шеи, измерение ТИМ, УЗДГ сосудов почек и среднемозговых артерий. Уровень протеина С исследован у 105 пациентов с артериальной гипертензией и у 45 человек из группы контроля. Коронароангиография выполнялась у 75 больных АГ и 23 человек из группы контроля.

Проспективное наблюдение начато в 1991 году у 232 пациентов с АГ (42%) в возрасте 40-59 лет (средний возраст 51.2 ± 4.7 лет), 110 мужчин и 122 женщины. Группу контроля составили 60 практически здоровых человек (44,5%), обследованных по вышеприведенной схеме. Динамическое наблюдение осуществлялось трижды: в 1995, 2000 и 2005 годах. В 2006 году получены сведения о 207 пациентах, что составило 89% и обо всех, включенных в группу контроля. Конечными точками при 15-летнем наблюдении считали общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, в том числе фатальные инфаркты миокарда (ИМ), нефатальный острый коронарный синдром (ОКС), в том числе нефатальные Q-инфаркты миокарда (Q-ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе фатальные и нефатальные, включающие ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, и общую конечную точку (количество человек с тем или иным осложнением АГ).

Статистические методы анализа.

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 выше 102 см) применяли критерий χ^2 и показатель относительного риска (ОР), для непрерывных показателей - критерий Стьюдента t или непараметрический U-критерий Манна - Уитни в зависимости от типа распределения. За значимый уровень достоверности принимали $p < 0.05$. Для оценки связи между явлениями использовали r - коэффициент 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 нестандартизированного дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

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

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 ± 4.7 лет, $p > 0.05$). Группа контроля была практически сопоставима по полу (47% мужчин и 53 % женщин) и возрасту (средний возраст 50.8 ± 4.5 лет) с исследуемыми пациентами. 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%, $\chi^2 5.8$, $p < 0.05$), у женщин практически не различалась (5 чел., 6%) по сравнению в больными АГ. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям присутствовал у 176 пациентов (32%), что достоверно чаще по сравнению с группой контроля достоверно (у 24 чел., 18%, $\chi^2 4.4$, $p < 0.05$).

Изучен вклад ФР в развитие АГ в изучаемой когорте (рис.1).



Рисунок 1. Факторы риска у пациентов с АГ в изучаемой когорте.

У пациентов с артериальной гипертензией при уровне АД, соответствующем критериям АГ 1-2 степени, 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 $5,3 \pm 0,85$ ммоль/л, ср. с. $4,8 \pm 0,47$ 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 ± 53 мкмоль/л, ср.с 296 ± 39 мкмоль/л).

Параметры СМАД соответствовали умеренной систоло-диастолической артериальной гипертензии с нарушением суточного ритма АД в виде недостаточного снижения АД ночью ($p<0,05$). 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 ($1,15\pm0,31$ см, ср. с $0,86\pm0,15$ см, $p<0,001$) и задней стенки миокарда левого желудочка ($1,06\pm0,26$ см, ср. с $0,85\pm0,13$ см в группе контроля, $p<0,001$);

3) Последующее увеличение массы миокарда левого желудочка ($232,4\pm48,9$ г, ср. с $156,6\pm21,6$ в группе контроля, $p<0,001$);

4) Преобладание второй фазы ТМК ($V2/V1, 0,99\pm0,32$, ср. с $0,73\pm0,15$ в группе контроля, $p<0,01$), удлинение ВИР ($0,14\pm0,03$, ср. с $0,10\pm0,03$ в группе контроля, $p<0,001$) и DT ($0,19\pm0,03$, ср. с группой контроля $0,15\pm0,02$, $p<0,05$), что свидетельствует о нарушении процессов расслабления в левом желудочке.

За признак ГЛЖ взят стандартный критерий – $ИММЛЖ \geq 125\text{г}/\text{м}^2$ для мужчин и $110\text{г}/\text{м}^2$ для женщин. ГЛЖ встречалась у 275 пациентов (в 50% случаях), у 104 женщин (35%) и у 169 мужчин (66%) и была 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 ($\chi^2 4,1$).

В графическом виде данные представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Факторы риска, параметры СМАД и ГЛЖ.

Таким образом, гипертрофия левого желудочка становится точкой приложения ряда «традиционных» и «новых» факторов риска сердечно-

сосудистых осложнений, реализующих свое действие через сердечно-сосудистое ремоделирование.

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%).

О нарушении диастолической функции свидетельствовало наличие хотя бы одного показателя: $V2/V1 > 1$ (0.5 у лиц старше 50 лет), ВИР > 0.12 , DT > 0.24 . Признаки диастолической дисфункции в покое обнаружены у 315 пациентов (58%). С учетом реакции трансмитрального кровотока (ТМК) на ИН частота ДДФЛЖ составляет 78% (у 430 пациентов из 552), из которых почти треть приходится на псевдонормальный тип, не диагностируемый при рутинной ЭхоКГ покоя. Распространенность нарушений релаксации и псевдонормального типа ТМК у пациентов с ГЛЖ и/или левым предсердием выше 4.0 см составила 96%.

По результатам анализа данных ЭхоКГ у пациентов с АГ 1-2 степени сделаны следующие выводы:

- Гипертрофия ЛЖ встречается в изучаемой группе в 50% случаях (у мужчин чаще, чем у женщин) и ассоциирована с наследственностью, высоким уровнем АД ночью, повышением фибриногена и мочевой кислоты, абдоминальным типом ожирения.
- Концентрическая гипертрофия ЛЖ является наиболее распространенной геометрической вариантом ГЛЖ и встречается у 30% пациентов с АГ.
- Частота нарушений процессов расслабления у пациентов с «доклинической» формой АГ составляет 78%.

2. Структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки, нарушение паренхиматозного кровотока в органах-мишениях, процессы формирования атеросклеротической бляшки – составные компоненты сосудистого континуума у больного с АГ.

Утолщение сосудистой стенки 0,9 мм и выше у пациентов с АГ 1-2 степени 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, $p < 0,001$, $\chi^2 5,2$). 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. На рисунке 3 представлены факторы риска, ассоциированные с ТИМ.

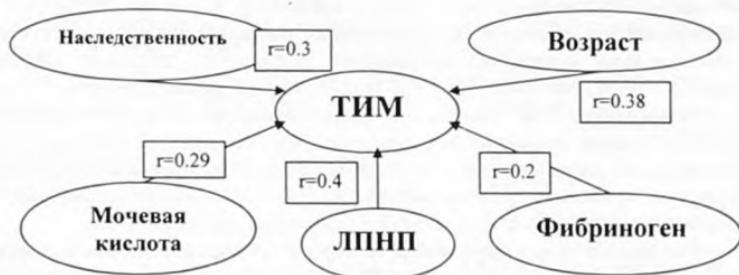


Рисунок 3. Факторы риска и показатели СМАД у пациентов с АГ и разной величиной ТИМ.

Обследуемые пациенты были разделены на 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. 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 $18,3 \pm 23,4\%$, $p > 0,05$). 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, $p < 0,05$). Функциональная способность эндотелия не была связана с «традиционными» факторами риска (возраст, курение, наследственность), с нарушением липидного обмена, с параметрами СМАД, практически не различалась у мужчин и женщин. 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 ($p < 0,05$).

По данным УЗДГ кровотока в почках в аркуатных артериях 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±0,21, $p<0,01$, что соответствует повышенному сопротивлению в терминальных артериях почек при АГ. 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 1-2 степенью 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 аркутных артериях почек.

По данным ультразвуковой допплерографии среднемозговых ратерий V_{max} (s) у больных АГ составила $73,0\pm18.5$ см/с,ср. с группой контроля 82.6 ± 7.9 см/с, $p<0,05$, V_{max} (d) $73,2\pm19.3$ см/с,ср. с группой контроля 76.5 ± 7.2 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.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий в изучаемой группе встречалось более чем в половине случаев пациентов (54%), однако гемодинамически значимые стенозы являлись редкой ультразвуковой находкой. В группе контроля атеросклеротические бляшки встречались в 30% случаев ($\chi^2=4,6$). Атеросклероз коронарных артерий встречался у больных АГ в 52% случаев, из которых почти половина (42%) приходится на гемодинамически значимые стенозы ($\chi^2=4,5$ в сравнении с группой контроля).

Таким образом, основными типами реакции сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ 1-2 степени являются:

- Нарушение расслабления левого желудочка (78%), гипертрофия левого желудочка (48%), преимущественно по концентрическому типу (30%);
- Нарушение расслабления сосудистой стенки (78%), утолщение сосудистой стенки (64%);
- Нарушение кровотока в органах-мишениях по вазоконстрикторному (41%) или гипоперфузионному типу (21%);
- Атеросклеротический процесс (у 50% пациентов), гемодинамически значимый в 4-9% случаях).

3. 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. Показатели толщины сосудистой стенки у пациентов с преобладающей гипертрофией стенки левого желудочка (КГЛЖ) достоверно превышали ТИМ у пациентов с преобладающей дилатацией полости ЛЖ (0.98+/-0.051,ср. с 0.88 +/-0.048, p<0.01).

В таблице 1 представлены показатели функции эндотелия у пациентов без ГЛЖ (163 человека) и с ГЛЖ (157 человек).

Таблица 1.

Функция эндотелия у пациентов с разным ИММЛЖ.

показатели	Нет ГЛЖ (163 чел.)	Есть ГЛЖ (157 чел.)	p	г
$\Delta d, \%$	5.3±1.1	3.2±0.8	>0.05	0.14
$\Delta V, \%$	13.5±24.1	19.2±18.2	<0.05	0.29
$\Delta t, \%$	14.2±24.3	35.5±24.1	<0.05	0.34
Время восстановления, мин	2.5±0.2	4.2±0.2	<0.05	0.31
Протеин С, ед	0.84±0.14	0.71±0.15	<0.05	0.34

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 2 представлены показатели функции эндотелия у пациентов с концентрическим (92 чел.) и эксцентрическим (65 чел.) типами геометрии левого желудочка.

Таблица 2.

Функция эндотелия у пациентов с разными типами ГЛЖ.

показатели	КГЛЖ (92 чел.)	ЭГЛЖ (65 чел.)	p	г
$\Delta d, \%$	-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 С, ед	0.71±0.13	0.85±0.14	<0.05	0.33

В группе пациентов с преобладающей толщиной стенок прирост диаметра плечевой артерии был достоверно ниже, а напряжение сдвига на эндотелии - выше.

В таблице 3 представлены показатели паренхиматозного кровотока в органах-мишениях (в аркуатных артериях почек и в среднемозговых артериях) и уровня креатинина в двух группах с ГЛЖ (157 человек) и с ММЛЖ в пределах нормы (163 чел.).

Таблица 3.

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

Показатели сердечно-сосудистого ремоделирования	ГЛЖ (157 чел.)	ММЛЖ в норме (163 чел.)	p	г
кровоток в среднемозговых артериях				
-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
кровоток в аркутных артериях почек				
-Vmax, см/с	28.7±12.1	24.6±11.0	<0.05	0.34
- IR	0.69±0.12	0.62±0.15	<0.05	0.32
креатинин, мкмоль/л	81.1±15.8	75.6±13.7	>0.05	0.21

Гипертрофия левого желудочка ассоциирована с нарушениями почечного кровотока в виде вазоспастической реакции (повышение скорости кровотока и индекса резистентности). В таблице 4 сравниваются два геометрических типа ГЛЖ – концентрический (92 чел.) и эксцентрический (65 чел.). Вазоспастическая реакция среднемозговых артерий с повышением скорости кровотока и увеличением периферического сопротивления ассоциирована с концентрическим типом гипертрофии левого желудочка.

Таблица 4.

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

Показатели ремоделирования	Концентрический тип ГЛЖ	Эксцентрический тип ГЛЖ	p	г
кровоток в среднемозговых артериях				
-V max, см/с	71.5±15.2	64.3±11.5	<0.05	0.33
- IR	0.67±0.16	0.64±0.15	<0.05	0.31
кровоток в аркутных артериях				
-V max, см/с	29.4±13.2	27.5±12.5	>0.05	0.21
- IR	0.68±0.14	0.69±0.14	>0.05	0.15
креатинин, мкмоль/л	80.5±13.1	77.9±11.8	>0.05	0.18

На рисунке 4 изображен характер связи гипертрофии левого желудочка и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.



Рисунок 4. Взаимосвязь процессов ГЛЖ и ремоделирования сосудов.

В таблице 5 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 5.

Функциональная способность эндотелия в зависимости от ТИМ

функция эндотелия	ТИМ≤0.9мм n=84 чел.	ТИМ>0.9мм n=205 чел	p	г
$\Delta d, \%$	16.2±15.1	8.2±14.3	<0.01	0.34
$\Delta V, \%$	19.3±41.5	24.6±29.1	>0.05	0.14
$\Delta t, \%$	24.3±34.2	11.5±18.7	<0.01	0.27
Протеин С, ед.	0.83±0.17	0.72±0.16	<0.05	-0.32

В таблице 6 представлены показатели кровотока в органах-мишениях у пациентов с разной толщиной сосудистой стенки.

Таблица 6.

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	г
кровоток в среднемозговых артериях				
-V max, см/с	69.1±18.1	62.7±11.7	<0.05	0.31
-IR	0.61±0.15	0.68±0.21	<0.01	0.34
кровоток в аркутных артериях почек				
-V max, см/с	24.8±7.3	24.0±5.3	>0.05	0.14
-IR	0.64±0.14	0.63±0.11	>0.05	0.17
креатинин, мкмоль/л	77.0±18.8	81.2±26.5	>0.05	0.21

Выявлена достоверная корреляционная связь средней силы ТИМ с ИММЛЖ, КДО/ММЛЖ, ТЗС и с показателями дисфункции эндотелия - $\Delta d, \%$ и $\Delta t, \%$. 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 снижением кровотока в системе среднемозговых артерий.

Ассоциативные связи функции эндотелия (маркером которой выступил показатель Δd), приведены на рисунке 5. Функциональная способность эндотелия, являясь частью глобального сердечно-сосудистого ремоделирования, становится фактором гипоперфузионных осложнений.

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.



Рисунок 5. Место дисфункции эндотелия среди процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

Ассоциация степени выраженности коронароатеросклероза и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Самая сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ ($r=0.55$), ГЛЖ ($r=0.45$), ТЗС ($r=0.43$). Связь средней силы была с КДО/ММЛЖ ($r=-0.28$) и Δt ($r=0.31$). Таким образом, для атеросклеротической бляшки в коронарных артериях толщина стенки левого желудочка и сосудистой стенки выступают в качестве основных суррогатных маркеров. Ассоциация степени выраженности атеросклероза сонных артерий и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ ($r=0.61$), связь средней силы была с ГЛЖ ($r=0.34$) и скоростью кровотока в среднемозговой артерии ($r=-0.32$).

Корреляционные связи внутри сердечно-сосудистого континуума свидетельствуют об односторонности процессов утолщения стенок левого желудочка, структурно-функциональных изменений сосудистой стенки и процесса атерогенеза в рамках единого, «гипертрофического» типа перестройки сердечно-сосудистой системы. Процессы концентрической гипертрофии левого желудочка, структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки и вазоконстрикторный тип кровотока в органах-мишениях объединены генетическими детерминантами, едиными патогенетическими механизмами, ассоциацией с общими факторами риска. Гипоперфузия органов-мишней является закономерным проявлением сосудистых расстройств и ассоциирована с утолщением ТИМ, дисфункцией эндотелия и атеросклеротическим процессом.

4. Пятилетнее, десятилетнее и пятнадцатилетнее проспективное наблюдение за пациентами с артериальной гипертензией. Роль «традиционных» факторов риска в реализации конечных точек сердечно-сосудистого континуума.

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.

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. 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. 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 увеличивала в 2-3 раза (ОР от 2,3 до 3,1) риск развития нефатальных ОКС и общей конечной точки.

В таблице 7 приведены данные наблюдения в сравниваемых группах (АГ и группа контроля) через 15 лет после начала наблюдения. 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.). Основным сердечно-сосудистым событием у пациентов с АГ 1-2 степени по данным 15-летнего наблюдения стал нефатальный ОКС.

Таблица 7.

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

Исходы	АГ (207 человек)	Контроль (60 человек)	ОР	ДИ	χ^2
Общая смертность	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
Нефатальные ОКС	74чел.(36%)	7(11%)	3,2	1,5-6,1	6,2
Из них нефатальные Q-ИМ	36 чел. (17,4%)	4 (6,6%)	2,6	1,8-5,6	12 7
Нефатальные ОНМК	34 чел. (17%)	5 (8,3%)	2,0	0,9-3,9	2,4
Общая конечная точка	105 чел. (52%)	16 (35%)	2,0	1,2-3,5	8,6

На рисунке 6 приведены направления воздействия факторов риска на исходы артериальной гипертензии по результатам 15-летнего наблюдения.

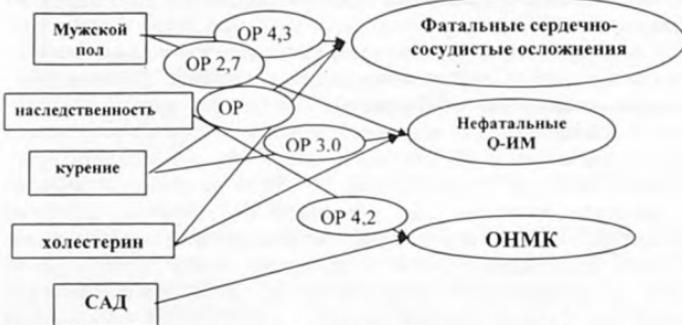


Рисунок 6. Направленность воздействия основных ФР при длительном проспективном наблюдении за больными АГ.

Риск фатальных осложнений и нефатального О-ИМ ассоциирован с мужским полом, курением, уровнем общего холестерина, факторами риска ОНМК являются наследственность и САД.

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

Из 207 пациентов, закончивших исследование, критерий 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 8 приведены данные о частоте различных осложнений у пациентов с разной ММЛЖ.

Таблица 8.

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

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

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,01$;

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 ($\chi^2 8,8$; $p < 0,01$). На рисунке 7 приведены кривые дожития в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ.

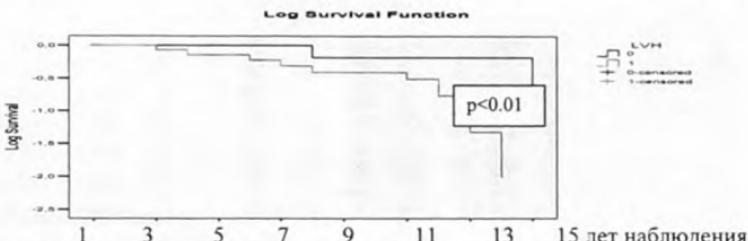


Рисунок 7. Кривые дожития в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

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 ($p < 0,003$). На рисунке 8 приведены кривые сердечно-сосудистой смертности в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ.

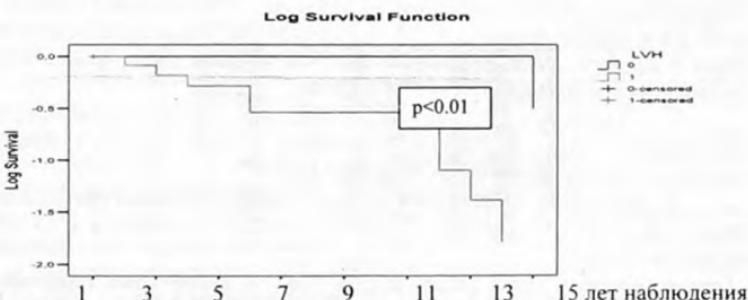


Рисунок 8. Кривые сердечно-сосудистой смертности в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

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

На рисунке 9 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 ($p<0.05$).

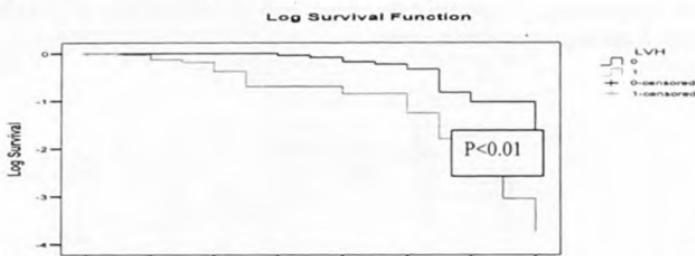


Рисунок 9. Кривые развития Q-ИМ в двух сравниваемых группах – с наличием и отсутствием ГЛЖ при первичном обследовании.

При применении метода Каплана-Майера достоверных различий в частоте развития ОНМК при наличии/отсутствии ГЛЖ выявлено 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 показателя ИММЛЖ;

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

5. Геометрические типы гипертрофии ЛЖ в реализации сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

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

- неизмененный – 80 человек;
- концентрическое ремоделирование – 22 человека;
- концентрический тип ГЛЖ – 66 человек;

-эксцентрический тип ГЛЖ – 45 человек.

В таблице 9 приведены данные о частоте различных осложнений у пациентов с разными типами ГЛЖ.

Таблица 9.

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

Осложнения	КГЛЖ (66 чел.)	ЭГЛЖ (45 чел)	ОР	ДИ	χ^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	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 по нескольким соображениям: во-первых, по данным как литературы, так и собственным, в качестве отдельного типа ГЛЖ есть смысл рассматривать смешанный, во-вторых, в обследуемой 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 разработке 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 10) представлена структура геометрических типов ГЛЖ у изучаемых пациентов.

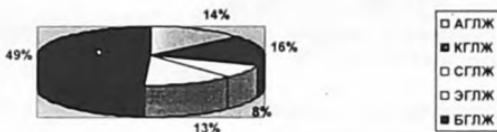


Рисунок 10. Частота различных геометрических типов ремоделирования ЛЖ у больных АГ.

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

На рисунке 11 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.

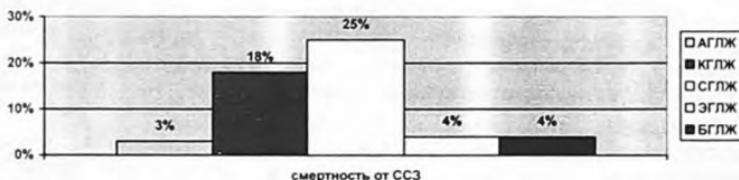


Рисунок 11. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с различными типами геометрии ЛЖ.

Смешанный тип гипертрофии левого желудочка, несмотря на сохраненную геометрию в рамках «нормальной», по частоте фатальных сердечно-сосудистых осложнений соответствует концентрическому типу ГЛЖ, а при сопоставимой массе миокарда левого желудочка даже его превосходит. Частота нефатальных Q-ИМ у пациентов с различными геометрическими типами ГЛЖ представлена на рисунке 12.

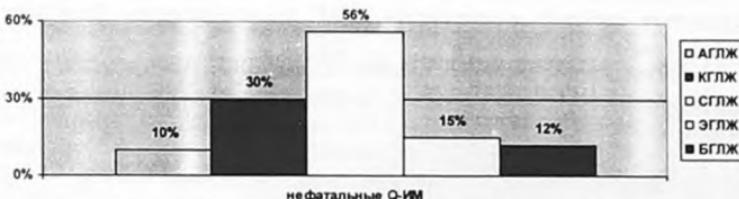


Рисунок 12. Нефатальные Q – ИМ у пациентов с АГ и разными геометрическими типами ГЛЖ.

Закономерность, наблюдаемая 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 13 приведена частота ОНМК при разных типах геометрии ЛЖ. Частота ОНМК практически соответствовала группе контроля 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 стенок ЛЖ, а не масса ЛЖ, которая у пациентов с СГЛЖ выше, чем при КГЛЖ.



Рисунок 13. ОНМК при разных типах ремоделирования ЛЖ.

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. 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.

6. Возможности индивидуального прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ по результатам 15-летнего проспективного наблюдения.

Путем многофакторного анализа (Classification Tree) выделено три независимых фактора риска общей смертности для данной популяции: 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:

$$e^{-6,6+3,473C+0,64\text{(мужской пол)}} / 1 + e^{-6,6+3,473C+0,64\text{(мужской пол)}}$$

Предсказательная ценность этой формулы около 85%.

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. Путем канонического регрессивного анализа рассчитано, что сердечно-сосудистая летальность обусловлена набором следующих ФР: ТЗС, наследственный сердечно-сосудистый анамнез, 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 10 приведены вычисленные показатели вероятности сердечно-сосудистой летальности у двух категорий пациентов - с наследственностью и без наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям.

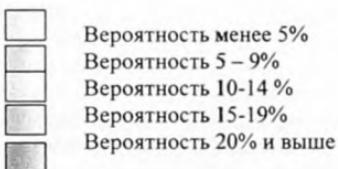
Таблица 10.

Показатели вероятности сердечно-сосудистой смертности

А. Без наследственного анамнеза сердечно-сосудистых осложнений

Б. С наследственным анамнезом сердечно-сосудистых осложнений

ОХ, ммоль/л	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
ТЗС 0,8 см											
1 см											
1,2 см											
1,4 см											
1,6 см											



После проведенного многофакторного анализа (Classification Tree) независимым фактором риска **нефатального ОКС** явилось утолщение задней стенки ЛЖ выше 9 мм. Независимыми предикторами **нефатального Q – ИМ** являются курение, наследственный сердечно-сосудистый анамнез, ТЗС, ОХ выше 5,7 ммоль/л. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям 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:

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

При использовании этой формулы процент ошибок велик (% совпадений около 60%), что явно недостаточно для индивидуального прогноза.

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 канонического регрессионного анализа стали ММЛЖ/рост и САД. Вероятность развития нефатального ОНМК через 15 лет у больного с АГ выглядит следующим образом:

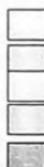
$$e^{-8,2+0,011MMЛЖ/рост+0,032САД} / 1 + e^{-8,2+0,011MMЛЖ/рост+0,032САД}$$

и может быть рассчитана с помощью таблицы (таблица 10) с вероятностью 85%.

Таблица 11.

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

Независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений стали 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: наследственный анамнез сердечно-сосудистых осложнений, ММЛЖ и ОХ. Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений через 15 лет у больного с АГ была рассчитана методом кононического дискриминантного анализа и выглядит следующим образом:

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

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

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 ($p\leq 0,05$), 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 (выше 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/м².

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 170 г/м²) 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 работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Григоричева, Е.А. Структурно-функциональная характеристика миокарда левого желудочка при гипертонической болезни II стадии [Текст] / Е.А. Григоричева // 2 съезд ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тез. докл. – М., 1995. – С.49.
2. Григоричева, Е.А. Особенности функционального состояния сердца у больных эссенциальной гипертензией различного пола и возраста [Текст] / Е.А.Григоричева, А.С Празднов // Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. – Челябинск, 1997. – С. 33-34.
3. Григоричева, Е.А. Стressэхокардиография с изометрической нагрузкой в диагностике нарушений диастолы у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева, А.С. Празднов, С.А. Празднов // Визуализация в клинике. – 1998. – № 13. – С. 6-8.
4. Григоричева, Е.А. Функциональное состояние миокарда у больных эссенциальной гипертензией с различными типами гипертрофии левого желудочка [Текст] / Е.А. Григоричева, А.С. Празднов // Артериальная гипертензия. – 1998. – Т.4, № 1. – С. 74-75.
5. Григоричева, Е.А. Типы ремоделирования левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом по данным эхокардиографического и допплерэхокардиографического обследования [Текст] / Е.А. Григоричева, А.С. Празднов, О.А. Турышева, Н.А.Трошина, Н.И.Соколова // Артериальная гипертензия. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 76-77.
6. Григоричева, Е.А. Функциональное состояние левого желудочка у больных артериальной гипертонией с различными типами гипертрофии левого желудочка в покое и при ручной изометрической нагрузке [Текст] / Е.А. Григоричева, А.С. Празднов // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 39. – С. 17-20.

7. Григоричева, Е.А. Диастолическая дисфункция у больных эссенциальной гипертензией без электрокардиографических и эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка [Текст] // Е.А. Григоричева, А.С. Празднов // Всероссийский кардиологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 35-36.
8. Григоричева, Е.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Клинико-инструментальное сопоставление [Текст] / Е.А. Григоричева, А.С. Празднов, Л.М. Яшина // III съезд Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тез. докл. – М., 1999. – С. 46.
9. Григоричева, Е.А. Типы ремоделирования левого желудочка и функциональное состояние сердца у больных эссенциальной гипертензией по данным эхокардиографического исследования в покое и при изометрической нагрузке [Текст] / Е.А. Григоричева // III съезд Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тез. докл. – Москва, 1999. – С. 202.
10. Бурмистрова, А.Л. Хроническое хламидиозное носительство и атеросклеротическое поражение сосудов у больных артериальной гипертензией. Клинико-инструментальные и иммуногенетические аспекты [Текст] / А.Л. Бурмистрова, Е.А. Григоричева, Т.А. Суслова // Проблема инфекции в клинической медицине : науч. конф. и VIII съезд Итало-Рос. о-ва по инфекц. болезням. – СПб., 2002. – С. 58-59.
11. Григоричева, Е.А. Объемная перегрузка левого желудочка в диагностике пластических изменений миокарда у больных артериальной гипертензией с асимметричным ремоделированием левого желудочка [Текст] / Е.А. Григоричева, М.Е. Квириング, М.А. Щипицын // Актуальные проблемы кардиологии : тез. конф. с междунар. участием. – Тюмень, 2002. – С. 48-50.
12. Григоричева, Е.А. Цитокиновый профиль у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева, И.В. Шмунк, А.Л. Бурмистрова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 255.
13. Григоричева, Е.А. Типы геометрии и функциональное состояние левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом по данным эхокардиографического и допплерэхокардиографического обследования [Текст] / Е.А. Григоричева // Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности: тезисы конференции. – М., 2003. – С. 32.
14. Григоричева, Е.А. Место Chlamydia Pneumonia в развитии атеросклероза сонных артерий у больных артериальной гипертензией [текст] / Е.А. Григоричева, А.Л. Бурмистрова, А.С. Празднов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 90. – Прил.

15. Сорокин, А.В. Толщина комплекса интимы-медиа сонной артерии в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией [Текст] / А.В. Сорокин, Е.А. Григоричева, А.С. Празднов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Том 2, № 3. – С. 302. – Прил.
16. Григоричева, Е.А. Иммунологические и дисметаболические нарушения в реализации процессов ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева, А.Л. Бурмистрова, А.С. Празднов // Актуальные вопросы кардиологии : материалы XI ежегод. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Тюмень, 2004. – С. 70.
17. Григоричева, Е.А. Вклад иммунологических и дисметаболических нарушений в формирование гипертрофии левого желудочка и ее вариантов (по материалам кардиологического отделения ДКБ г. Челябинска) [Текст] / Е.А. Григоричева, А.Л. Бурмистрова, И.В. Шмунк // Актуальные вопросы кардиологии и внутренней патологии : материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2004. – С. 10-12.
18. Григоричева, Е.А. Ремоделирование сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом [Текст] / Е.А. Григоричева, М.Г. Москвичева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 132-133.
19. Григоричева, Е.А. Морфо-функциональные особенности поражения сердца и сосудов у больных сахарным диабетом, ассоциированным с артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева, М.Г. Москвичева // Сердечная недостаточность 2004 : материалы конф. – М., 2004. – С. 67.
20. Сорокин, А.В. Роль отягощенной наследственности в ремоделировании сердца и сосудов у работников локомотивных бригад с различным уровнем артериального давления [Текст] / А.В. Сорокин, Е.А. Григоричева, Д.Л. Пестова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 459. – Прил. 2.
21. Григоричева, Е.А. Дисфункция эндотелия и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 124. – Прил. 2.
22. Дубачинский, Л.Я. Ремоделирование сердца и сосудов у работников железнодорожного транспорта, больных артериальной гипертензией / Л.Я. Дубачинский, Е.А. Григоричева, А.В. Сорокин, Д.Л. Пестова // Здравоохранение на железнодорожном транспорте государственных участников СНГ на современном этапе: теория и практика : сб. науч.-практ. работ : в 2 т. – М., 2004. – Т. 1. – С. 332-336.
23. Григоричева, Е.А. Результаты 10-летнего проспективного наблюдения за больными артериальной гипертензией с разными геометрическими

- типами ремоделирования левого желудочка [Текст] / Е.А. Григоричева // Вестник аритмологии. – 2005. – Т. 39. – С. 32-33. – Прил. А.
- 24.Григоричева, Е.А. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии – комплексный показатель функциональной перестройки сосудистого звена у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева // Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога : тез. конф. – М., 2006. – С. 45.
- 25.Grigoricheva, E.A. Endothelial function and cardiovascular remodeling in patient with arterial hypertension [Text] / E.A. Grigoricheva, N.S. Krasnopol'skaya // V World Congress of the International Cardiac Doppler Society : abstract book. – Tumen, 2006. – С. 6-7.
- 26.Shmunc, I.V. Relation of Serum Cytokine Concentrations, Antibodies to Chlamydia Pneumonia and HLA to Cardiovascular Markers in Patients with Essential Arterial Hypertension under Condition of Man-caused Loading of Chelyabinsk City [Text] / I.V. Shmunc, A.L. Burmistrova, T.F. Suslova, E.A. Grigoricheva // European Journal of Natural History. – 2006. – № 3. – Р. 130-131.
- 27.Бурмистрова, А.Л. HLA и цитокины у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / А.Л. Бурмистрова, И.В. Шмунк, Т.В. Суслова, Е.А. Григоричева // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 343-344.
- 28.Григоричева, Е.А. Нагрузочные пробы в верификации систолической и диастолической дисфункции у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.А. Григоричева // Задачи кардиологии в реализации национального проекта «Здоровье». – Челябинск, 2006. – С. 43-44.
- 29.Шмунк, И.В. HLA – антигены, антитела к Chlamydia Pneumonia и уровень цитокинов у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / И.В.Шмунк, Т.А.Суслова, А.Л.Бурмистрова, Е.А.Григоричева // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6. –С. 92-93.

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 17.05.07 г.

Отпечатано в ООО «Проспект-Центр» с готовых оригинал-макетов заказчика
Тираж 100 экз.
Заказ № 341
г.Челябинск, пр.Ленина, д.53, тел.2-308-200, факс 236-13-14