

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

Иванова Ольга Федоровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА
У МУЖЧИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор П.А. Лебедев

Самара – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Роль диастолической дисфункции на этапах формирования хронической сердечной недостаточности с позиций сердечно-сосудистого континуума	16
1.1.1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и артериальная гипертензия: эпидемиология, патогенез, принципы диагностики.....	16
1.1.2. Возможности натрийуретических пептидов как диагностического критерия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	24
1.1.3. Механизмы и методы оценки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.....	25
1.2. Субклиническая диастолическая дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией.....	31
1.2.1. Роль артериальной гипертензии в формировании структурных изменений и субклинической диастолической дисфункции.....	31
1.2.2. Эпидемиология и клиническое значение субклинической диастолической дисфункции	37
1.2.3. Значение диастолического стресс теста в выявлении ранних признаков диастолической дисфункции.....	40
1.2.4. Возможности эхокардиографических параметров в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования.....	46
2.2. Эхокардиография.....	48

2.3. Оценка вазореактивной функции эндотелия методом пальцевой фотоплетизмографии.....	52
2.4. Качество жизни.....	56
2.5. Статистический анализ данных.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1. Динамика основных гемодинамических параметров, измеренных в покое и при физической нагрузке в ходе терапии периндоприлом и ивабрадином.....	61
3.2. Динамика структурных и функциональных параметров левого желудочка на этапах лечения периндоприлом и ивабрадином.	66
3.3. Индекс производительности миокарда левого желудочка, как независимый параметр его ремоделирования у мужчин с гипертонической болезнью.....	76
3.4. Взаимосвязь качества жизни пациентов с гипертонической болезнью с параметрами диастолы.....	83
3.5. Предикторы неблагоприятных изменений диастолической функции левого желудочка при проведении теста с дозированной физической нагрузкой.....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Морфологической и функциональной основой хронической сердечной недостаточности (ХСН) как клинического синдрома является дисфункция миокарда. Хорошо доказано, что наиболее распространенная кардиальная патология в начальных фазах развития характеризуется диастолической дисфункцией (ДД) с признаками нарушенного расслабления в раннюю диастолу с последующим увеличением жесткости миокарда [12; 59; 63]. У большинства пациентов патологические процессы приводят к усугублению диастолических расстройств, вплоть до формирования крайней степени - рестриктивного типа, у других - формируется дилатационный морфофункциональный тип с кардиомегалией и снижением фракции выброса [127]. Выявление диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) левого желудочка (ЛЖ) на ранних этапах дает возможность предсказывать развитие ХСН и серьезных гемодинамических нарушений в дальнейшем. Согласно классификации Американского Кардиологического Колледжа и Американской Ассоциации Сердца (АСС/АНА, 2005) выделяют 4 этапа становления ХСН: А - высокий риск ХСН при отсутствии структурной патологии сердца или симптомов сердечной недостаточности, В - структурные поражения сердца без симптомов ХСН, наиболее частыми из которых является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и дилатация левого предсердия (ЛП); С - симптомная ХСН, D - ХСН тяжелая, рефрактерная к лечению. Около 30% популяции США могут быть отнесены к категории «А» - то есть имеют предрасполагающие к ХСН состояния. Термин «субклиническая диастолическая дисфункция» (СДД) имеет отношение к категории «В». Эхокардиография является наиболее распространенным методом изучения структурных и функциональных параметров сердца, в следствии неинвазивности, доступности и информативности. Тем не менее, изучение диастолических свойств миокарда является не простой задачей, решение которой должно осуществляться на основе алгоритма,

предложенного в последних рекомендациях [91]. Основой такого подхода является анализ трансмитрального потока, тканевая доплерография кольца митрального клапана (МК), размер левого предсердия и выраженность легочной гипертензии [107]. Предложенный синтетический подход к выявлению диастолической дисфункции является хорошей основой для оптимизации с привлечением как новых методик эхокардиографии (ЭхоКГ), так и новых параметров, полученных при использовании существующих режимов эхокардиографии.

Точная распространенность СДД неизвестна. Случайная выборка из когорты MONICA выявила 11% распространенности ДД, хотя неясно, насколько это имеет отношение к истинно бессимптомной фазе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). Доступны всего 4 публикации, в которых отражена эпидемиология СДД. Redfield в рандомизированной выборке из 2042 резидентов в возрасте от 45 лет провела анализ ЭхоКГ параметров в сопоставлении с анализом клинического диагноза ХСНсФВ. Первая степень бессимптомных диастолических расстройств выявлена у 20,6%, умеренная и выраженная – у 6,8%. Через 4 года наблюдения частота ДД увеличилась до 39,2%. В группе высокого риска у тех, кто старше 65 лет, с гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) частота легкой степени ДД составила 47,6% и 16,5% умеренной и тяжелой ДД. В популяции Olmsted County Heart Function study (OCHFHS) выявлено значительное распространение ДД, ассоциированной с возрастом. Сохранение и прогрессирование ДД является фактором риска ХСН в пожилом возрасте [131].

С точки зрения эпидемиологии было показано, что прогрессирование ДД связано с хорошо известными сердечно-сосудистыми факторами, например возрастом, артериальная гипертензия (АГ), ИБС, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, периферическими заболеваниями сосудов и с сахарным диабетом. Поэтому лечение этих состояний может замедлить этот процесс. Артериальная гипертензия,

является наиболее частым фоном, при котором изменения в артериальной системе и миокарде происходят одновременно. При этом показано, что снижение артериального давления (АД) способно приводить к уменьшению структурных признаков поражения миокарда – масса миокарда левого желудочка (ММлж) и размеров левого предсердия, а также его функциональных параметров, имеющих доказанную корреляцию с летальностью и осложнениями. Под диастолическими свойствами понимается собственная способность миокарда к расслаблению и его эластичность. Но реальная биомеханика сердечного сокращения и расслабления представляет собой результат воздействия дополнительных факторов, среди которых наиболее существенными являются пред - и постнагрузка, темп сердечных сокращений, нейрогуморальные воздействия. В нашем исследовании поставлена задача, определить динамику ЭхоКГ параметров левых отделов сердца в группе мужчин с гипертонической болезнью под воздействием кратковременного лечения гипотензивным препаратом периндоприл, как такового, так и в сочетании с ивабрадином, в покое и в ходе выполнения диастолического стресс теста. Информация, накопленная в последние десятилетия позволяет рассматривать частоту сердечных сокращений (ЧСС) как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, как в общей популяции, так и среди пациентов с известными болезнями сердца и сосудов - ИБС, АГ и ХСН. Причины такой зависимости не совсем ясны и обсуждаются с точки зрения генетики, эпигенетики, метаболизма. Хорошо известно преимущественное укорочение диастолического периода при увеличении частоты сердечных сокращений. Соответственно, для миокарда с исходно нарушенными свойствами расслабления и эластичности, тахикардия является фактором увеличения давления в левом предсердии, легочных венах, позволяя поддерживать сердечный выброс при физических нагрузках. Инновационный препарат ивабрадин, действие которого опосредовано селективным подавлением функции синусового узла без влияния на систолическую функцию левого

желудочка представляется идеальным фармакологическим агентом для тестирования эффекта частоты сердечных сокращений в покое и в условиях физических нагрузок на внутрисердечную гемодинамику, оцененную традиционными и новыми ЭхоКГ параметрами у пациентов с артериальной гипертензией.

Диагностика ХСНсФВ согласно современным рекомендациям должна основываться на клинических признаках, жалобах пациента при наличии признаков диастолической дисфункции при малоизмененной фракции выброса ЛЖ. Получила распространение оценка на основе E/e отношения и биомаркеров - натрийуретических пептидов (НУП). Однако такой подход оказался низко чувствительным и большинство пациентов с ХСНсФВ остаются в так называемой серой (пограничной) зоне, исключающей точный диагноз. Повысить специфичность диагностических критериев ДД призван так называемый диастолический стресс тест, который предполагает исследование параметров диастолы в условиях физической нагрузки, задаваемой с помощью велоэргометра или тредмила. В этих условиях, рост диастолического давления в левых полостях сердца, обуславливающий ухудшение скоростных параметров ЛЖ ранней диастолической фазы является доказательством существующей ДД.

Бурное развитие ЭхоКГ привело к появлению новых комбинированных параметров, претендующих на роль интегрирующих в оценке систолических и диастолических свойств ЛЖ. К таким относится индекс производительности миокарда левого желудочка (ИПМлж) (Tei index), предложенный в 1995 г. Его клиническое значение как маркера дисфункции ЛЖ, имеющего прогностическое значение при различных нозологических формах подверглось интенсивному изучению. Было показано его увеличение у пациентов с АГ, особенно в связи с гипертрофией левого желудочка. Также накоплены сведения о его нормализации при эффективном снижении АД и урежении пульса, что снижает его диагностическую ценность в плане отражения собственных качеств миокарда

ЛЖ. Представляет интерес изучение в динамике этого показателя в ходе физической нагрузки (ФН) у пациентов с АГ в ходе нормализации АД и темпа ЧСС в сопоставлении со здоровыми.

Степень разработанности темы исследования.

Исследование индекса производительности миокарда левого желудочка, предложенного Теі С. продемонстрировало его клиническую ценность у пациентов с гипертрофией левого желудочка, позволяя на его основе строить прогностические модели. Динамические изменения этого индекса в сопоставлении с традиционными эхокардиографическими параметрами в условиях диастолического стресс-теста на предмет оптимизации диагностики ранних фаз диастолической дисфункции левого желудочка не изучались. Представляет также большой интерес изучение выше перечисленных индексов в парных тестах с физической нагрузкой на этапах гипотензивной терапии с использованием монотерапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл) и пульсурежающей терапии препаратом ивабрадин.

Цель исследования:

Оптимизировать раннюю диагностику ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью на основе диастолического стресс-теста на этапах гемодинамической разгрузки в ходе терапии периндоприлом и ивабрадином.

Задачи исследования:

1. Определить структурные и функциональные параметры левых отделов сердца, а также индекс производительности миокарда левого желудочка у мужчин с гипертонической болезнью и признаками структурных изменений левого желудочка в покое, а также в ходе стресса с физической нагрузкой в сравнении с группой контроля.

2. Определить динамику структурных и функциональных параметров эхокардиографии левых отделов сердца мужчин с гипертонической болезнью на этапах лечения периндоприлом и его

комбинации с ивабрадином в состоянии покоя и физического стресса в зависимости от гемодинамических эффектов гипотензивной и пульсурежающей терапии.

3. Определить выраженность гемодинамической разгрузки в ходе парных стресс-тестов, а также параметр эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии на этапах терапии периндоприлом и его комбинации с ивабрадином у мужчин с гипертонической болезнью.

4. Установить взаимосвязи структурных и функциональных параметров эхокардиографии левых отделов сердца с параметрами качества жизни мужчин с гипертонической болезнью.

5. Изучить предикторы неблагоприятных изменений диастолических параметров в ходе теста с физической нагрузкой.

Научная новизна.

Впервые в комплексном исследовании с современными параметрами диастолической дисфункции изучен эхокардиографический параметр: индекс производительности миокарда левого желудочка у мужчин с гипертонической болезнью, имеющих структурные изменения левого желудочка как в покое, так и при выполнении пробы с физической нагрузкой.

Впервые предложен параметр динамики индекса производительности миокарда в ходе выполнения диастолического стресс-теста как маркер ремоделирования левого желудочка. Впервые, на этапах медикаментозного воздействия показана независимость предложенного параметра от величины артериального давления и темпа сердечных сокращений.

Впервые в сопоставлении с известными параметрами ремоделирования левого желудочка продемонстрирована тесная связь динамики индекса производительности миокарда левого желудочка с компонентами качества жизни пациентов с гипертонической болезнью.

Выявлены наиболее значимые предикторы неблагоприятных результатов диастолического стресс-теста у пациентов с гипертонической болезнью с субклинической диастолической дисфункцией. (Свидетельство

РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018614507 от 10.04.2017).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Авторами разработан способ оценки миокардиального ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью по результатам пробы с физической нагрузкой с целью оценки степени выраженности диастолической недостаточности (диастолический стресс-тест). Предложенный параметр динамики индекса производительности миокарда левого желудочка – недостаточная степень прироста суммарного времени расслабления и напряжения левого желудочка к его периоду изгнания является характеристикой свойств миокарда. Достоверно доказана клиническая ценность нового интегрального параметра миокардиальной дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью среднего и пожилого возраста со структурными изменениями сердца не имеющих клинических признаков хронической сердечной недостаточности.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология диссертационного исследования построена на изучении данных литературных источников о роли диастолической дисфункции в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью с признаками структурных изменений сердца (гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия) без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности. Соответственно цели и сформулированным задачам подготовлен план выполнения этапов диссертационной работы, выбран комплекс необходимых методов анализа. Объектом исследования стали мужчины с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом. В процессе исследования использованы современные методы исследования биомеханики сердца (эхокардиография, тканевая доплерография) как в покое, так и в условиях физической стандартизированной нагрузки на этапах фармакотерапии, с

помощью которой достигалась гемодинамическая разгрузка - снижение артериального давления и нормализация частоты сердечных сокращений. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 10.0 for Windows 7.0 (StatSoft Inc.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение периндоприла у пациентов с гипертонической болезнью является высокоэффективной монотерапией, позволяющей добиться целевых параметров артериального давления в покое и при выполнении физической нагрузки наряду с улучшением функции сосудистого эндотелия и урежением темпа частоты сердечных сокращений. Присоединение ивабрадина к периндоприлу позволяет нормализовать частоту сердечных сокращений в покое и избыточный прирост темпа сердечных сокращений при физической нагрузке, что сопровождается наиболее выраженным уменьшением двойного произведения. Обусловленная кратковременным назначением указанных препаратов гемодинамическая разгрузка левого желудочка сопровождается тенденцией к улучшению диастолических и структурных свойств миокарда левого желудочка.

2. Индекс производительности миокарда является высокочувствительным параметром, характеризующим глобальные свойства миокарда левого желудочка независимо от наличия диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью не имеющих клинических проявлений хронической сердечной недостаточности. В положении сидя и при физической нагрузке характерным является его прирост пропорционально выраженности физической нагрузки как у здоровых, так и у больных с гипертонической болезнью. Степень прироста индекса производительности миокарда в ходе выполнения физической нагрузки не зависит от величины систолического и диастолического давления и темпа сердечных сокращений, в отличие от индекса производительности миокарда, измеряемого в покое. Увеличение параметра индекса производительности миокарда в покое и снижение резерва индекса

производительности миокарда при физической нагрузке отражают снижение качества жизни у мужчин с гипертонической болезнью с умеренной диастолической дисфункцией без клинических признаков хронической сердечной недостаточности в отличие от классических эхокардиографических параметров диастолической дисфункции.

3. Детерминантами неблагоприятных изменений в ходе нагрузочного тестирования у мужчин с гипертонической болезнью являются: отсутствие физиологического уменьшения скорости смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения (E_m) при переходе из положения лежа в положение сидя, наряду с увеличением диастолического давления и индекса массы миокарда левого желудочка. Выявление указанных параметров у пациентов с гипертонической болезнью, имеющих пороговые значения тканевой доплерографии кольца митрального клапана позволяет оптимизировать оценку выраженности диастолических расстройств без проведения диастолического стресс-теста.

Апробация научных результатов.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине» (Аспирантские чтения – Самара, 2013); XIV Международной научно-технической конференции «Проблемы техники и технологий телекоммуникаций» ПТиТТ-2013 (XI Международная конференция «Оптические технологии в телекоммуникациях» ОТТ-2013) (Самара, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные 21 века – от современных технологий к инновациям» (Аспирантские чтения – Самара, 2014); XXVI Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Самара, 2016); региональном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (Самара, 2017); 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017).

Личный вклад автора.

Автор непосредственно участвовала в разработке плана диссертационного исследования, самостоятельно отбирала пациентов с гипертонической болезнью, а также лиц для контрольной группы. Проводила клиническое обследование больных, принимала участие в клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов. Заполняла первичную документацию, формировала массив необходимых данных для проведения дальнейшей статистической обработки собранного материала. Автор способствовала внедрению полученных результатов в процесс обучения клинических ординаторов и слушателей курса на кафедре терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в лечебно-профилактическую работу кардиологического отделения и отделения функциональной диагностики ГБУЗ СОКБ имени В.Д. Середавина.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ университета.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности: 14.01.05 - кардиология. Материалы научной работы соответствуют следующим областям исследований согласно паспорту специальностей: «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно - сосудистой патологией».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа входит в комплексную тему «Неинвазивная инструментальная диагностика сердечно - сосудистых и кардиосоматических заболеваний» (номер государственной регистрации комплексной темы №115112510011).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология: клиническая разработка методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Внедрение результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы применяются в работе кардиологического отделения и отделения функциональной диагностики ГБУЗ СОКБ имени В.Д. Середавина.

Результаты проведенного исследования используются в курсе лекций, семинаров и практических занятий по терапии для клинических ординаторов и слушателей кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных данных определяется использованием современных методов исследований, достаточным объемом выборки. Комиссия по проверке первичной документации (председатель комиссии: д.м.н., профессор В.Ф. Пятин и члены комиссии: д.м.н., профессор В.И. Купаев, д.м.н., профессор О.В. Фатенков, к.м.н. доцент А.В. Германов) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах настоящего исследования. Текст диссертации также написан лично соискателем.

В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и регрессионный анализ.

Список работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки Российской Федерации. Получено 1 авторское свидетельство на компьютерную программу (свидетельство РФ № 2018614507 от 10.04.2017).

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 150 литературных источников: 53 отечественных и 97 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 28 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль диастолической дисфункции на этапах формирования хронической сердечной недостаточности с позиций сердечно-сосудистого континуума

1.1.1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и артериальная гипертензия: эпидемиология, патогенез, принципы диагностики

Роль диастолической дисфункции левого желудочка в формировании синдрома ХСН была определена в последние 3 десятилетия. Это обусловлено трудностью ранней диагностики нарушений диастолической функции, поскольку на начальном этапе ХСН протекает практически бессимптомно и больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда уже развивается систолическая дисфункция левого желудочка [2]. Доказано, что примерно у 40% больных с хронической сердечной недостаточностью систолическая функция ЛЖ остается нормальной или малоизмененной, т.е. в основе синдрома ХСН у таких больных, по-видимому, лежит нарушение диастолы [15].

Хроническая сердечная недостаточность является клиническим синдромом, распространенность которого в популяции имеет характер эпидемии. В США по данным 2013 г. этот диагноз имеют 5,1 млн пациентов, с ожидаемым ростом на 25% к 2030 г. Значение ХСН определяется тяжестью состояния пациентов, ухудшением качества жизни (КЖ), инвалидностью и смертностью. В США в 2009 году сопутствующей причиной смерти в одном из 9 случаев была ХСН. Около 50% пациентов с установленным диагнозом умирают в течение 5 лет. Затраты на лечение этой категории пациентов составляют 32 миллиарда долларов в год [88]. Особенностью течения ХСН у пациентов пожилого возраста служат постепенное начало и незаметное прогрессирование вследствие дезадаптации системы кровообращения. Поиск

общедоступных для широкой амбулаторной практики лабораторно-инструментальных маркеров диагностики миокардиальной дисфункции у пациентов старше 60 лет имеет важнейшее медико-социальное значение [31; 84]. Хроническая сердечная недостаточность проявляется по крайней мере двумя морфофункциональными типами, критерием которых принято считать фракцию выброса (ФВ) левого желудочка - с низкой ФВ и сохраненной. Распространенность обеих видов ХСН растет с возрастом [68; 116; 148]. В классификации ЕОК 2016г. впервые выделена форма - промежуточная ХСН или ХСН среднего диапазона со значениями ФВ: 40-49%, объективные диагностические критерии которой: уровень натрийуретических пептидов, структурные и функциональные признаки поражения сердца не отличаются от используемых при диагностике ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса рассматривается как полиэтиологичный синдром, характеризующийся острым или хроническим повышением давления заполнения ЛЖ. Частота его в популяции примерно соответствует частоте ХСН со сниженной фракцией выброса. С точки зрения клинических проявлений не существует отличий между обсуждаемыми типами ХСН. Наиболее частыми и неспецифичными симптомами являются одышка и слабость при физической нагрузке. Пациенты с ХСНсФВ как правило старше, с преобладанием женского пола, коморбидны по гипертензии, ожирению, диабету и хроническим болезням почек (ХБП) [94]. Этот тип ХСН является наиболее частой причиной госпитализации пациентов старше 60 лет и в будущем оценивается как основной, наиболее распространенный [68; 93].

Кроме того, коморбидность значительно больше влияет на прогноз и физическое состояние этой категории пациентов, чем на симптоматику и прогноз при ХСН со сниженной ФВ [73].

Прогностическая неблагоприятность обоих синдромов примерно одинакова, хотя несердечно-сосудистые причины смерти при ХСНсФВ встречаются чаще. Диагностика ХСНсФВ согласно современным

рекомендациям должна основываться на клинических признаках, жалобах пациента при наличии признаков структурных изменений: гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердий, ДДлж при малоизмененной фракции выброса ЛЖ. Интерес к эпидемиологии диастолической дисфункции растет в последние десятилетия в связи с развитием неинвазивных доплерэхокардиографических (ЭхоДКГ) методов оценки ДДлж [3; 4]. Предложен достаточно сложный алгоритм на основе анализа скоростных параметров митрального кровотока и базальных структур сердца полученных методами эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) с привлечением биомаркеров - натрийуретических пептидов. Однако такой подход оказался низкочувствительным и большинство пациентов с ХСНсФВ оставались в так называемой серой (пограничной) зоне, исключающей точный диагноз.

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором риска и главным предшественником ХСН [143]. Исследованиями последних 10 лет подтверждено, что АГ в 88 % случаев выступает в качестве основной причины развития ХСН, при этом более 65 % больных ХСН относятся к возрастной группе старше 60 лет [51; 126]. В связи с этим АГ можно отнести к одной из наиболее важных медико-социальных проблем. Прогноз пациентов с АГ во многом определяется своевременностью выявления повышенного артериального давления и формирующихся нарушений диастолической функции миокарда. Чем раньше удастся выявить эти отклонения, тем лучше могут быть результаты лечения [10; 22]. Вероятность развития ХСН у гипертоника в сравнении с нормотензивным пациентом увеличена в 2 раза у мужчин и в 3 раза у женщин. Среди пациентов с ХСН у 91% гипертензия предшествовала этому состоянию. Стратегии, направленные на раннее и агрессивное снижение АД похоже наиболее эффективны в профилактике ХСН. Поскольку большинство случаев ХСНсФВ связано с АГ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина

(БРА) должны быть частью лечения таких пациентов. Клинические исследования продемонстрировали 50% снижение случаев ХСН при лечении АГ у пожилых [108; 123]. Пациенты с ХСНсФВ на фоне АГ имеют существенно более выраженную ГЛЖ и дилатацию левого предсердия в сравнении с гипертониками без признаков ХСН [69].

Ожирение имеет высокую корреляцию с функциональным классом ХСН, обуславливая выраженность одышки. Наряду с воспалительной реакцией, обусловленной синтезом адипокинов, сочетанием с артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирение вызывает микроваскулярную дисфункцию во многих органах и тканях, что является причиной необструктивной ишемии миокарда, хронической болезни почек, дисциркуляторной энцефалопатии, механизмом легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [142].

В последнее время намечается смена парадигмы в отношении ХСНсФВ как коморбидного статуса с проявлениями системного воспаления и микроциркуляторного воспаления, а не первичного структурного и функционального поражения миокарда [118].

Диастолическая дисфункция не является клиническим синдромом и ее наличие не означает присутствие ХСН у данного пациента. Первоначально ХСНсФВ обозначалась как диастолическая ХСН [86]. Однако, диастолическая сердечная недостаточность не является корректным термином по целому ряду соображений. Диастолическая ХСН предполагает единственный механизм, что не является справедливым для всех пациентов с сохраненной ФВ. С другой стороны, диастолическая дисфункция ЛЖ в той или иной степени присутствует у каждого пациента со сниженной ФВ, то есть ДДЛЖ не является исключительной характеристикой ХСНсФВ [89].

Диастолическая дисфункция - лишь один из механизмов ХСНсФВ, который может сочетаться с перегрузкой объемом (почечная дисфункция), легочной гипертензией (при морбидном ожирении и синдроме ночного апноэ), недостаточной периферической артериальной вазодилатацией,

низкой экстракцией кислорода скелетной мускулатурой при физической нагрузке и с хронотропной недостаточностью [79; 119].

Механизм ХСНсФВ нельзя считать установленным в настоящее время и данный синдром представляется загадочным, тем более что в отличие от ХСНнФВ до сих пор не разработаны эффективные терапевтические стратегии. Отчасти это объясняется отсутствием четких дефиниций и включением гетерогенных групп пациентов, находящихся в различной тяжести заболевания, а то и вовсе без проявлений ХСН. Гетерогенность пациентов с ХСНсФВ очевидно гораздо более выражена и различные фенотипы вполне могут требовать различных подходов к лечению. Например, Shah и соавторы методом кластерного анализа сформировали из когорты пациентов, удовлетворяющих критериям ХСНсФВ три группы и валидировали эту кластеризацию, доказав наименьшую летальность в первой группе и наибольшую в третьей в проспективном исследовании. Например, пациенты первой группы были моложе, с более низкой активностью натрийуретических пептидов, во второй группе преобладало ожирение, диабет, периоды ночного апноэ, гликемия. Третья группа состояла из пациентов старшего возраста с наиболее низкими параметрами скорости клубочковой фильтрации, высокими параметрами натрийуретических пептидов. Параметры гемодинамики были наиболее благоприятны в первой группе, хотя 65% больных имели диастолическую дисфункцию не менее 2 степени, систолическое давление измеренное инвазивно в легочной артерии составляло 42 мм рт. ст. Во второй группе были худшие показатели ЛЖ релаксации по параметру скорости E_m кольца митрального клапана, наиболее высокое легочное сопротивление и давление заклинивания. Наихудшие параметры были свойственны 3 группе - наибольшая длительность деполяризации желудочков, толщина стенок ЛЖ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), E/E_m и сниженная функция правого желудочка (ПЖ). Этот пример является свидетельством того, что данный тип

ХСН представляет собой по сути геронтологическую проблему, проекция которой на все органы и системы пожилого человека очевидна.

В то время как для пациентов с ХСН выработан подход при котором одна стратегия подходит всем, реализуемый стандартным сочетанием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), β -блокаторов, блокаторов минералкортикоидных рецепторов с доказанным результатом в плане уменьшения летальности, то у пациентов с сохраненной ФВ, пожалуй, наиболее целесообразной стратегией является разгрузка миокарда путем коррекции АД при его повышении и коррекция сопутствующих синдромов. Эти данные являются обоснованием тактики ведения пациентов с ХСНсФВ, направленной на агрессивное лечение коморбидности для получения клинической эффективности. Примерно 50% таких пациентов имеют ожирение, а индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м² является независимым прогностически неблагоприятным маркером летального исхода. С другой стороны, ожирение - независимый этиологический фактор этого типа ХСН [50; 150].

Реальная частота ХСН с изолированной ДДЛж неизвестна, но вполне вероятно, что это довольно редкий феномен. По крайней мере, Prasadetal у 1119 госпитализированных пациентов с ХСН при ФВ более 50% при анализе электронных медицинских карт выявил чистую ДДЛж только у 2% [71]. С другой стороны, пациентам с этим фенотипом ХСН вполне может быть присущ недостаточный инотропный резерв, поскольку в большинстве случаев симптоматика связана с выполнением физических нагрузок. Например, было выявлено отсутствие должного прироста ФВ при медикаментозном стресс-тесте с небольшими дозами добутамина - известном инотропном стимуляторе в группе пациентов с ФВ левого желудочка более 50% [75]. Этот вывод подкреплял отсутствие различий в конечно-диастолическом объеме ЛЖ (КДОлж), темпе сердечных сокращений, величине систолического артериального давления (САД) под нагрузкой.

Снижение чувствительности к катехоламинам, секреция которых связана и с физическим усилием может быть адекватным объяснением этого феномена.

В настоящее время не вызывает сомнения, что именно диастолические расстройства ответственны за тяжесть декомпенсации сердечной деятельности и выраженность клинических проявлений ХСН. Диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв (способность к выполнению нагрузки), а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий [20; 33].

Точные патофизиологические механизмы диастолической дисфункции полностью не объяснены, хотя очевидно имеют многофакторную природу. Особенно это касается гипертензивных состояний, развивающихся у людей старших возрастных групп, когда процесс патологического становления системных изменений происходит на фоне морфологических, структурных и функциональных инволютивных перестроек [30]. Левожелудочковая диастолическая дисфункция является широко распространенным патофизиологическим феноменом в популяции людей пожилого и старческого возраста. Под ней понимают неспособность желудочка к адекватному заполнению без увеличения давления в соответствующем предсердии. Рассматриваются также и другие механизмы, среди которых нарушение желудочко-артериального взаимодействия, хронотропная недостаточность, коронарная болезнь, коронарная микроваскулярная рарефикация, фиброз и умеренная систолическая дисфункция [60; 74; 99; 147].

Возраст-зависимые изменения в сосудистом звене в значительной степени определяют темп развития инволютивных трансформаций всего организма, которые заключаются в ослаблении пролиферативно-регенераторного потенциала эндотелиоцитов, формировании дисбаланса

синтезируемых и секретируемых ими медиаторов, клинически реализующегося системной вазоконстрикцией [8; 12; 26].

Коронарная микроваскулярная воспалительная реакция в настоящее время рассматривается как ключевой фактор прогрессирования ХСНсФВ, приводя к эндотелиальной дисфункции, уменьшению биодоступности оксида азота, нарушению использования энергии, с активацией циклического гуанидин-монофосфата-протеинкиназа – сигнального пути с увеличением накопления коллагена. В современной кардиологии эндотелиальная дисфункция признается одной из ранних стадий инволютивного ремоделирования сердца и сосудистой системы. [25; 40; 53]. Увеличение жесткости миофибрилл и экстрацеллюлярного матрикса являются причиной нарушения диастолической функции желудочков [48; 118]. Причиной ее считают уменьшение фосфорилирования титина, опосредованного протеинкиназой. Этот протеин определяет пассивную эластичность кардиомиоцитов, в снижении которой участвует увеличение коллагена продуцируемого фибробластами, активированными иммунными клетками. В последних работах найдена корреляция клеток воспалительного ответа, полученных при эндомиокардиальной биопсии с выраженностью диастолической дисфункции [29; 65].

Таким образом, ХСНсФВ является одной из заключительных частей сердечно-сосудистого континуума, под которым понимают непрерывную цепь событий от факторов риска (генетических, средовых, поведенческих), через субклинические проявления поражения сердца (ГЛЖ, ДДЛж;) и сосудов во второй фазе, до клинических проявлений в третьей. ХСНсФВ является патологией ассоциированной с возрастом, а следовательно и с коморбидностью, что существенно затрудняет возможность точной диагностики. В реальной клинической практике гиподиагностика обусловлена малой специфичностью симптоматики ХСН, проявляющейся в слабости, одышке, что приводит к низкой толерантности к физическим нагрузкам, которая также связана с возрастом и не вызывает тревоги

пациента. Особенно это важно у пациентов с ожирением и избыточным весом, которые преобладают среди пожилых и старых. С другой стороны, хроническая болезнь почек, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, мальнутриция характерные для старческого возраста проявляются похожей клинической картиной, неадекватная оценка которой приводит к гипердиагностике. Не существует параллелизма между степенью ДДлж и выраженностью клинических проявлений ХСН. То есть мерилom ХСН как клинического синдрома является значимость для организма недостаточного прироста сердечного выброса при физическом стрессе.

1.1.2. Возможности натрийуретических пептидов как диагностического критерия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Оценка уровня натрийуретического пептида, интенсивно секретируемого кардиомиоцитами желудочков в условиях их функциональной перегрузки, необходима для установления и уточнения выраженности дисфункции миокарда ЛЖ [35]. Натрийуретические пептиды рассматриваются в настоящее время, как хорошо апробированные критерии ХСН со сниженной фракцией выброса. Их применение рекомендуется и при ХСНсФВ, согласно Европейским рекомендациям 2016г. Однако, их чувствительность в последнем случае меньше. Считают, что это связано с тем, что НУП более точно отражают внутримиокардиальное напряжение в диастолу, чем давление заполнения ЛЖ [61; 87]. У пациентов с ХСН на фоне ДДлж внутримиокардиальный стресс типично снижен, чему способствует гипертрофия ЛЖ. Нормальные параметры НУП обнаруживаются у 30% пациентов с ХСНсФВ с подтвержденной инвазивно ДДлж по значительно увеличенному диастолическому давлению в его полости [125]. Ожирение, как наиболее распространенный фактор в этой категории пациентов также ассоциировано с низкой активностью НУП [62]. Все эти факты снижают клиническую ценность НУП как биологических маркеров ХСН на фоне ДД и

позволяют рассматривать НУП в качестве дополнительного свидетеля ХСН при наличии обязательных критериев ДДлж по ЭхоКГ или данным катетеризации левых отделов сердца. Поэтому очевидно, что мы должны разделять возможности НУП как маркера ХСН вследствие ДДлж и способность НУП предсказывать сердечно-сосудистые осложнения в этой категории пациентов с уже установленным диагнозом.

1.1.3. Механизмы и методы оценки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка

Морфологической и функциональной основой ХСН как клинического синдрома является дисфункция миокарда. Хорошо доказано, что наиболее распространенная кардиальная патология в начальных фазах развития характеризуется диастолической дисфункцией с признаками нарушенного расслабления в раннюю диастолу с последующим увеличением жесткости миокарда [2]. У ряда пациентов патологические процессы приводят к усугублению диастолических расстройств, вплоть до формирования крайней степени - рестриктивного типа, у других - формируется дилатационный морфофункциональный тип с кардиомегалией и снижением фракции выброса. Следовательно, значение диастолической дисфункции миокарда ЛЖ определяется возможностью определения ранних субклинических фаз ХСН, возможностью предикции серьезных гемодинамических нарушений в дальнейшем.

Толерантность к физической нагрузке является хорошо апробированным методом определения тяжести ХСН. У здоровых при ФН происходит увеличение сердечного выброса более чем в 3 раза за счет координированного увеличения темпа сердечных сокращений, вазодилатации и роста преднагрузки. Последняя представляет собой объем ЛЖ, возрастающий на 20-40% при нагрузке небольшого уровня, несмотря на сокращение времени заполнения желудочков обусловленное тахикардией. При этом, увеличение наполнения ЛЖ происходит в отсутствии увеличения

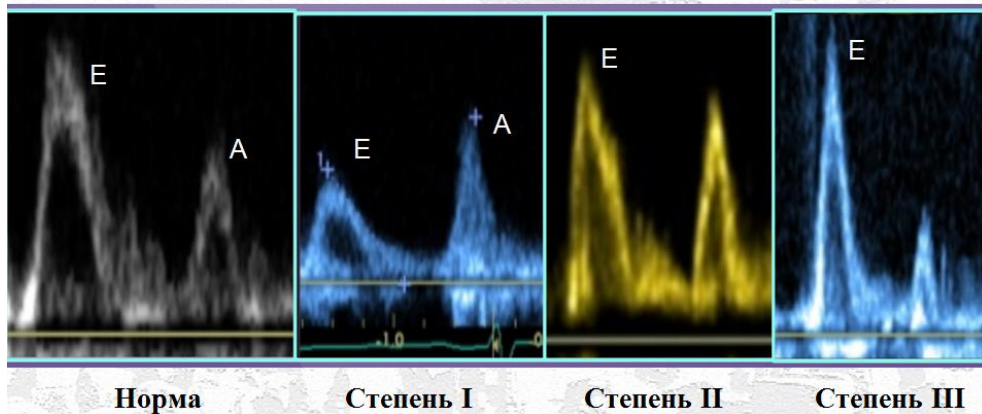
диастолического давления в его полости. Этот факт характеризует возможность ЛЖ воспринимать поступающий объем крови, который в свою очередь согласно закону Франка-Старлинга стимулирует рост ударного объема (УО) за счет собственной способности миокарда к укорочению. Способность увеличивать объем преднагрузки при ФН является важным механизмом, с помощью которого стареющее сердце поддерживает сердечный выброс в условиях частичной утраты хронотропного и вазодилатационного резервов. Также, в норме увеличение диастолического наполнения при ФН осуществляется за счет большей степени сокращения связанного с адренергической стимуляцией, что формирует т.н. феномен «отдачи» в раннюю диастолу, реализуемый за счет вязко-эластических свойств волокон миокарда. У здоровых, скорость расслабления миокарда в фазу изоволюмического расслабления увеличивается на 50%. Другой причиной роста конечно-диастолического давления является жесткость миокарда, которая определяется как утрата способности к увеличению размера полости по воздействию давления крови. Наиболее значительный рост конечно-диастолического давления при ФН наблюдается у пациентов с выраженным, рестриктивным – ограничительным типом диастолических расстройств, при котором динамическая неполноценность ранней диастолы не может быть компенсирована в ее поздний период из-за значительной жесткости камеры ЛЖ. Фиброз, увеличение толщины стенки ЛЖ при малом конечно-диастолическом его объеме, соответствующие понятию концентрической гипертрофии являются основными детерминантами жесткости. Таким образом, общим для ХСН с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка является недостаточный прирост ударного объема, сердечного выброса, что приводит к одинаковой клинической картине, проявляющейся одышкой и слабостью при ФН. Однако, ведущим механизмом при ХСН со сниженной ФВ является недостаточность собственной способности миокарда к укорочению, а при ХСН с сохраненной ФВ – недостаточный резерв преднагрузки [15].

Эхокардиография играет основную роль в диагностике ДД, являясь наиболее доступным методом, которому свойственно высокое пространственное и временное разрешение. Однако получаемые параметры зависят от темпа сердечных сокращений, от пред и постнагрузки, что существенно затрудняет их интерпретацию. В настоящее время доплерэхокардиография с оценкой трансмитрального кровотока является основным неинвазивным методом, применяемым в эпидемиологических исследованиях для оценки ремоделирования сердца и диастолической функции ЛЖ [28; 38]. Однако опыт длительного применения Канадской классификационной схемы оценки диастолической функции ЛЖ [46; 64] показал, что в 30% случаев все равно могут быть получены неопределенные ответы. Поэтому по-прежнему остается актуальным поиск новых доплерэхокардиографических признаков, позволяющих повысить результативность диагностики отдельных стадий ДДлж [34; 36; 43]. Наиболее известный параметр E/A отражает соотношение объемов крови: поступающего в раннюю диастолу и превалирующего в норме: «Е-пик», к объему предсердного пула, который отражает пик «А», завершающий диастолический период. В своих начальных проявлениях диастолическая дисфункция ЛЖ обычно является результатом нарушенной его релаксации, которая сопровождается уменьшением восстанавливающих воздействий, таких как отдача в ранний диастолический период. Повышенное ЛЖ диастолическое давление при отсутствии увеличения объема ЛЖ является сильным фактом в пользу ДДлж. Термин «Давление заполнения ЛЖ» относится к давлению заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), к среднему давлению в левом предсердии, среднему диастолическому давлению ЛЖ, и конечно-диастолическому давлению в ЛЖ (КДДлж). В ранних фазах ДДлж увеличивается только КДДлж из-за увеличения объема систолы предсердия, в то время как среднее давление в левом предсердии и заклинивающее остаются в норме. Допплеровские параметры поздней диастолы хорошо коррелируют с КДДлж. Они включают пиковую скорость волны А, ее

длительность, пиковую скорость регургитируемой предсердной волны на уровне легочных вен, тканевые параметры доплерографии - скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) соответствующую предсердному сокращению (A_m). Раннюю диастолу отражают: пиковая скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения E , отношение E/A , замедление волны E , отношение E/E_m , пиковая скорость трикуспидальной регургитации как суррогатный критерий легочной гипертензии. Между этими параметрами существуют хорошие корреляции с давлением заклинивания легочной артерии, КДДЛЖ.

Оценка ДД затруднена в связи с тем, что значения ЭхоКГ параметров перекрываются в группах здоровых и больных и не существует изолированного параметра, который имел бы всеобъемлющее значение в плане диагностики. При физиологическом старении скорость расслабления ЛЖ уменьшается и пациенты 40-60 лет имеют в норме профили заполнения соответствующие умеренной диастолической дисфункции в молодости. У пожилых, это объясняется преимущественно увеличенной жесткостью ЛЖ. У пожилых, уменьшение E_m связано с уменьшением скорости раннего расслабления. Есть также ряд индексов, мало зависящих от возраста, например E/E_m , изменение митрального потока при пробе Вальсальвы. На рис.1. показано уменьшение пиковой скорости трансмитрального потока при I степени ДД, с последующим нарастанием пика «E» и увеличением E/A на III стадии рестриктивных нарушений.

А) Скорость трансмитрального потока



Б) Скорость движения кольца митрального клапана

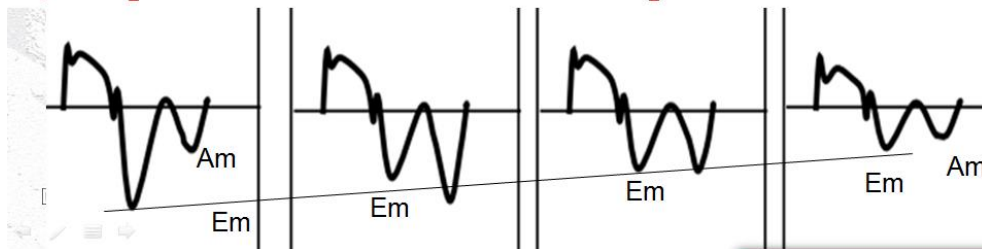


Рис. 1. А - трансмитральный поток в импульсно-волновом доплеровском режиме (пиковая скорость фазы быстрого наполнения «Е» и пиковая скорость в фазу систолы предсердий «А»); Б - типы диастолической дисфункции левого желудочка (пиковая скорость в фазу быстрого наполнения «Е_м» и систолы предсердий «А_м» в норме и при I-III степенях диастолической дисфункции)

Показано прогрессивное уменьшение «Е_м» пропорционально выраженности ДДЛЖ.

Реверсивное отношение Е/А при легкой ДД свидетельствует об уменьшении скорости быстрого наполнения ЛЖ и активации предсердной функции при отсутствии увеличения давления в левом предсердии в момент открытия митрального клапана. В то же время исследование скорости движения кольца митрального клапана демонстрирует прогрессивное снижение раннего расслабления, независимо от давления в левом предсердии в раннюю диастолу.

Предложены параметры и их уровни, свидетельствующие о поражении миокарда: септальная скорость E_m менее 7 см/с, латеральная скорость E_m менее 10 см/с, E/E_m более 14, индекс ЛП более 34 мл/м², пиковая скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с. Наиболее полезными критериями ДДлж считаются соотношения латеральных E/E_m более 13 и септальные E/E_m более 15. Считается, что ЛЖ диастолическая функция сохранена, если половина из рекомендуемых выше показателей не выходит за нормальные пределы. Если соотношение E/A менее 0,8 и скорость пика E менее 0,5 м/с то среднее давление в левом предсердии низкое или нормальное, что соответствует I степени ДД. Если отношение E/A более 2, то среднее предсердное давление повышено и это соответствует III степени ДДлж. У молодых до 40 лет отношение E/A может быть больше 2 в норме, поэтому у них нужны другие параметры как критерии ДДлж. Достаточная скорость митрального кольца в пике «Е» верифицирует нормальную диастолическую функцию. Если E/A менее 0,8 и скорость пика E более 0,5 м/с или если E/A от 0,8 до 2 то нужно рассмотреть параметры индекса ЛП и наличие признаков легочной гипертензии: если индекс объема ЛП более 34 мл/м², а пиковая скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с, то ДДлж II степени сомнений не вызывает. Если только один из этих параметров соответствует патологическому значению, то давление в левом предсердии следует считать нормальным, диастолическая дисфункция имеется 1 степени. Если два и более параметра выходят за рамки нормы, то давление в левом предсердии повышено и имеется ДД 2 степени. Если доступен для анализа только один параметр, то диагноз ДДлж не может быть установлен. Важным параметром является объем ЛП, хотя авторы рекомендаций считают, что отсутствие увеличения ЛП не исключает во всех случаях ДДлж как, например, при ранних ее стадиях и при острой патологии. Увеличение ЛП коррелирует с увеличением давления заполнения ЛЖ и степень его увеличения негативно связана с прогнозом диастолической ХСН. Поэтому размер ЛП называют барометром диастолической дисфункции, хотя

существуют и другие причины его увеличения - фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия на фоне нормального давления заполнения ЛЖ [42; 82; 106]. Принято считать, что небольшой размер ЛП исключает значительное увеличение давления, а значительный объем ЛП может не отражать повышенного давления в нем [47; 107]. В случае пограничных состояний показано проведение у диастолического стресс-теста [49; 91].

1.2. Субклиническая диастолическая дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией

1.2.1. Роль артериальной гипертензии в формировании структурных изменений и субклинической диастолической дисфункции

Артериальная гипертензия часто дебютирует у пациентов среднего возраста, а по мере формирования инволютивных изменений организма в ее патогенез включаются дополнительные механизмы, способствующие прогрессированию заболевания, развитию ассоциированных клинических состояний [30; 90]. Прогрессирование АГ сопровождается развитием поражений органов - мишеней, наиболее прогностически значимым среди которых признается гипертрофия миокарда левого желудочка ведущая к повышению его жесткости, развитию миокардиальной дисфункции [11; 51]. Традиционно, ГЛЖ подразделяют на два типа - концентрическую, при которой увеличивается толщина стенки относительно размера полости ЛЖ и дилатационную, при которой преимущественно увеличивается конечно-диастолический объем ЛЖ. В последнее время концентрическая ГЛЖ подразделяется на два типа: 1) с отсутствием увеличения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ и 2) с увеличением его выше нормы. Из когорты Framingham Heart Study было выделено 4768 пациентов без признаков ХСН и перенесенного инфаркта миокарда. Средний возраст в когорте - 50 лет. Выделены 4 группы по данным ЭхоКГ исследования: без ГЛЖ, с эксцентрическим ремоделированием, с концентрической ГЛЖ и

эксцентрической ГЛЖ. Период наблюдения составил 21 год, в течение которых у 9,6% развилась ХСН (458 человек). Частота ХСН в группе без ГЛЖ составила 6,96%, в группе с концентрическим ремоделированием - 8,67%, концентрической ГЛЖ - 13,38%, эксцентрической ГЛЖ - 15,27%. Наличие концентрической ГЛЖ увеличивало риск ХСН в 1,4 раза, преимущественно с сохраненной ФВ - относительный риск: 1,66. Наличие эксцентрической ГЛЖ было еще более неблагоприятным, увеличивая риск ХСН в 2,23 раза, преимущественно по фенотипу сниженной ФВлж: увеличение в 1,66 раз [17; 105]. МРТ сердца является наиболее точным неинвазивным методом оценки ГЛЖ. В большом популяционном проспективном исследовании Dallas Heart study, направленном на выявление прогностической неблагоприятности типов ГЛЖ, по параметрам исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, в плане сердечно-сосудистой смертности и развития ХСН было показано, что 1 тип ГЛЖ был ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью и частота ее в этой группе составила 11,8% против 2,0% у пациентов без ГЛЖ, а у пациентов с комбинированной гипертрофией стенок и увеличением конечно-диастолического объема ЛЖ - 2 тип, исходы регистрировались у 42,9%. Частота АГ при концентрической ГЛЖ составила 74%, против 23% у пациентов без ГЛЖ. 1 тип концентрической ГЛЖ сопровождался увеличением высокочувствительного тропонина плазмы крови у 43% пациентов, 2 тип ГЛЖ - у 100% против 24% у пациентов без ГЛЖ. Поскольку тропонины отражают специфично и чувствительно процессы повреждения миокарда, их увеличение позволяет объяснить большую частоту новых случаев ХСН и смертность среди пациентов с фенотипами концентрической ГЛЖ [58; 122].

Было также показано, что у пациентов с маскированной АГ параметр E/E_m был выше, отражая повышение КДДлж и пиковая скорость E_m , как параметр расслабления ЛЖ была значимо ниже, чем у нормотензивных, не отличаясь от параметров диастолы пациентов с явной не леченной АГ и оба

не зависели от ИММЛЖ. Причем нарушения диастолической функции в группах с устойчивой АГ и с маскированной АГ не сопровождались значимой ГЛЖ [54]. Средний возраст обследованных составил 45 лет, и 66% обследованных в каждой из трех групп имели семейный анамнез АГ. Эти данные позволяют говорить о первичных изменениях диастолы даже при эпизодическом повышении АД даже без явных структурных изменений миокарда левых отделов сердца.

Замедление наполнения ЛЖ является чувствительным индикатором всех типов поражения миокарда связанных с возрастом, ишемией и почти всех известных факторов риска, включая метаболический синдром [110; 137]. С другой стороны, обратное развитие ДДЛЖ показано при коррекции этих факторов риска, включая малоподвижный образ жизни и ожирение [69; 83; 104].

В инвазивном исследовании 20 пациентов с впервые установленным диагнозом ХСНсФВ и увеличением диастолического давления в полости ЛЖ более 15 мм рт.ст. в покое, был проведен нагрузочный тест. Минимальное и среднее диастолическое давление в полости ЛЖ увеличилось в ходе нагрузки на 43-56%, а также произошло острое увеличение диастолического эластанса ЛЖ в полтора раза. Увеличение диастолического давления в ЛЖ коррелировало с уменьшением скорости раннего расслабления ЛЖ, было пропорционально жесткости камеры и величине артериальной постнагрузки [14; 87]. Интересным фактом, отмеченным этими авторами является взаимосвязь увеличивающегося эластанса при ФН с ухудшением диастолического резерва. Артериальный эластанс представляет собой отношение АД в полости ЛЖ в систолу к объему полости ЛЖ в этот момент. У пациентов с АГ независимо от наличия ХСНсФВ артериальный эластанс - то есть жесткость камеры левого желудочка увеличена как в покое, так и при ФН и современные данные говорят о том, что снижая АД как в покое, так и во время нагрузки мы можем улучшать диастолическую релаксацию.

Вызывают интерес исследования влияния постнагрузки ЛЖ на скорость движения кольца митрально клапана в раннюю диастолу. Изучался эффективный артериальный эластанс, системное сосудистое сопротивление, каротидный характеристический импеданс, индексы поздней систолической нагрузки - индекс аугментации центрального давления в аорте и поздний интеграл давление/время неинвазивным путем, а также жесткость аорты по каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны. Параметр E_m обратно коррелировал с эластансом (жесткостью), со скоростью распространения пульсовой волны, каротидным сопротивлением и потерей артериальной податливости. Наличие АГ не изменяло этой зависимости. Однако, параметры поздне-систолической нагрузки особенно сильно влияли на скорость расслабления ЛЖ в ранней диастоле [13; 98]. Таким образом, имеются четкие данные об ухудшении диастолических свойств миокарда ЛЖ при увеличении постнагрузки как в состоянии покоя, так и при ФН, что позволяет расценивать увеличенную постнагрузку как терапевтическую мишень для восстановления диастолических свойств миокарда ЛЖ. Это тем более важно у пациентов пожилого возраста, особенно в сочетании с АГ, так как оба этих фактора уменьшают физиологическое падение сосудистого артериального сопротивления при ФН, препятствуя приросту сердечного выброса.

В наших, собственных исследованиях, применение периндоприла у пациентов с ГБ и СДД левого желудочка было высоко эффективно как монотерапия, с достижением целевых параметров АД в покое и при выполнении физической нагрузки наряду с улучшением функции сосудистого эндотелия и урежением темпа ЧСС. Присоединение ивабрадина к периндоприлу у пациентов с ЧСС выше 75 уд в мин в покое позволяет нормализовать ЧСС в покое и избыточный прирост темпа сердечных сокращений при физической нагрузке, что сопровождается наиболее выраженным уменьшением двойного произведения (суррогатного критерия потребления миокардом кислорода). Обусловленная кратковременным

назначением указанных препаратов гемодинамическая разгрузка ЛЖ имеет тенденцию к улучшению диастолических и структурных свойств миокарда ЛЖ.

В проспективном исследовании 650 лиц из северных кантонов Бельгии (51% из них были женщины) в течение 4,7 лет (FLEMENGHO study) изучались наиболее информативные предикторы ухудшения ДДлж. Средний возраст обследованных составил 50,7 лет. Распространенность АГ была на уровне 41,2% и выросла до 51,2%, частота сахарного диабета составила 4%. За время наблюдения произошло уменьшение пиковых скоростей митрального потока Е и А, уменьшилось отношение Е/А, а также параметров тканевого доплера: уменьшение Е_m на 15%, А_m и Е_m/А_m, при увеличении Е/Е_m на 7% и увеличении индекса левого предсердия. Было установлено, что наиболее значимыми предикторами возникновения ДДлж у тех, кто первоначально ее не имел, являются: возраст, темп сердечных сокращений и прирост ЧСС за время наблюдения. Удвоение инсулина крови по сравнению с исходной концентрации увеличивало риск ухудшения ДДлж на 184%. Исходное диастолическое артериальное давление и прирост систолического артериального давления предсказывали переход от I ст ко II ст ДДлж. При увеличении ДАД на 10 мм рт. ст. риск увеличивался на 102%, а при увеличении САД на 10 мм рт. ст. - на 47% [109]. Этот же авторский коллектив, используя имевшиеся данные по 793 обследованных из той же популяции изучил влияние параметров диастолы на частоту сердечно-сосудистых событий [129]. Частота I степени ДДлж, определяемая по признакам нарушения расслабления в раннюю диастолу выявлена у 9,6%, II степень ДДлж - критериями которой были перечисленные с признаками повышения давления заполнения ЛЖ - у 12,1%, III степень - определяемая как комбинированная дисфункция: у 3,4%. Уменьшенная скорость Е_m достоверно предсказывала сердечно-сосудистые и кардиальные события (р < 0,001). Этот показатель позволял реклассифицировать риск, увеличивая точность прогноза на 54% в плане сердечно-сосудистых и на 64%

кардиальных событий. Признаки повышения давления наполнения ЛЖ увеличивали сердечно-сосудистый риск в 2,21 раза и кардиальных осложнений в 4,5 раз в сравнении с теми, кто имел нормальную диастолическую функцию ЛЖ. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы о роли E/Em как независимого предиктора фатальных и нефатальных кардиальных событий [146]. В другом более раннем исследовании низкая скорость Em независимо предсказывала смертность у 174 пациентов с АГ [147].

Демонстрация возможностей гипотензивной терапии в профилактике ХСНсФВ является дополнительным свидетельством значимости АГ в прогрессировании от СДД до явных клинических признаков ХСН. Актуальное направление лечения пациентов с АГ – поиск путей торможения патологического ремоделирования сердца. Изучение в этом аспекте антигипертензивных препаратов выявило особую эффективность ИАПФ [42; 144]. Поскольку у пациентов с АГ ДДлж – одно из самых ранних и распространенных проявлений дисфункции миокарда (особенно на стадии гипертрофии миокарда), нормализация АД принадлежит к числу самых простых и в то же время самых эффективных способов улучшения диастолического наполнения ЛЖ [2; 130]. В большой когорте обследованных в исследовании HOPE было показано, что применение ИАПФ у пациентов с высоким риском снижало вероятность ХСН, особенно среди пациентов с АГ на 37% [123]. Артериальная гипертензия не только определяет тип ремоделирования сердца при длительном ее течении через перегрузку сопротивлением ЛЖ и увеличение его преднагрузки за счет нейрогуморальных сдвигов, но также способствует системному низкоинтенсивному воспалению [141]. Поэтому нормализация артериального давления может вести к уменьшению выраженности доклинической ДДлж [11; 124]. Использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой систем - ИАПФ и блокаторов минералкортикоидных рецепторов у пациентов с АГ являются независимым предиктором улучшения прогноза [57]. В

подисследовании международного трайла ALLHAT у пациентов с АГ диуретики оказались более эффективны в предотвращении ХСН, чем кальциевый блокатор амлодипин у пациентов с АГ [92; 135] хотя натрийурез типично характеризуется компенсаторным увеличением активности системы ренин-альдостерон-ангиотензин.

1.2.2. Эпидемиология и значение субклинической диастолической дисфункции

Точная распространенность СДД неизвестна, особенно трудными следует признать ранние фазы заболевания не сопровождающиеся явными признаками ХСН [95; 97]. Случайная выборка из когорты MONICA выявила 11% распространенности ДДлж, хотя неясно, насколько это имеет отношение к истинно бессимптомной фазе ХСНсФВ. Доступны всего 4 публикации, в которых содержатся такие сведения [63]. В рандомизированной выборке из 2042 резидентов в возрасте от 45 лет провела анализ ЭхоКГ параметров в сопоставлении с анализом клинического диагноза ХСНсФВ. Первая степень бессимптомных диастолических расстройств выявлена у 20,6%, умеренная и выраженная – у 6,8%. Через 4 года наблюдения частота ДД увеличилась до 39,2%. В группе высокого риска у тех, кто старше 65 лет, с ГБ и ИБС частота легкой степени ДДлж составила 47,6% и 16,5% умеренной и тяжелой ДДлж. К тому же, среди пациентов выраженных степеней ДДлж меньше половины имело диагноз ХСН. Эти результаты соответствуют исследованию [70], которое выявило, что 86% пациентов с умеренной и тяжелой ДДлж при нормальной ФВ находились в доклинической фазе болезни по Фрамингемским критериям и в 36% из них не имели клинических симптомов ХСН по Нью Йоркской классификации [68]. Частота доклинической ДДлж в общей популяции оценивается на уровне 20-30% [121]. В недавнем метанализе исследований, включавших 25369 пациентов в течение 7,9 лет изучалась вероятность ХСН у тех, кто на входе в исследование имел бессимптомную систолическую или диастолическую дисфункцию.

Абсолютный риск прогрессии первоначально бессимптомной систолической дисфункции составил 8,4 на 100 человеко-лет, а для диастолической дисфункции - 2,8 на 100 человеко-лет. В группе обследованных без признаков какой-либо дисфункции, вероятность клинически выраженной ХСН была 1,04 на 100 человеко-лет. Максимальный скорректированный относительный риск для систолической дисфункции был наиболее высоким - 4,6 (2,2-9,8), а для диастолической - 1,7 (1,3-2,2), т.е. существенно меньше [56]. Распространенность бессимптомной ДДлж оценивается на уровне 25% [109].

Во Фрамингемской когорте из 1038 человек выявили доклиническую фазу ДДлж у 36% методом доплерографии с клинической оценкой слабости и одышки при физической нагрузке, отёков. Авторы нашли, что клиническими предикторами изолированной ДДлж являются гипертензия, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда и ожирение. В исследовании «Предиктор» итальянской популяции 1720 пожилых 65-84 лет изолированную ДДлж нашли у 35% [127]. Авторы подтвердили связь ДДлж со структурной патологией ЛЖ - его гипертрофией и увеличением левого предсердия, повышением натрийуретических пептидов крови, а также отметили снижение качества жизни [16; 63] и соавторы нашли, что увеличение тяжести ДДлж было связано со степенью гипертрофии миокарда и объемом левого предсердия. Мультифакторный анализ показал, что ДДлж независимо предсказывала общую смертность в модели, учитывающей возраст, пол и ФВ [45; 63]. Субклиническая ДДлж увеличивает вероятность клинической манифестации ХСН в 1,8 раза с коррекцией по возрасту, полу, АГ, диабету и ИБС [131].

Относительно естественной истории доклинической ДДлж посвящено лишь немного работ. Есть указания на то, что она в значительной степени определяется видом и выраженностью сопутствующей патологии, с которой связаны различные типы поражения желудочков и сосудистого

ремоделирования [72]. Поэтому эволюция доклинической ДДлж должна быть рассмотрена исходя из коморбидной патологии.

Артериальная гипертензия и возраст характеризуются однонаправленными изменениями жесткости аорты. Основное физиологическое свойство аорты состоит в том, что она является при сохраненной податливости и растяжимости активным амортизатором кинетической деятельности сердца. Это ее свойство минимизирует работу сердца. Напротив, повышенная жесткость аорты, увеличивая постнагрузку и, следовательно, метаболические затраты, выступает существенным фактором развития ГЛЖ. В фазу диастолы эластическая отдача центральных артерий детерминирует уровень коронарного кровообращения – утрата эластических свойств крупных артерий нарушает перфузию миокарда. При снижении эластичности аорты (последствия жесткости артерий) отмечаются увеличение работы сердца и ухудшение его кровоснабжения, что рассматривается как значимый механизм развития ишемии миокарда и СН. Увеличение жесткости аорты – независимый предиктор ДД у пациентов с АГ [7; 44]. ДДлж и потеря его эластичности, действует синергично. В популяции Olmsted County Heart Function study (OCHFHS) выявлено значительное распространение ДДлж, ассоциированной с возрастом. Присутствие и прогрессирование ДДлж является фактором риска ХСН в пожилом возрасте [131]. С точки зрения эпидемиологии было показано, что прогрессирование ДДлж кроме возраста и АГ, связано с хорошо известными сердечно-сосудистыми факторами: ИБС, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, периферическими заболеваниями сосудов и диабетом. Поэтому лечение этих состояний, представляя собой самостоятельную стратегию с доказанной эффективностью в плане продления жизни, способно замедлить эволюцию ДДлж в клинически явную ХСНсФВ. Дополнительными, более редкими факторами, вовлеченными в этот процесс следует считать анемию, ХБП и бронхиальную обструкцию.

Данные о влиянии медикаментозной терапии на структурные и функциональные диастолические параметры ЛЖ у пациентов с СДД без АГ весьма ограничены. Больше материала накоплено при клинически явной ХСНсФВ. Например, при совместном использовании диуретиков с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы в HONGKONG diastolic heart study продемонстрировано уменьшение выраженности инструментальных признаков ДДж и уменьшение уровней натрийуретических пептидов [140]. В доплерографическом исследовании SWEDIC применение карведилола приводило к улучшению ЭхоКГ параметров у пациентов с ХСНсФВ [2; 21].

1.2.3. Значение диастолического стресс-теста в выявлении ранних признаков диастолической дисфункции

Диастолические стресс-тест позволяет выявить ранние стадии ДД, поскольку в этом случае давление в ЛЖ сопоставимо с нормальным в покое, но достигает патологических значений в момент нагрузки. При ФН происходит рост E пика за счет феномена отдачи - увеличение скорости сокращения волокон, увеличение силы сокращения благодаря которому увеличивается ударный объем, выброс катехоламинов ускоряет раннее расслабление миокарда ЛЖ у здоровых. Одновременно увеличивается пик E_m в одинаковой пропорции, поэтому их соотношение меняется мало. Испытуемые среднего возраста, также как и молодые, имели это соотношение $E/E_m = 6$ в покое и оно увеличивалось до 8 в ходе нагрузки [41; 80]. Диастолические параметры при нагрузке лучше коррелируют с физической работоспособностью, чем параметры диастолы в покое. Чем выше скорость миокардиального расслабления при ФН, тем выше работоспособность. Несколько исследований показали рост соотношения E/E_m у пациентов с диастолической дисфункцией и хорошую корреляцию этого параметра с давлением заклинивания легочной артерии, давлением в ЛП или средним давлением ЛЖ [38; 78].

В исследовании, направленном на выявление ранних маркеров ХСН у гипертензивных пациентов с нормальной ЭхоКГ покоя авторы из 99 пациентов выделили две группы - без признаков одышки в покое и пациентов, испытывающих одышку при физическом напряжении без физикальных признаков ХСН. Изучение ЭхоКГ параметров в покое не продемонстрировало какого - либо различия, однако при ФН в группе с диспноэ были ниже параметры скоростей движения митрального клапана в фазу раннего наполнения, в систолу и выше было отношение E/E_m . При многофакторном анализе только этот параметр был значительно ассоциирован с диспноэ [5; 59; 66]. Авторы считают, что сниженный диастолический резерв приводит к увеличению давления заполнения ЛЖ, индикатором которого является соотношение E/E_m .

В другом подобном исследовании были изучены доплеровские параметры в тканевом режиме при проведении стресс-теста с добутамином у пациентов с АГ и одышкой напряжения в сопоставлении с группой контроля. Параметр E_m был сопоставим в покое в этих группах, но уменьшался при стрессовом воздействии при увеличении E/E_m в группе с диспноэ. Дистанция 6-минутной ходьбы была у них также меньше и обратно коррелировала с отношением E/E_m [101].

Тем не менее, не во всех работах, посвященных диастолическому стресс-тесту выявлено увеличение соотношения E/E_m до диагностического порога - более 14-15, несмотря на наличие признаков ограничения способности к физической нагрузке. Здесь, очевидно более важным является само увеличение этого параметра у больных, что свидетельствует о росте давления заполнения ЛЖ, и отсутствие такого прироста в группе здоровых [85].

Авторы рекомендаций считают [37; 91], что пациенты с нормальным E_m латеральной части фиброзного кольца МК не нуждаются в стресс тесте, поскольку у них вряд ли разовьется ДД и повысится ДД при стрессе. Также нет в нем необходимости, если в покое у пациента выраженные признаки ДД.

Следовательно, кандидатами на данную процедуру являются пациенты с 1 типом ДД - замедленным расслаблением ЛЖ и низким давлением наполнения. Авторы рекомендаций считают тест определенно положительным, если достигнуты все три критерия: E/Em более 14, пиковая скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с, латеральная скорость менее 10см/с. Результаты являются нормальными, если септально E/Em менее 10 при нагрузке и скорость трикуспидальной регургитации менее 2,8м/с. Надо иметь ввиду, что изолированное повышение скорости трикуспидальной регургитации описано у здоровых молодых людей при ФН.

Несмотря на то, что параметр E/Em считается наиболее специфично отражающим диастолическое ЛЖ давление, все же существуют сомнения в его ценности как диагностического параметра диастолической дисфункции. Например, в метанализе 24 инвазивных исследований с определением давления в ЛЖ у пациентов с ФВ более 50% изучалась чувствительность и специфичность его для идентификации пациентов с повышенным конечно-диастолическим давлением левого желудочка (КДДЛж). Суммарная чувствительность параметра, измеренного на различных сегментах фиброзного кольца митрального клапана была от 24 до 37%. Для исключения повышенного давления в ЛЖ чувствительность составила от 36 до 64%, а специфичность от 73 до 84%. Авторы делают вывод о значительном риске погрешностей этого параметра, как свидетеля увеличения КДДЛж, что ограничивает его клиническое использование [77].

1.2.4. Возможности эхокардиографии параметров в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью

В эхокардиографическом подисследовании ТОРСАТ степень ГЛЖ, септальное E/Em, и пик трикуспидальной регургитации достоверно предсказывали негативный прогноз независимо от клинических и лабораторных данных.

В исследование КАРЕН с целью определения предикторов прогноза было включено 538 пациентов госпитализированных по поводу острой декомпенсации кровообращения при малоизмененной ФВ ЛЖ (более 45%), вторым критерием включения было увеличение натрийуретических пептидов. У всех пациентов исключался острый коронарный синдром как причина декомпенсации кровообращения. Через 4-8 недель 438 пациентов были тщательно изучены повторно. Они находились под проспективным наблюдением в течение 28 месяцев, в течение которых было зарегистрировано 61 смерть, 116 госпитализаций по поводу обострения ХСН. Среди ЭхоКГ показателей единственным независимым предиктором после коррекции по полу, возрасту, стадии ХСН, активности натрийуретических пептидов отмечено соотношение E/E_m . Увеличение его на одно стандартное отклонение увеличивало вероятность смерти в 1,38 раз [113]. Статистические различия у умерших были в большем размере левого предсердия, наличии трикуспидальной регургитации, гипертрофии межжелудочковой перегородки, меньшем конечно-диастолическом (КДО_{лж}) и конечно-систолическом объеме левого желудочка (КСО_{лж}). В другом исследовании факторов прогноза у 419 пациентов госпитализированных по поводу ХСН, независимыми предикторами были снижение податливости ЛЖ и признаки систолической дисфункции правого желудочка [128]. Артериальная функция, характеризующаяся резистивным и пульсатильным компонентами может представлять прогностически важную информацию у пациентов с ДД_{лж}. Наиболее валидированным является скорость распространения пульсовой волны. Большая роль отводится позднесистолическому стрессу сосудистой стенки вследствие патологически ускоренной отраженной волны. Степень этого отражения независимо связана с диастолической дисфункцией и увеличением массы ЛЖ, являясь независимым предиктором ХСН и сердечно-сосудистых событий. Прогностическая значимость отраженной волны сопоставима с величиной артериального давления [55; 133].

Однако наряду с классическими ЭхоКГ параметрами в последнее десятилетие обсуждаются комбинированные показатели. Оценка диастолической функции левого желудочка у больных с ХСН представляет собой весьма непростую задачу. Зависимость индексов диастолического наполнения желудочков от возраста, частоты сердечных сокращений, условий преднагрузки существенно ограничивает оценку диастолической функции по характеру наполнения желудочков. В связи с вышесказанным происходит постоянный поиск новых показателей и индексов, позволяющих оценивать систолическую и диастолическую функции сердца. Желательно, чтобы эти индексы были неинвазивными, простыми в исполнении, воспроизводимыми и не зависели от условий пред- и постнагрузки [6; 32]. К таким относится индекс производительности миокарда ЛЖ (ИПМЛЖ), исключительно оценивающий отношение суммы фаз изоволюмического сокращения (ИС) и расслабления (ИР) к периоду изгнания ЛЖ. По сравнению с традиционными доплеровскими параметрами трансмитрального кровотока этот индекс в меньшей степени зависит от возраста, частоты сердечных сокращений и преднагрузки [112; 114; 120]. Простота определения Tei -индекса по двум четко очерченным временным интервалам позволяет быстро обучить врачей проводить измерения и использовать Tei -индекс при обследовании больших популяций людей [32]. Он имеет уже значительную историю изучения. Недавно в проспективном исследовании на 1915 пациентах с артериальной гипертензией было показано его прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистой летальности. Наблюдение осуществлялось в течение 10,7 лет. Параметр, определяемый в режиме тканевой доплерографии кольца митрального клапана в М-режиме обнаруживал высокую чувствительность даже в случае нормальных традиционных параметров ЭхоКГ. Он существенно увеличивается у больных артериальной гипертензией без гипертрофии левого желудочка и в еще большей степени при развитии гипертрофии левого желудочка [111]. К преимуществам определения Tei -индекса следует

отнести высокую воспроизводимость (вариабельность при измерении индекса между исследователями составляет менее 5%), простоту определения, независимость от качества визуализации сердца [139]. Его прогностическое значение было выше, чем индекса SCORE. Авторы отмечают его зависимость от величины АД и ИММЛЖ, которые известны как мощные факторы сердечно-сосудистого риска [67].

Таким образом, ХСНсФВ является клиническим синдромом – проявлением поздней фазы сердечно-сосудистого континуума, представляя собой частую геронтологическую проблему. Множественные факторы риска, ассоциированные с возрастом и коморбидность, среди которых артериальная гипертензия имеет лидирующую роль, приводят к комплексному поражению всей сердечной и сосудистой системы, структурные и функциональные изменения которой представляют основу манифестной ХСНсФВ. Необратимость и полисистемность изменений при ХСНсФВ препятствует эффективной терапии [18; 19].

Субклиническая диастолическая дисфункция является распространенным инструментальным патофизиологическим феноменом, являясь лишь одним из механизмов ХСНсФВ в дальнейшем. Идентификация ее у пациента, определение выраженности, требует применения комплексного эхокардиографического исследования, стресс теста. Значение субклинической диастолической дисфункции определяется возможностью не только предикции ХСН, но и широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция артериальной гипертензии, способствуя обратному развитию ДДЛж является высоко эффективной в профилактике ХСН, в том числе и ХСНсФВ, а также сердечно-сосудистых исходов. Возможности натрийуретических пептидов как диагностического критерия ХСН с сохраненной фракцией выброса ограничены. В этой ситуации возрастает роль эхокардиографического тестирования в условиях дозированной физической нагрузкой с привлечением апробированных и новых интегральных параметров дисфункции сердца.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования

В исследование включены 64 мужчины в возрасте от 52 до 68 лет. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 43 человека с диагнозом гипертоническая болезнь без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом, не имеющие клинических признаков ХСН, прошедшие клиническое и эхокардиографическое обследование, с синусовым ритмом в покое более 75 в минуту. Вторую группу (контрольную) составили 21 мужчина, сопоставимые по возрасту без жалоб на состояние здоровья, без отклонений на электрокардиограмме (ЭКГ) и без физикальных признаков болезней сердца. Все исследование было разбито на три этапа, соответствующих визитам: на первом этапе осуществлялось получение исходных характеристик контрольной и основной когорт (визит 1). После сбора данных и полного инструментального исследования пациенты основной группы получали препарат периндоприл (Престариум 10мг) с фиксированной дозой – 10мг/сутки в течение 30 дней. В конце этого срока было организовано проведение второго визита, на котором после инструментальных исследований, пациентам назначалась комбинированная терапия периндоприлом и ивабрадином (препаратами Престариумом 10мг/сутки в сочетании с Кораксаном 7,5 мг дважды в день) на протяжении 30 дней. Соответственно на третьем визите проводились исследования в объеме второго и третьего визитов. Всего проведено 150 проб с физической нагрузкой с ЭхоКГ контролем (диастолических стресс-тестов), 129 из них - у пациентов основной группы.

У всех включенных мужчин в исследование рассчитывались основные показатели фотоплетизмографии (ФПГ) и показатель функции эндотелия (ПФЭ) с помощью сертифицированного компьютерного фотоплетизмографа «Элдар».

К критериям включения по данным ЭхоКГ индекс массы миокарда ЛЖ более 115 г/м^2 , что свидетельствовало о концентрической ГЛЖ и являлось необходимым подтверждением структурных изменений ЛЖ.

Критерием исключения были величина АД менее 140 и 90 мм рт.ст., частота сердечного ритма в покое менее 75 в минуту, несинусовый ритм, частые экстрасистолы, блокады ножек пучка Гиса, патологические “Q” зубцы на ЭКГ. Любые формы ИБС в момент включения или в анамнезе, пороки сердца, заболевания опорно-двигательной системы, препятствующие выполнению велоэргометрической пробы, ХОБЛ также рассматривались как критерии исключения. Исследование одобрено этической комиссией СОКБ им В.Д. Середавина. Все обследованные дали информированное согласие.

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1, по основным антропометрическим показателям - в таблице 2. Средний возраст и пропорции распределения по возрастным диапазонам в группах достоверно не отличались.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту
в основной и контрольной группах

Возраст (лет)	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=21)
53-57	21 (49%)	8 (38%)
58-62	14 (31%)	9 (42%)
63-68	8 (18%)	4 (19%)
Количество пациентов	43 (67%)	21(33%)

Поскольку около 20% в обеих группах принадлежат к возрасту 60 лет и старше, основной контингент обследованных следует отнести к среднему возрасту.

Индекс массы тела в контрольной группе был ниже, также как и окружность талии, что отражает распространенность хорошо известных метаболических нарушений у пациентов с гипертонической болезнью (таблица 2).

Таблица 2 .Основные антропометрические параметры в обследованных группах

Параметры	Контрольная группа	Основная группа, 1 визит	p
Возраст, лет	59,10±0,93	58,18±0,64	0,415
Талия, см	87,29±0,84	93,04±1,33	0,004
Вес, кг	80,76±2,00	89,49±2,09	0,020
Рост, см	175,95±1,20	175,62±0,90	0,556
ИМТ, кг/м ²	26,12±0,66	28,98±0,61	0,009

2.2. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid E9 (2001) для диагностики параметров, характеризующих внутрисердечную гемодинамику (рисунок 2). Исследование проводилось в М -, В - и D - стандартных режимах в положении больного «лежа на левом боку» с помощью электронных линейных датчиков (частота сканирования 3,5 и 5 МГц) с использованием постоянно-волновой импульсной доплерографии (частота 2,5-3,5 МГц), а также цветной доплерографии.



Рис. 2. Эхокардиограф Vivid E9 и велоэргометр Ergoselect 100 (Ergoline)

Определялись основные параметры ЭхоКГ: размеры камер сердца, наличие зон а - и гипокинезии, фракция выброса (ФВ).

В М - режиме определялись следующие показатели:

1. конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ);
2. конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ);
3. толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу;
4. толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу;
5. передне-задний размер левого предсердия (ЛП).

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ.

ППТ рассчитывалась по формуле D. Du Bois и соавт. [53]:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{Вес}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{Рост}^{0,725} (\text{м}^2)$$

ММЛЖ рассчитывалась по формуле R.B. Devereux, S. Alonso с соавт. [51]:

$$\begin{aligned} \text{ММЛЖ} = & 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДРЛЖ}(\text{см}) + \text{ТЗСЛЖ}(\text{см}) + \\ & + \text{ТМЖП}(\text{см}))^3 \text{КДРЛЖ}(\text{см})^3)) + 0,6 (\text{г}) \end{aligned}$$

Фракция выброса ЛЖ оценивалась методом дисков в В-режиме из верхушечной позиции датчика. С помощью импульсной эходопплерокардиографии оценивалась диастолическая функция левого желудочка в 4-камерном сечении из апикального доступа с положением на уровне смыкания створок митрального клапана (рисунок 3). С целью определения диастолического наполнения ЛЖ использовались:

1. максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (Е),
2. максимальная скорость позднего наполнения (А),
3. их соотношение (Е/А).

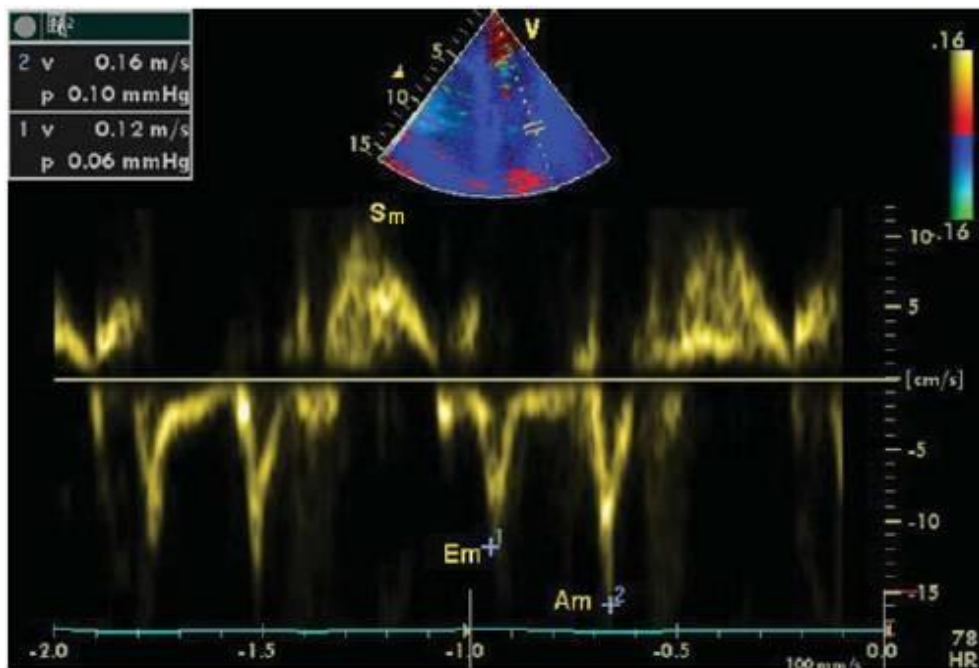


Рис. 3. Допплерограмма латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, полученная из апикальной 4-камерной позиции.

Примечание: Sm – пиковая скорость систолического смещения МК; Em – пиковая скорость смещения кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения; Am – пиковая скорость смещения кольца митрального клапана в фазу систолы предсердий.

Для определения наличия и выраженности диастолической дисфункции нами использовался современный алгоритм, изложенный в последней редакции рекомендаций [91].

Tei индекс (по фамилии автора) или индекс производительности миокарда левого желудочка – это фазовый эхокардиографический индекс систолической и диастолической функции, определяемый как сумма фаз изоволюмического напряжения и расслабления к периоду изгнания ЛЖ.

Модифицированный индекс Tei вычисляли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии в верхушечном 4-х камерном срезе сердца (рисунок 4).

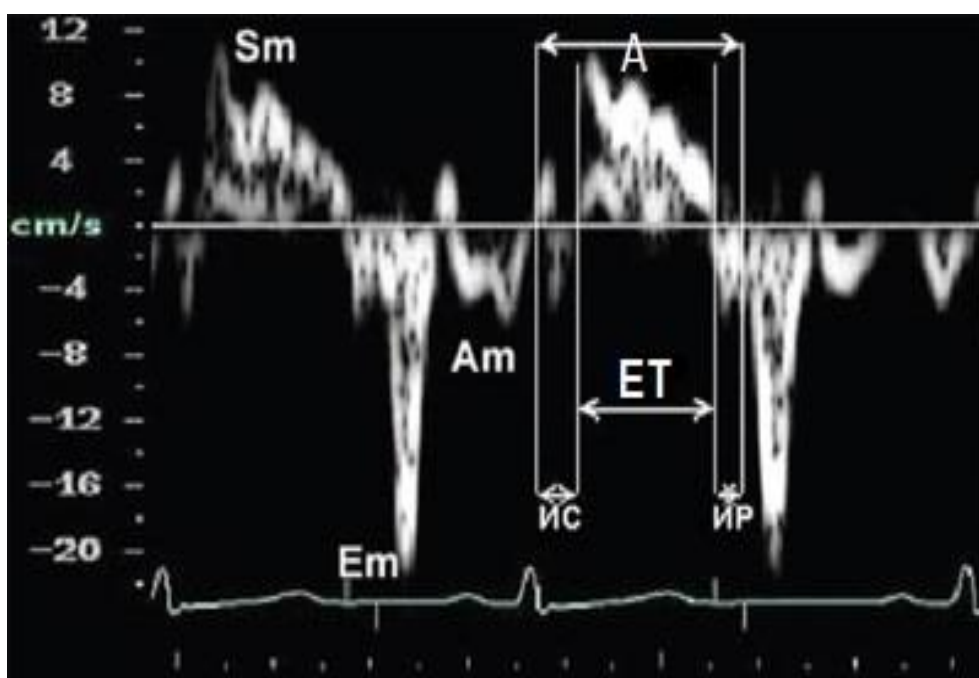


Рис. 4. Расчёт Tei индекса в режиме тканевого доплера латеральной части фиброзного кольца митрального клапана.

ИПМ_{ЛЖ} рассчитывается по формуле:

$$ИПМ_{ЛЖ} = \frac{A - ET}{ET},$$

где A – длительность периода изгнания ЛЖ в сумме с фазой изоволюмического сокращения (ИС) и фазой изоволюмического расслабления (ИР), ET – время изгнания левого желудочка.

Исследование трансмитрального потока, а также доплерография в тканевом импульсном режиме с определением индекса производительности миокарда проводилась каждому пациенту лежа на левом боку, а также сидя и при

выполнении ступенчатой физической нагрузки на велоэргометре по 2 минуты с мощностью 25, 50 и 75 Вт (трижды), на каждом из трех визитов. Каждый фазовый или амплитудный параметр был получен путем усреднения трех последовательных комплексов в участках записи с наилучшим качеством. Дополнительно нами при наличии приемлемого качества визуализации исследовался путь притока правого желудочка, что оказалось возможным у пациентов основной группы и у контрольной.

2.3. Оценка вазореактивной функции эндотелия методом пальцевой фотоплетизмографии

У всех включенных мужчин в исследование рассчитывались основные показатели ФПГ и показатель функции эндотелия с помощью компьютерного фотоплетизмографа «Элдар» (рисунок 5).



Рис. 5. Компьютерный фотоплетизмограф «Элдар».

Регистрацию и обработку объемной пульсовой волны выполняли с помощью фотоплетизмографического измерительного преобразователя, расположенного на ногтевой фаланге пальца руки обследуемого.

Поскольку поглощение света в тканях пропорционально объему крови, проходящему через освещаемый участок, то усиливая сигнал фотоприемника можно зарегистрировать изменения его амплитуды, обусловленные артериальной пульсацией сосуда (рисунок 6). Метод позволяет оценить процессы сосудистого ремоделирования, а также сосудодвигательную функцию эндотелия в ходе пробы с ишемией верхней конечности, с регистрацией параметров ФПГ в фазе гиперемии на третьей минуте.

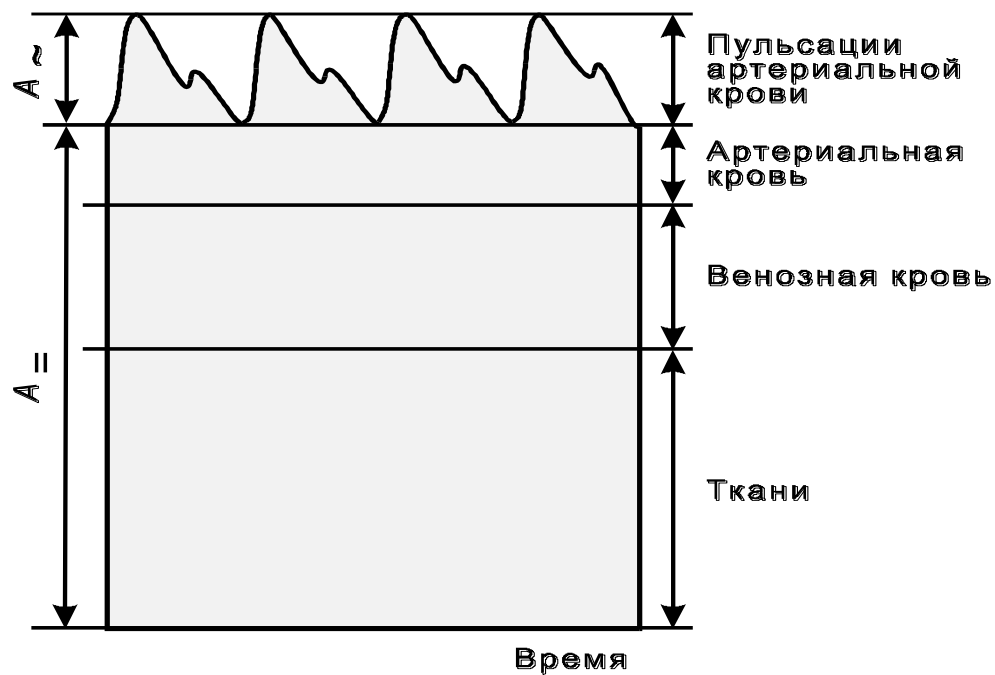


Рис. 6. Поглощение света в тканях, содержащих пульсирующий сосуд.

Обработка полученного сигнала осуществлялась на персональном компьютере с помощью разработанного программного обеспечения, позволяющего проводить определение показателей ФПГ. Программа позволяет вручную «наводить» визирь на экране дисплея ПЭВМ, фиксирующие характерные точки ФПГ, что уменьшает ошибки определения диагностических показателей.

Запись ФПГ проводилась в положении лежа с указательного пальца правой руки, после пятиминутного отдыха, непрерывно в течение 2 минут. Для обработки выбирались пять одинаковых, следующих друг за другом комплексов. Контур объемной пульсовой волны формируется в результате

слияния двух пульсовых волн. Первый пик контура образуется за счет систолической, прямой волны, формируемой объемом крови в систолу, передающимся напрямую от левого желудочка к пальцам верхних конечностей. Второй пик образуется за счет отраженной волны, которая возникает из-за отражения объема крови, передающегося по аорте и крупным магистральным артериям к нижним конечностям, и направляющегося обратно в восходящий отдел аорты и далее к пальцам верхних конечностей. Основные параметры ФПГ представлены на рисунке 7.

Анализируемые показатели ФПГ:

1. Амплитуда прямой волны, A_1 .
2. Амплитуда отраженной волны, A_2 .
3. Индекс отражения (ИО) – отношение амплитуд отраженной и прямой волны, выраженное в процентах: $ИО = A_2 / A_1 * 100\%$
4. Индекс жесткости (ИЖ) – отношение роста обследуемого L (в метрах) ко времени отражения пульсовой волны (в сек.).

Индекс жесткости характеризует распространение пульсовой волны. Более сильное и более раннее отражение систолической волны за счет снижения эластичности сосудов, наблюдаемое при ИБС и других видах патологии сердечно-сосудистой системы, характеризуется более высоким индексом отражения и большим индексом жесткости.

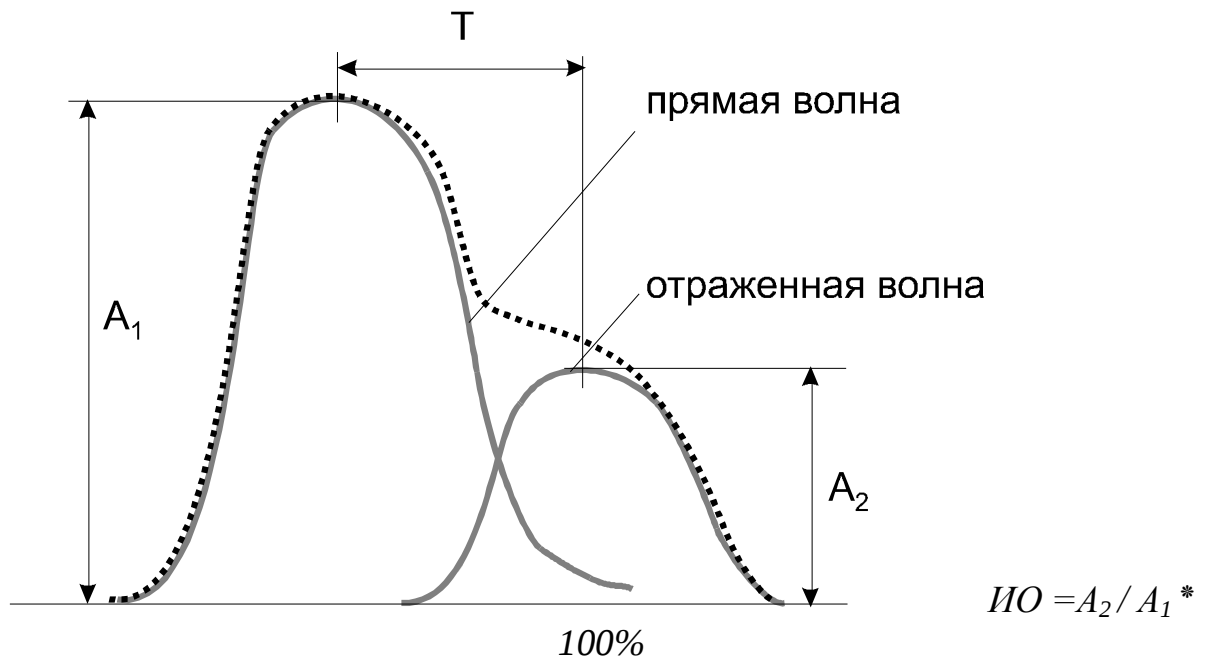


Рис.7. Основные параметры фотоплетизмограммы.

A_1 -амплитуда прямой волны; A_2 - амплитуда отраженной волны; T – время отражения пульсовой волны; ИО – индекс отражения.

Показатель функции эндотелия определяли в ходе пробы с реактивной гиперемией по оригинальной методике, разработанной на базе кафедры терапии Института профессионального образования под руководством д.м.н., профессора П.А. Лебедева с соавторами [52]. Параметры ФПГ регистрировали в покое, а затем после проведения пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимый стимул). Реактивная гиперемия создавалась путем окклюзии плечевой артерии. Манжета накладывалась на уровне верхней трети плеча, и в ней создавалось давление выше систолического на 30 мм. рт. ст. Давление сохранялось в течение 5 минут и затем быстро стравливалось. ФПГ записывалась исходно, затем на той же конечности проводили пробу с реактивной гиперемией с непрерывной записью постокклюзионного кровотока в течение 3 минут. Параметры оценивались на третьей минуте постокклюзионного кровотока.

За время ишемии в эндотелии сосудов происходит синтез вазодилататоров и выброс их в кровоток, что проявляется снижением

индекса отражения. Таким образом, ПФЭ характеризует величину снижения индекса отражения на третьей минуте (ИО 3 мин), по сравнению с исходным значением (ИО исх), выраженную в процентах:

$$\text{ПФЭ} = ((\text{ИО исх} - \text{ИО 3 мин}) / \text{ИО исх}) * 100\%$$

Увеличение скорости кровотока (снижение времени отражения) в первые 30 секунд, соответствует пиковому увеличению потока крови. Так как ИО определяется преимущественно тонусом мелких мышечных артериол, то его снижение на третьей минуте, говорит об их дилатации и снижении тонуса под воздействием эндотелий-зависимых релаксирующих факторов. Кроме того, увеличение податливости мышечных и эластических артерий приводит к снижению скорости распространения пульсовой волны. Увеличение постокклюзионного потока в ишемизированной конечности, снижение ИО и увеличение времени отражения отображают системный эффект вазодилататорных субстанций, вырабатываемых эндотелием. Процентное измерение этих параметров от исходных значений принимают как показатели функции эндотелия.

2.4. Качество жизни

Качество жизни исследовалось путем анкетирования пациентов с помощью стандартного опросника SF-36 по 8 шкалам. SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни [1; 39; 136].

В группе контроля анкетирование проводилось однократно, в основной группе - на первом визите.

Шкалы состоят из 36 пунктов и группируются в 2 показателя - «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH):

- Физическое функционирование,
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием,

- Интенсивность боли,
- Общее состояние здоровья;

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)

- Психическое здоровье,
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием,
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

Значение каждой шкалы может быть от 0 до 100, где 100 представляет собой состояние полного здоровья.

Оцениваемые показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role - Physical Functioning – RP)
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP)
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH)
5. Жизненная активность (Vitality - VT)
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF)
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE).
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH).

Физическое функционирование(Physical Functioning-PF), отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning-RP) – характеризует влияние физического состояния на повседневную ролевую

деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели соответствуют степени ограничения повседневной деятельности, обусловленной физическим состоянием пациента.

Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RoleEmotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

2.5. Статистический анализ данных

Полученные нами данные были представлены в виде среднего значения и его ошибки $M \pm m$ при близкой к нормальной форме распределения, в противоположном случае были представлены квартили и медианы.

В нашем исследовании мы применяли следующие методы статистического анализа.

1. Сравнение количественных показателей в 2-х независимых группах проведено с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни-Вилкоксона.

2. Сравнение количественных показателей в 2-х зависимых группах проведено с помощью парного критерия Стьюдента и парного критерия Вилкоксона.

3. Для анализа взаимосвязей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмена и Пирсона. В настоящем исследовании приведены значения коэффициентов корреляции и их уровни значимости. Критический уровень значимости принимали менее 0,05.

4. Силу связи качественных данных (долей и пропорций) и их сравнения проводились с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом статистики χ^2 (хи-квадрат).

Статистическая обработка данных результатов исследования проводилась с использованием пакетов программ , Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и включала в себя:

- оценку вероятностного распределения показателей и их свойств;
- расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление точности и надежности последних (среднее, среднеквадратичное отклонение, ошибка средней);
- парный корреляционный анализ.

С целью определения наиболее значимых предикторов неблагоприятного паттерна диастолического стресс-теста использован поэтапный анализ: одномерная логистическая регрессия, множественная

пошаговая логистическая регрессия с оценкой точности полученных моделей по ROC кривым.

Таким образом, используемые в работе методы статистического анализа адекватны цели и задачам проведенного исследования. Основой методологии послужили принципы доказательной медицины [24].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Динамика основных гемодинамических параметров, измеренных в покое и при физической нагрузке в ходе терапии периндоприлом и ивабрадином

Параметры систолического и диастолического АД в покое и при физической нагрузке представлены в таблицах 3 и 4, соответственно. У наших пациентов определялся комбинированный тип гипертензии по исходным параметрам, умеренно выраженной. Подтверждена гипертензивная реакция на физическую нагрузку, с положительной динамикой на этапах медикаментозного воздействия (рисунок 8).

Таблица 3. Параметры систолического АД у пациентов с гипертонической болезнью исходно (1 визит), после лечения периндоприлом (визит 2) и комбинированной терапией периндоприлом и ивабрадином (визит 3), измеренные в состоянии покоя и физической нагрузки

Параметры (мм.рт.ст.)	Контрольная группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
АДс лежа	115,00±0,96	147,07±0,89**	123,58±0,91**	116,62±0,62
АДс сидя,	117,62±1,00	149,16±0,81**	125,11±0,88**	118,84±0,60
АДс 25 Вт	124,90±1,33	164,20±0,59**	134,67±0,85**	126,91±0,84
АДс 50 Вт	132,52±1,47	173,71±0,55**	145,82±0,76**	137,02±1,05*
АДс 75 Вт	139,52±1,54	189,18±1,01**	156,42±1,07**	148,27±1,37**
ΔАДс 25 Вт, %	8,68±1,13	11,84±0,62	9,13±0,78	8,87±0,67
ΔАДс 50 Вт, %	15,30±1,19	18,33±0,69	18,22±0,90	17,53±0,78
ΔАДс 75 Вт, %	21,39±1,25	28,88±0,73**	26,68±0,69**	27,12±0,94*

*p<0,05; **p<0,001

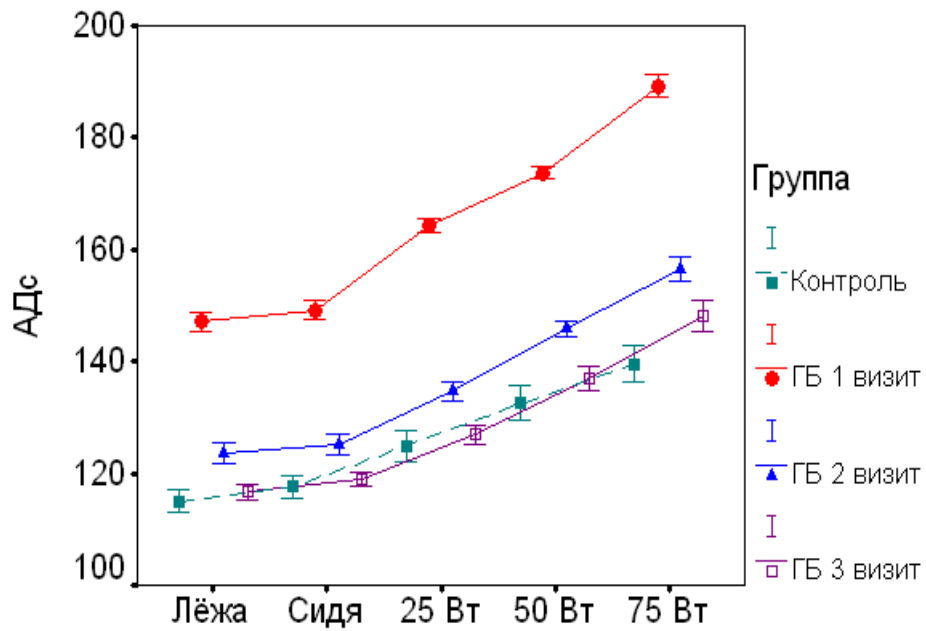


Рис. 8. Динамика систолического артериального давления при изменении положения тела и мощности физической нагрузки на этапах лечения.

Степень прироста величины диастолического АД в группах была сопоставима (таблица 4; рисунок 9).

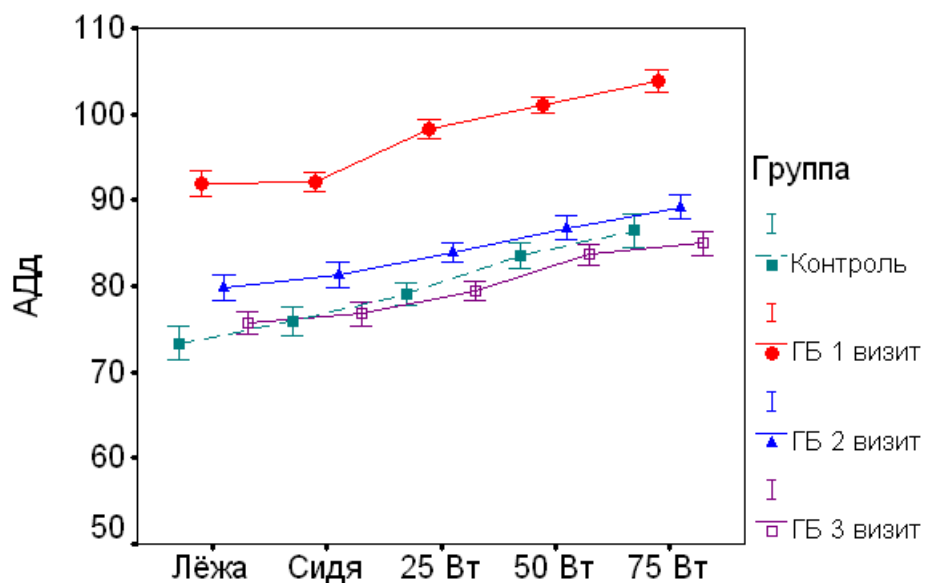


Рис. 9. Динамика диастолического артериального давления при изменении положения тела и мощности физической нагрузки на этапах лечения.

Таблица 4. Параметры диастолического АД у пациентов с гипертонической болезнью исходно (1 визит), после лечения периндоприлом (визит 2) и комбинированной терапией периндорилом и ивабрадином (визит 3)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
АДд лежа, мм рт.ст.	73,33±0,93	91,93±0,71**	79,78±0,74**	75,67±0,67
АДд сидя, мм рт.ст.	75,95±0,82	92,11±0,58**	81,31±0,75**	76,78±0,71
АДд 25 Вт, мм рт.ст.	79,05±0,66	98,27±0,56**	83,91±0,55**	79,40±0,54
АДд 50 Вт, мм рт.ст.	83,57±0,70	101,11±0,46**	86,73±0,68*	83,67±0,58
АДд 75 Вт, мм рт.ст.	86,43±0,92	103,89±0,67**	89,18±0,71	84,96±0,69
ΔАДд 25 Вт, %	8,07±1,42	7,09±0,54	5,49±1,02	5,18±0,93
ΔАДд 50 Вт, %	14,25±1,47	10,17±0,62	9,01±1,07*	10,87±1,07
ΔАДд 75 Вт, %	18,25±2,00	13,19±0,96	12,09±1,15*	12,58±1,20*

Достоверность различия с группой контроля

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Поскольку в исследование были отобраны пациенты с ЧСС не менее 75 в минуту, то и средние по группе параметры ЧСС были выше, в покое и при разных мощностях нагрузки. Степень прироста ЧСС при этом достоверно не менялась в сравнении с контролем, что свидетельствует об отсутствии хронотропной недостаточности (таблица 5). В плане нормализации темпа сердечных сокращений также отмечали последовательную положительную динамику, причем в результате монотерапии периндоприлом (визит 2).

Нами было отмечено, что урежение ЧСС наблюдали не только в покое, но и при выполнении физической нагрузки (рисунок 10). Это очевидно подчеркивает плеотропность блокады системы ренин-ангиотензин и косвенное влияние на симпатический тонус. В результате, уменьшается нагрузка на миокард и потребность в кислороде при физическом усилии не только за счет гипотензивного эффекта, но и за счет уменьшения избыточной хронотропной активности, на что указывают данные таблицы 5. Значения ЧСС в конце каждой ступени нагрузки – 25, 50, 75 Вт хотя и были больше соответствующих показателей здоровых, но по степени прироста не отличались. Так, у пациентов основной группы исходно (1 визит) ЧСС во всем диапазоне измерений, выполненных в покое и в ходе велоэргометрии было выше соответствующих значений группы контроля ($p < 0,01$). Добавление ивабрадина к периндоприлу усилило брадикардический эффект, значительно выровняв группу пациентов с контрольной по ЧСС во всем диапазоне физиологических состояний. В положении лежа ЧСС в группе пациентов оставалось достоверно несколько выше (визит 3). Следует отметить, что выраженный брадикардический эффект Ивабрадина, выразившийся в достоверном абсолютном уменьшении ЧСС при мощности 25, 50 и 75 Вт на третьем визите относительно визита 2 не сопровождался изменением степени его прироста с каждой ступенью нагрузки. По параметру $\Delta\text{ЧСС } 25 \text{ Вт, \%}$, $\Delta\text{ЧСС } 50 \text{ Вт, \%}$, $\Delta\text{ЧСС } 75 \text{ Вт, \%}$ в течение всего периода исследования основная группа не отличалась от контрольной, что говорит о физиологической нормализации ЧСС и безопасности применения ивабрадина в суточной дозе 15 мг, не вызывающей хронотропной недостаточности по данным нагрузочного тестирования.

Таблица 5. Параметры ЧСС у пациентов с гипертонической болезнью
исходно (1 визит), после лечения периндоприлом (визит 2) и
комбинированной терапией периндоприлом и ивабрадином (визит 3)

Параметры	Контрольная группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
ЧСС лежа	62,24±1,37	77,25±0,71**	73,93±0,70**	66,47±0,79*
ЧСС сидя	67,10±1,63	80,78±0,80**	77,96±0,74**	68,02±0,84
ЧСС 25 Вт	74,62±1,37	89,13±0,86**	87,20±0,65**	75,93±1,00
ЧСС 50 Вт	82,90±1,00	102,13±1,32**	95,24±0,87**	83,56±1,01
ЧСС 75 Вт	92,86±1,12	115,11±1,21**	105,69±0,97**	91,84±1,25
ΔЧСС 25 Вт, %	10,51±2,30	10,90±1,20	11,25±1,11	10,34±1,39
ΔЧСС 50 Вт, %	24,35±3,08	26,86±1,86	22,14±1,38	22,03±1,39
ΔЧСС 75 Вт, %	39,53±3,64	42,68±1,82	34,27±1,46	35,39±1,48

*p<0,05; **p<0,001

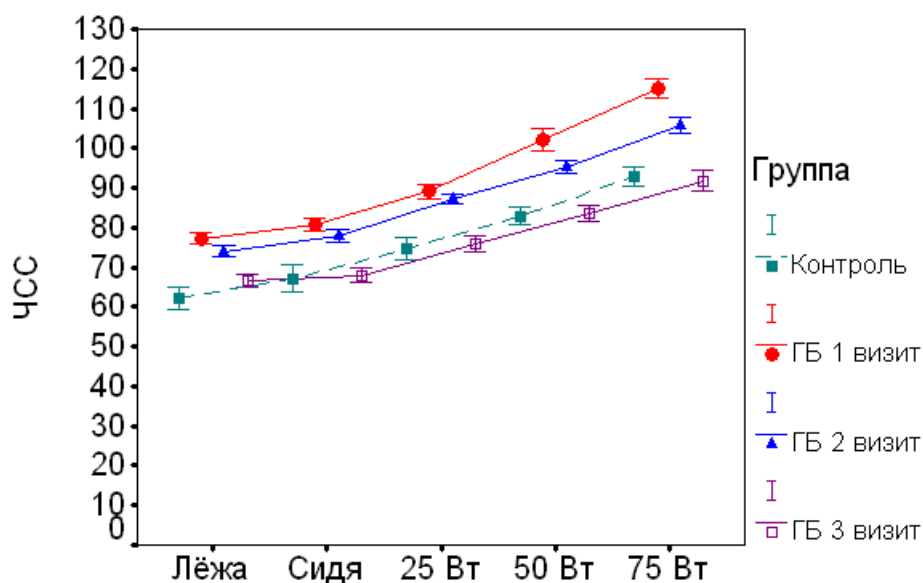


Рис. 10. Динамика числа сердечных сокращений при изменении
положения тела и мощности физической нагрузки на этапах лечения.

Двойное произведение - классический параметр, отражающий работу миокарда левого желудочка и, соответственно степень потребления миокардом кислорода во время ФН. Он определяется как произведение максимальных значений: ЧСС и АДсис/100. В контрольной группе этот параметр составил на высоте нагрузки - 75вт: $129,61 \pm 2,25$ усл.ед, у пациентов исходно $217,97 \pm 2,95$ усл.ед (визит 1) $p < 0,001$, с последовательным уменьшением до $165,31 \pm 2,12$ усл.ед, $p < 0,001$ (визит 2) и $136,27 \pm 2,25$ усл.ед без достоверных различий с контролем (визит 3). Таким образом, этот параметр в основной группе уменьшился на 24% от исходного на втором визите и на 37% от исходного на третьем визите, иллюстрируя эффект гемодинамической разгрузки периндоприлом в плане уменьшения постнагрузки левого желудочка как в покое, так и при умеренной физической нагрузке. Добавление ивабрадина позволило получить дополнительное снижение двойного произведения на 18%, главным образом за счет уменьшения темпа сердечных сокращений во время ФН.

3.2. Динамика структурных и функциональных параметров левого желудочка на этапах лечения периндоприлом и ивабрадином

Параметры ЭхоКГ в основной группе выявили предсказуемые отличия в ИММЛЖ, индексе гипертрофии, увеличении предсердно - желудочкового соотношения, связанного с увеличением размера левого предсердия, что очевидно отражает увеличенное диастолическое давление (таблица 6). Типичным также является отсутствие изменений линейных размеров левого желудочка, как в диастолу так и в систолу и, соответственно сопоставимой фракцией изгнания. Это подтверждается также отсутствием каких - либо изменений параметра Sm, характеризующего скорость смещения кольца митрального клапана в систолу (таблица 7).

Таблица 6. Параметры фотоплетизмографии и эхокардиографии в группе контроля и пациентов с гипертонической болезнью в динамике.

Параметры, Состояние покоя, лежа	Контрольн ая группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
ИЖ, м/с	10,68±0,21	12,58±0,33	12,75±0,28	12,42±0,30
ПФЭ, %	15,05±0,73	4,09±0,45**	9,18±1,07**	15,00±1,11
КДР, см	4,80±0,11	4,85±0,08	4,77±0,07	4,71±0,07
КСР, см	3,16±0,14	3,14±0,07	3,05±0,07	3,00±0,06
ФВ, %	64,89±2,44	66,75±1,62	67,91±1,42	68,46±1,42
ТМЖП, см	1,11±0,02	1,47±0,03**	1,43±0,03**	1,42±0,03**
ТЗСЛЖ, см	0,96±0,02	1,07±0,02	1,08±0,02	1,09±0,02
ИММЛЖ г/м ²	107,05±3,76	143,59±4,23**	140,38±4,37**	135,03±4,24**
ИГЛЖ	0,44±0,02	0,53±0,01**	0,53±0,01**	0,54±0,01**
ЛП, см	3,73±0,06	4,41±0,07**	4,31±0,07*	4,28±0,07*
ПЖО	0,79±0,03	0,92±0,02**	0,91±0,02**	0,92±0,02**

Достоверность различия с группой контроля

*p<0,01; **p<0,001

В основе патогенеза ХСН лежит диастолическая дисфункция левого желудочка, которую можно охарактеризовать как невозможность адекватного наполнения ЛЖ без увеличения давления в левом предсердии. Заполнение ЛЖ осуществляется в три этапа: в фазу изоволюмического расслабления и быстрого наполнения эта величина определяется скоростью расслабления - энергоемкого, т.е. активного процесса. Синергично с вязко-эластической отдачей - механической энергией, высвобождаемой после систолического укорочения волокон миокарда, в желудочках создается присасывающее давление, создающее быстрое поступление крови из левого

предсердия. Этому соответствует величина пика E и E_m лж. Поскольку у гипертензивных пациентов скорость расслабления типично снижена, то объем поступающей крови в раннюю диастолу также уменьшен, что приводит к депонированию крови в левом предсердии и возрастанию его механического сокращения под действием закона Фрака-Старлинга в конечную фазу диастолы. Увеличение волн A и A_m лж отражает увеличенный объем поступающей крови в систолу предсердий, компенсируя функциональную недостаточность раннего периода. Все это приводит к уменьшению соотношения пиков E/A и описывается как начальный тип диастолической дисфункции ЛЖ. В дальнейшем, присоединяется увеличение жесткости камеры ЛЖ вследствие гипертрофии и фиброзных изменений. Эти процессы, по сути отражающие рестриктивный компонент, приводят к росту давления в малом круге кровообращения, которое отражает давление заполнения ЛЖ. Рост этого давления является драйвером потока быстрого наполнения с увеличением его скорости - пика E . Скорость последующего потока в полость ЛЖ при сокращении левого предсердия наоборот уменьшается, поскольку механическая жесткость ЛЖ создает условия для регургитации крови в легочные вены. Этот этап известен как «псевдонормализация», поскольку соотношение E/A мало отличается от нормальных значений. С целью верификации патологического характера заполнения ЛЖ предложено отношение $E_{лж}/E_{млж}$. Оно увеличивается у этих пациентов, поскольку высокая скорость трансмитрального потока соответствует небольшому объему крови - низкой кинетике фиброзного кольца митрального клапана в данную фазу (пик $E_{млж}$). Судя по данным таблицы 7, средние значения, параметров трансмитрального потока в основной группе отличались только по соотношению скоростей фаз быстрого и предсердного наполнения (E/A) за счет увеличения скорости последнего (A). Этот параметр стал классическим в оценке диастолических свойств ЛЖ, но критикуется в последнее время, поскольку тесно связан с возрастом, темпом сердечных сокращений и преднагрузкой [112].

Таблица 7. Параметры трансмитрального потока и скорости движения латеральной части кольца митрального клапана в обследованных группах в покое.

Параметры, состояние покоя, лежа	Контрольная группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
Sm лж ,см/с	0,10±0,005	0,10±0,004	0,10±0,004	0,10±0,004
E лж ,см/с	0,64±0,03	0,64±0,02	0,61±0,02	0,64±0,02
A лж ,см/с	0,62±0,02	0,75±0,03**	0,69±0,02	0,68±0,02
E/A лж ,см/с	1,04±0,07	0,88±0,04*	0,88±0,03*	0,93±0,02
Em лж ,см/с	0,11±0,007	0,10±0,004	0,10±0,003	0,11±0,003
Am лж ,см/с	0,12±0,006	0,13±0,005	0,13±0,005	0,13±0,004
Em/Am лж, см/с	0,97±0,09	0,78±0,04	0,81±0,03	0,81±0,03
Елж/Емлж ,см/с	6,39±0,49	7,14±0,36	6,42±0,25	6,11±0,21

Достоверность различия с группой контроля

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Наиболее специфичные параметры с точки зрения современных рекомендаций: Em лж и соотношение Елж/Емлж достоверно не изменялись. Несмотря на гипертрофию ЛЖ, выявленную у каждого пациента основной группы, признаки диастолической дисфункции, оцененные в соответствии с современными рекомендациями [132] наблюдались не у всех: увеличение диаметра левого предсердия более 42 мм выявлено у 18 (43%) из них, скорость смещение латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения Емлж менее 10см/с - у 16 (37%), соотношение скоростей трансмитрального потока и движения кольца митрального клапана $E/Em > 14$ выявлено только у одного пациента, хотя у 15 (35%) пациентов это соотношение было больше 8, то есть выше нормы. Достоверные отличия в основной группе на старте лечения выявлены в увеличении пика «Е» и уменьшении отношения E/A. В целом, параметры таблицы 7

свидетельствуют об отсутствии выраженной диастолической дисфункции ЛЖ у обследованных основной группы с преобладанием 1 степени субклинических диастолических нарушений.

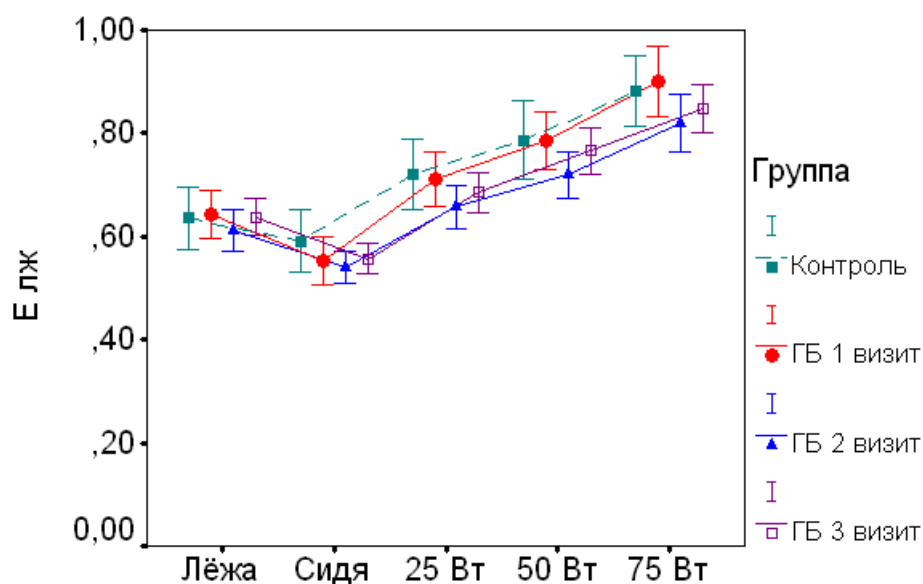


Рис.13. Пиковая скорость трансмитрального потока быстрого наполнения в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки

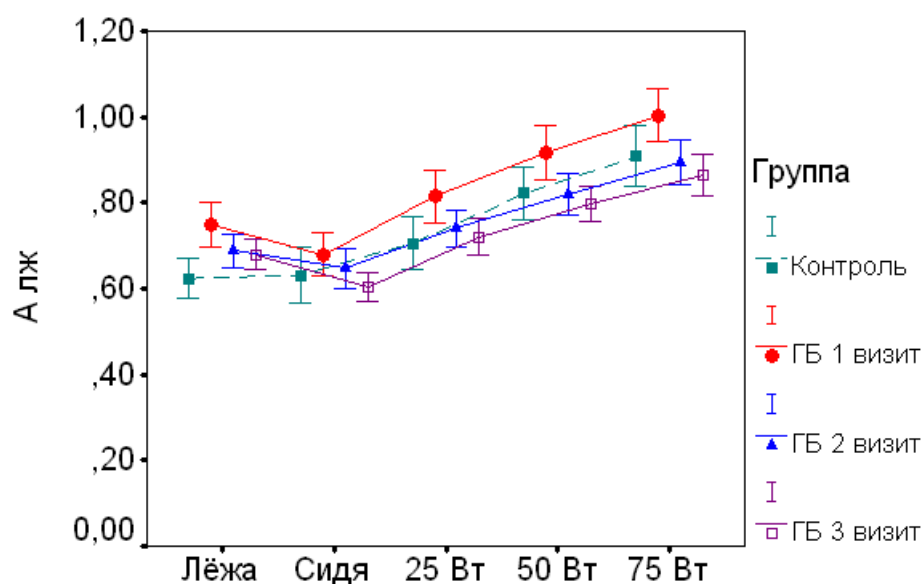


Рис. 14. Пиковая скорость трансмитрального потока предсердного наполнения в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки.

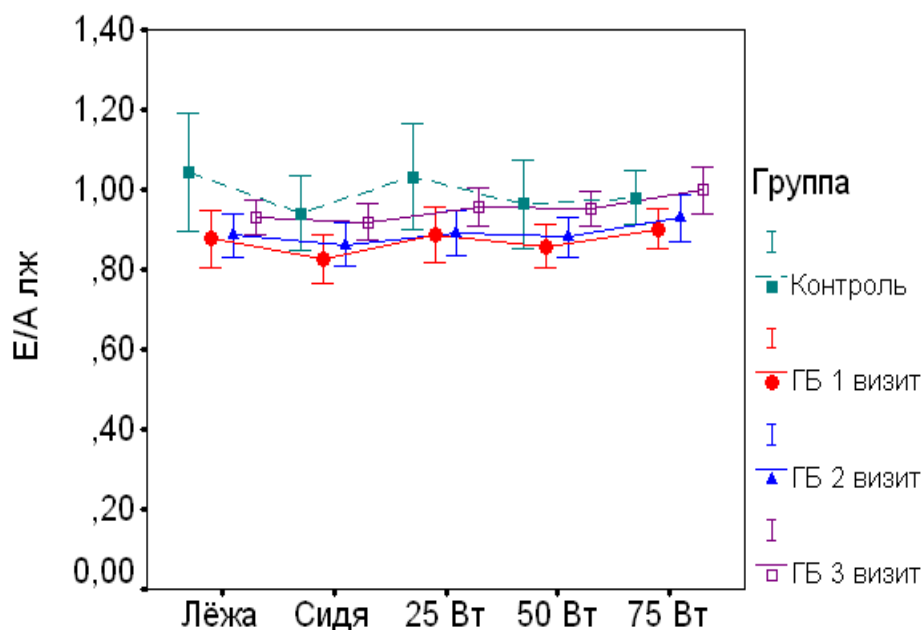


Рис. 15. Отношение пиковых скоростей быстрого наполнения и систолы левого предсердия в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки.

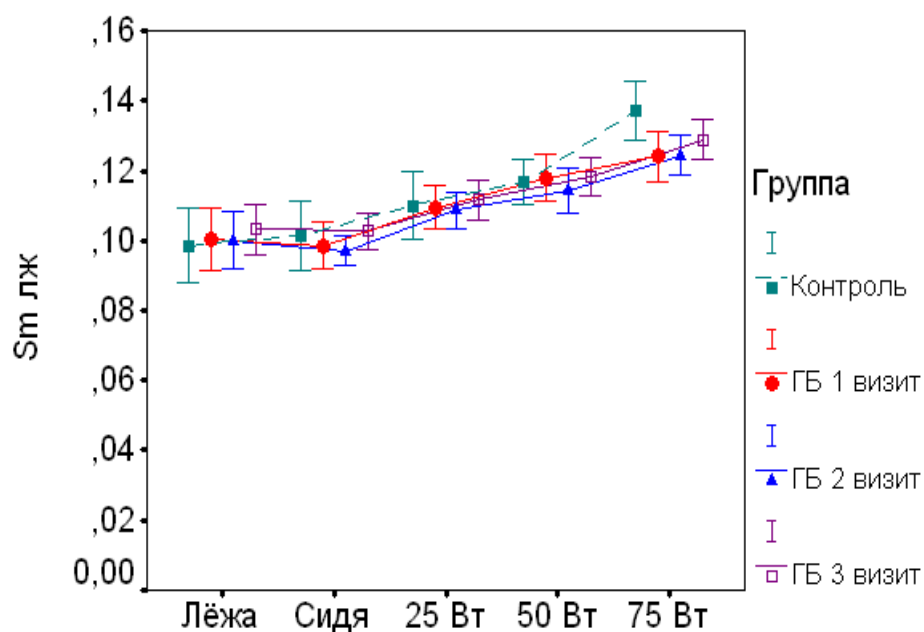


Рис. 16. Пиковая систолическая скорость смещения латеральной части ФКМК в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки

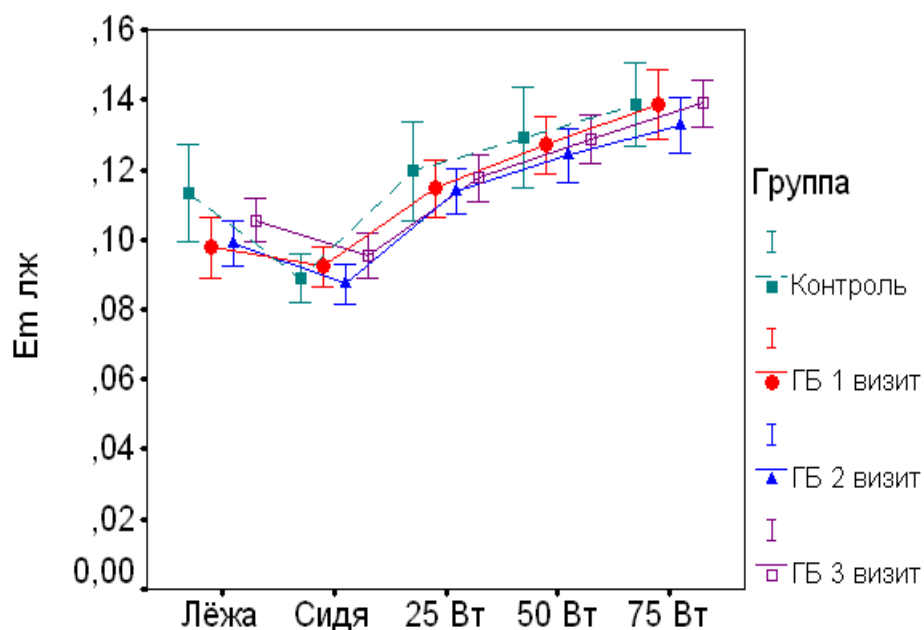


Рис. 17. Пиковая скорость смещения латеральной части ФКМК в фазу быстрого наполнения в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки

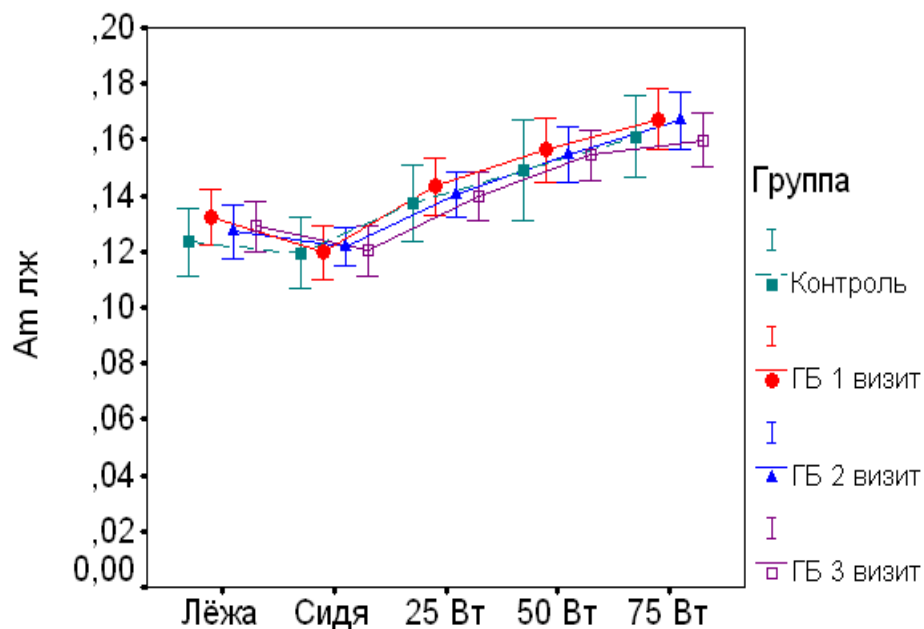


Рис. 18. Пиковая скорость смещения латеральной части ФКМК в фазу систолы предсердий в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки

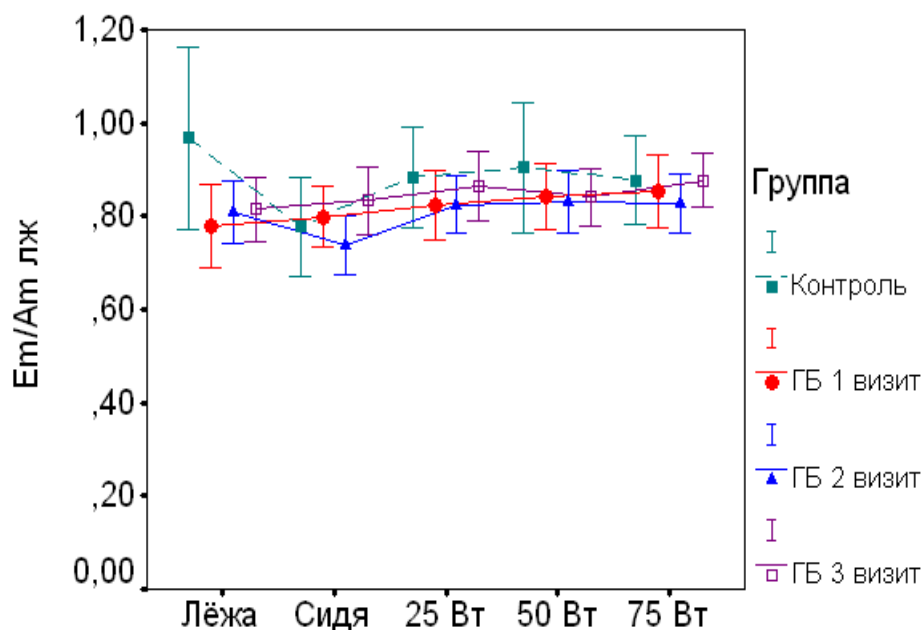


Рис. 19. Отношение пиковых скоростей смещения латеральной части ФКМК фаз быстрого наполнения и предсердного сокращения в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки.

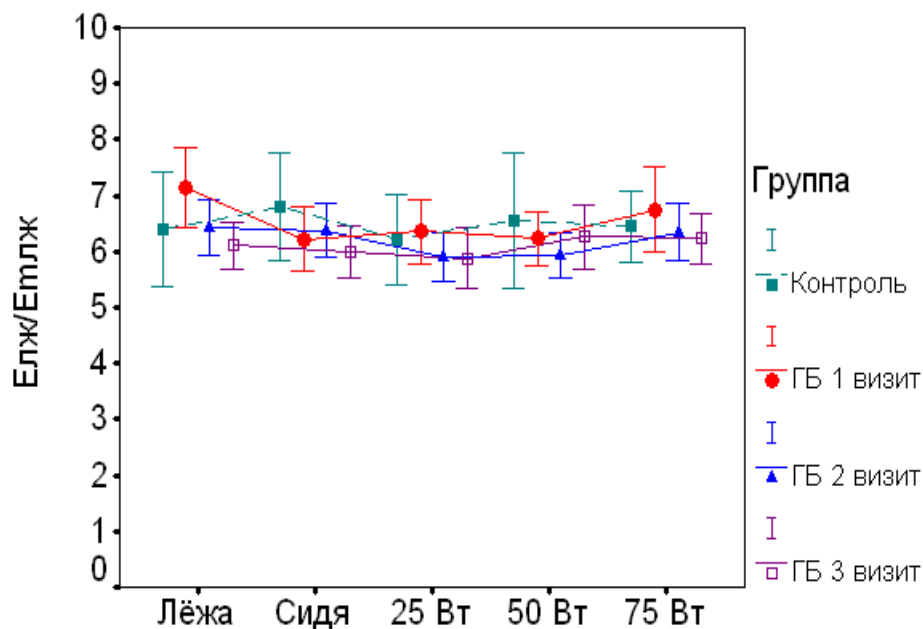


Рис. 20. Отношение пиковой скорости трансмитрального потока фазы быстрого наполнения к скорости смещения латеральной части ФКМК в ту же фазу диастолы в обследованных группах в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки.

Также мы определяли доплеровские параметры правого желудочка (таблица 8) у ограниченного контингента в обеих группах (у 12 пациентов основной и у 10 пациентов контрольной группы) в связи со сложностью визуализации в положении сидя и во время физической нагрузки. Как следует из таблицы, пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана (ТК) в основной группе была выше, чем в контрольной, только в положении сидя на старте исследования (визит 1). Скорость кольца трикуспидального клапана в фазу систолы предсердий также была выше у гипертензивных пациентов в положении сидя и достоверно не уменьшалась у них при переходе из положения лежа в положение сидя. Интересно отметить снижение этой скорости только в контроле при переходе в положение сидя, с противоположной тенденцией в гипертензивной группе. Также, на визите 1 была увеличена скорость волны «А» - позднего транстрикуспидального потока у гипертоников. Таким образом, при гипертензии существуют условия для создания повышенного конечного давления заполнения правого желудочка, что и стимулирует его к более активному сокращению, отражая увеличение волны Smпж. Причиной также может быть увеличение внутригрудного объема крови вследствие высокого венозного возврата.

Параметр сосудистой жесткости в основной группе был существенно выше контрольной группы и несмотря на значительный гипотензивный эффект не претерпел достоверных динамических изменений (таблица 6), обнаруживая положительную тенденцию. Как показано в ряде работ, изменения структуры стенки аорты требует значительного времени, обратное развитие неочевидно в течение двух месяцев настоящего наблюдения. Интерпретацию ИЖ затрудняет еще и его зависимость от величины артериального давления, т.е. при снижении АД его величина уменьшается.

Таблица 8. Допплеровские параметры скорости латеральной части
фиброзного кольца трикуспидального клапана и потока
в обследованных группах.

Параметр	Контрольная группа	1 визит	2 визит	3 визит
Sm пж, м/с лежа	0,14±0,00	0,16±0,01	0,14±0,00	0,15±0,01
Sm пж, м/с сидя	0,11±0,01*	0,18±0,01^	0,16±0,01	0,2±0,06
Em пж, м/с лежа	0,12±0,01	0,13±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01
Em пж, м/с сидя	0,10±0,01	0,12±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
Am пж, м/с лежа	0,16±0,01	0,17±0,01	0,16±0,00	0,16±0,01
Am пж, м/с сидя	0,13±0,00*	0,16±0,01^	0,15±0,01	0,13±0,04
Е пж, м/с лежа	0,49±0,02	0,49±0,01	0,49±0,02	0,52±0,03
Е пж, м/с сидя	0,47±0,01	0,45±0,03	0,40±0,04	0,48±0,05
А пж, м/с лежа	0,44±0,02	0,49±0,02	0,45±0,02	0,50±0,03
А пж, м/с сидя	0,42±0,01	0,55±0,04^	0,48±0,03	0,47±0,04
Е/А пж лежа	1,15±0,04	1,03±0,04	1,12±0,05	1,07±0,04
Е/А пж сидя	1,11±0,01	0,83±0,07	0,83±0,07	0,75±0,03

Достоверность различия с группой контроля: ^ $p < 0,05$;

между аналогичным параметром измеренным в положении лежа в той же группе * $p < 0,05$.

Показатель функции эндотелия периферических артерий, значительно сниженный исходно в основной группе, в ходе наблюдения полностью нормализовался. Эти данные вполне согласуются с возможностью периндоприла улучшать функцию сосудистого эндотелия и отчасти способны объяснить снижение артериального давления, как в покое, так и при физических нагрузках. Учитывая многочисленные данные о связи свойств сосудистого эндотелия периферических артерий со свойствами эндотелия артерий мозга и сердца, этот эффект является основой кардио - и церебропротекции [9].

Анализ динамики доплеровских показателей в основной группе (таблица 7) выявил достоверное уменьшение скорости трансмитрального потока в систолу левого предсердия (А) у пациентов на 2 и 3 визитах ($p < 0,01$) по сравнению с исходными параметрами. Этот же параметр был единственным, обнаружившим достоверные отличия на 1 визите от контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует об определенном улучшении диастолического расслабления ЛЖ, уменьшении предсердного вклада. Все же, наиболее значимые параметры, например Em и E/Em никакой динамики не имели. Поэтому совершенно обоснованным может быть вывод о низкой чувствительности общепринятых доплеровских параметров в оценке внутрисердечной гемодинамики в ответ на лечение гипотензивными средствами в течение раннего периода - нескольких месяцев, при отсутствии достоверного уменьшения ММЛЖ.

3.3. Индекс производительности миокарда левого желудочка, как независимый параметр его ремоделирования у мужчин с гипертонической болезнью

Большой объем данных, накопленных за довольно продолжительный период времени изучения дисфункции миокарда методом ЭхоКГ привел к поиску новых параметров, претендующих на интегральную оценку свойств миокарда ЛЖ. К таким относится параметр ИПМлж, представляющий собой

отношение суммарных периодов изоволюмического сокращения и расслабления к длительности фазы изгнания ЛЖ. В литературе подтверждено значение этого индекса в оценке диастолических свойств у пациентов с АГ [134], подтверждена его связь с ИММЛЖ. Нами также подтверждено его значительное увеличение в состоянии покоя у гипертензивных пациентов.

Таблица 9. Параметры индекса производительности миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью исходно (1 визит), после лечения периндоприлом (визит 2) и комбинированной терапией периндопилом и ивабрадином (визит 3)

Параметры ИПМ	Контрольная группа	Основная группа		
		1 визит	2 визит	3 визит
ИПМ лежа	0,34±0,01	0,57±0,02**	0,47±0,02**	0,41±0,02
ИПМ сидя	0,55±0,02	0,71±0,02**	0,62±0,02	0,56±0,02
ИПМ 25Вт	0,69±0,03	0,75±0,03	0,62±0,02	0,53±0,02**
ИПМ 75Вт	0,87±0,04	0,92±0,04	0,75±0,03	0,64±0,02
ΔИПМ 25Вт, %	100,91±11,16	35,24±5,68**	35,39±6,19**	33,28±5,23**
ΔИПМ 75Вт, %	154,85±13,30	64,12±6,13**	63,24±6,79**	62,39±6,34**

Достоверность различия с группой контроля

**p<0,001

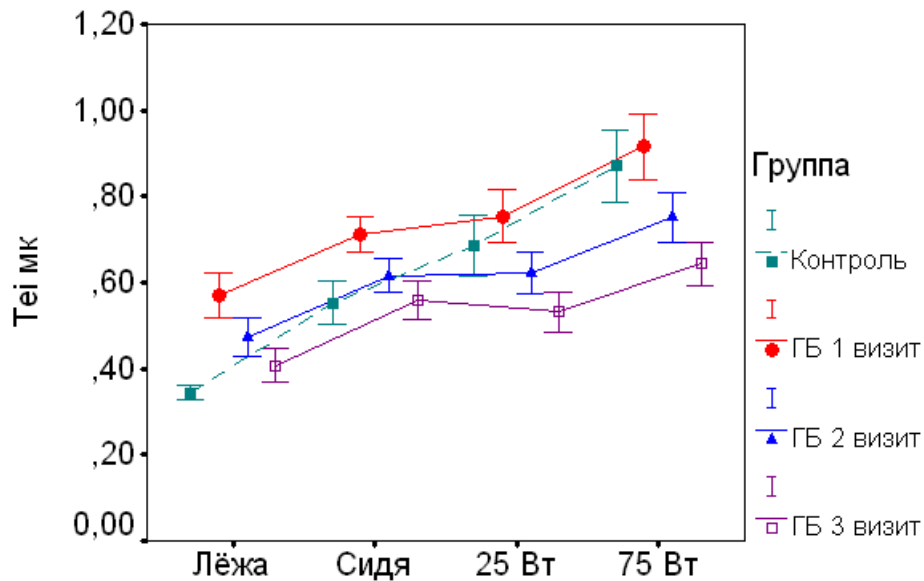


Рис. 21. Индекс производительности миокарда левого желудочка в зависимости от положения тела и мощности физической нагрузки в обследованных группах

Несомненно, новизной нашей работы было исследование этого параметра сидя, лежа и при выполнении ФН. Нами показано, что совершение ФН и изменение положения тела способны значительно влиять в сторону его увеличения как у здоровых, так и у пациентов с гипертонивным сердцем (таблица 9). Это значит, что при учащении работы сердца происходит увеличение суммарных фаз напряжения и расслабления относительно продолжительности изгнания крови из левого желудочка. Очень важно и то, что здоровое сердце имеет значительный резерв и в покое этот параметр составляет всего 0,34, а при нагрузке возрастает в 2,5 раза достигая 0,87 от длительности изгнания. Следует обратить внимание на то, что резерв прироста этого показателя у пациентов с ГБ снижен исходно, находясь на удивительно стабильном уровне 35-33% при нагрузке 25 Вт и 64-63% при выполнении нагрузки 75 Вт, против увеличения на 100% и 150%, соответственно, в группе контроля. Этот феномен выявлен нами впервые и требует объяснения. С нашей точки зрения, данный параметр характеризует собственные свойства миокарда левого желудочка, преимущественно его

способность к расслаблению, не отрицая вклада недостаточного прироста сократимости вследствие увеличения темпа сердечных сокращений. На ранних стадиях гипертензивного сердца нарушения релаксации и жесткости миокарда вряд ли способны привести к значительному увеличению диастолического давления в полости левого желудочка, но при выполнении ФН, ускорении ЧСС эти изменения становятся выраженными.

Параметры ИПМ в зависимости от ЧСС (оба параметра определялись в положении лежа) в группе контроля и пациентов с ГБ на этапах лечения представлены на рисунке 22. Хорошо заметно пропорциональное увеличение ИПМ у пациентов, особенно на первом и втором визитах. Группе контроля такая зависимость не свойственна. Диапазон колебаний ЧСС у здоровых существенно ниже: от 53 до 68 в мин. Только пациенты на 3 этапе (подключение ивабрадина) имеют похожую ЧСС. Этот график свидетельствует о явной зависимости параметра ИПМ от ЧСС у гипертоников, что затрудняет его интерпретацию и усложняет клиническое использование.

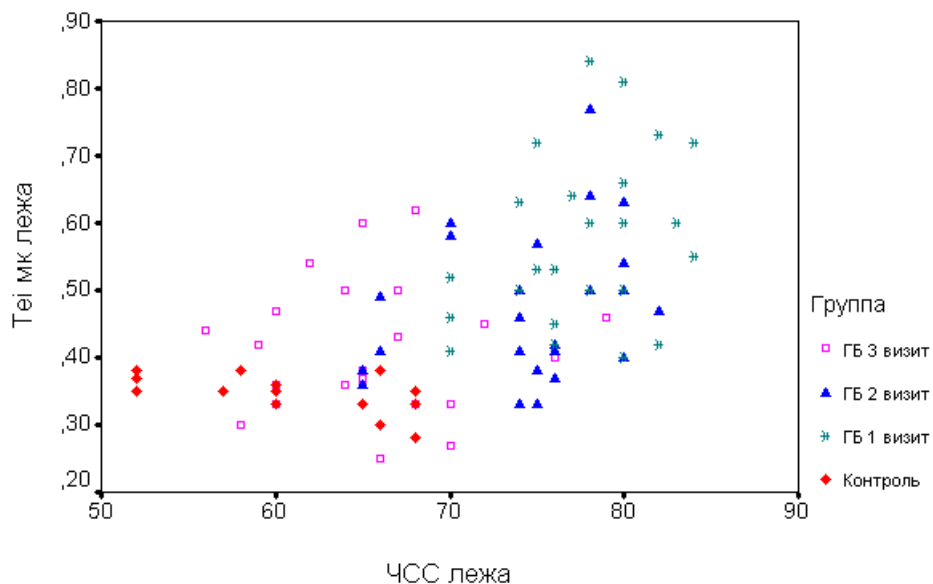


Рис. 22. Распределение ИПМлж в зависимости от темпа ЧСС в обследованных группах в положении лежа.

Ниже приведена зависимость прироста ИПМ от степени увеличения ЧСС при нагрузке 75 Вт. в обследованных группах (Рисунок 23). Из этого рисунка видим, что корреляция очевидна только в группе контроля. Можно было предположить, что у здоровых удельная часть периодов напряжения и расслабления (измеренная в процентах от периода изгнания) низкая, поэтому существует большой резерв их увеличения при ФН. Исходно в группе больных этот параметр существенно выше, что отчасти объясняется более высоким АД и ЧСС. Но последовательно на этапах лечения, сначала снижая АД, затем урезая ЧСС мы наблюдаем снижение ИПМ до величин, мало отличающихся от нормы. Однако и в этих условиях у больных прирост ИПМ гораздо ниже, чем у здоровых.

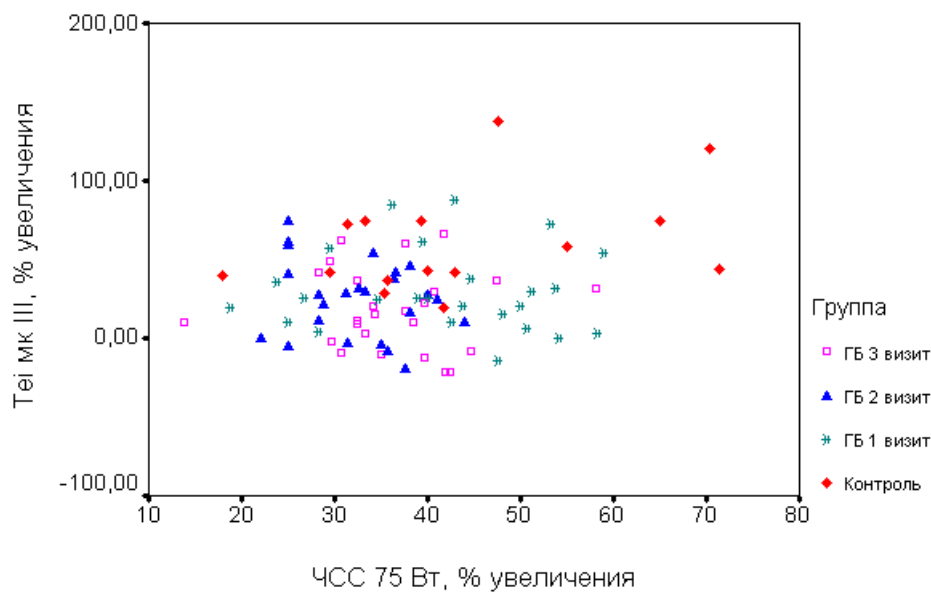


Рис. 23. Зависимость степени прироста ИПМлж от увеличения темпа ЧСС при уровне мощности физической нагрузки – 75 Вт в обследованных группах отражает собственные динамические свойства миокарда левого желудочка.

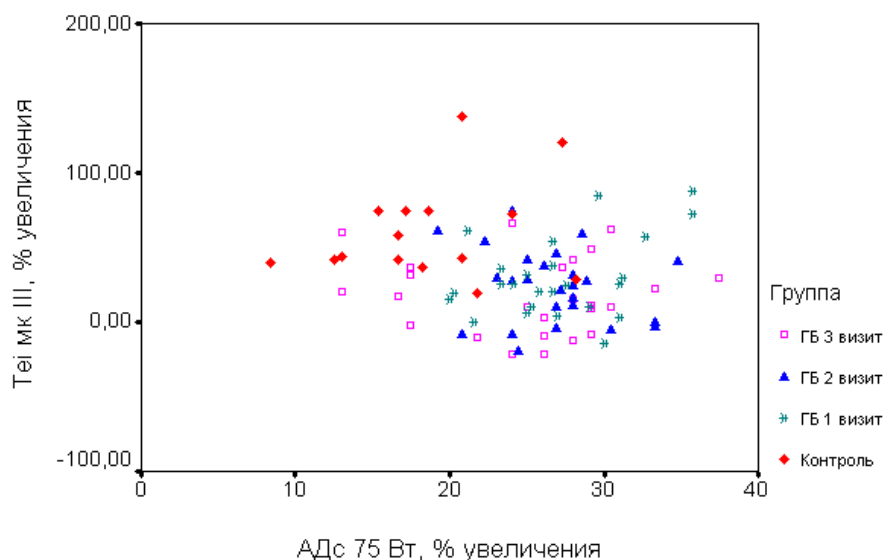


Рис. 24. Зависимость степени прироста ИПМлж от прироста систолического АД при уровне мощности физической нагрузки – 75 Вт в обследованных группах.

Представляет также интерес сопоставление прироста ИПМ от степени увеличения систолического давления на нагрузке 75 Вт. (рисунок 24). Здесь мы видим, что ни в одной из групп такой зависимости не прослеживается, что подтверждается данными таблицы 10. В ней представлены параметры парной корреляции с САД и ДАД, и с ЧСС с одной стороны, с традиционным ИПМ, измеренным в положении лежа, а также сидя и при выполнении нагрузки в 25 и 75 Вт и предложенного нами резерва (Δ ИПМ) в группе пациентов с гипертонической болезнью. Следует отметить независимость предложенного нами параметра Δ ИПМ от артериального давления и темпа сердечных сокращений.

Таблица 10. Корреляции индекса производительности миокарда левого желудочка с ЧСС и артериальным давлением

Параметр	Δ ИПМ,25 Вт,% (r)	Δ ИПМ,75 Вт,% (r)	ИПМ, лежа (r)	ИПМ, сидя (r)	ИПМ, 25Вт (r)	ИПМ, 75Вт (r)
ЧСС лежа, уд в мин	-	-	0,57	0,32	0,24	0,28
ЧСС сидя	-	-	0,5	0,31	0,26	0,27
ЧСС 25Вт	-	-	0,5	0,31	-	-
ЧСС 50Вт	-	-	0,56	0,36	0,30	0,29
ЧСС 75Вт	-	-	0,6	0,40	0,37	0,39
АДс лежа	-	-	0,52	0,41	0,32	0,31
АДс сидя	-	-	0,52	0,39	0,34	0,33
АДс25Вт	-	-	0,57	0,47	0,33	0,36
АДс 50Вт	-	-	0,61	0,49	0,33	0,35
АДс 75Вт	-	-	0,60	0,45	0,30	0,27
АДд лежа	-	-	0,46	0,33	0,33	0,33
АД д сидя	-	-	0,50	0,41	0,34	0,35
АДд 25 Вт	-	-	0,60	0,46	0,34	0,32
АД 50Вт	-	-	0,53	0,41	0,30	0,25
АД 75Вт	-	-	0,52	0,45	0,37	0,39

Примечание: достоверность всех корреляций : $p < 0,01$; - корреляция отсутствует

В таблице 11 указаны коэффициенты парной корреляции тех же индексов с наиболее значимыми эхокардиографическими параметрами в общей когорте обследованных. Резерв прироста ИПМ в ходе нагрузки 25 и 75 Вт имел значимые корреляции с основными ЭхоКГ параметрами, также как и ИПМ в положении лежа и сидя, с учетом того, что направленность взаимосвязей была противоположна. Следовательно, сниженный прирост ИПМ соответствует увеличенной массе миокарда, и ей же соответствует увеличение ИПМ в покое. Интересно, что только Δ ИПМ коррелировал с особенно значимым параметром диастолической дисфункции: Елж/Емлж [112], что несомненно подтверждает его клиническую ценность.

Таблица 11. Корреляции индексов производительности миокарда левого желудочка с эхокардиографическими параметрами.

Параметр	Δ ИПМ, 25Вт,% (r)	Δ ИПМ, 75Вт,% (r)	ИПМ лежа (r)	ИПМ Сидя (r)	ИПМ, 25Вт (r)	ИПМ, 75Вт (r)
ТМЖПд	-0,37	-0,42	0,28	-	-	-
ТЗСлж	-0,27	-0,29	0,22	-	-	-
ИММЛЖ	-0,4	-0,38	0,46	0,30	-	-
ИГ	-0,30	-0,31	-	-	-	-
ЛП	-0,31	-0,33	0,35	-	-	-
ПЖО	-	-0,28	-	-	-	-
Елж лежа	0,29	0,26	-0,30	-0,26	-	-
Е/Алж сидя	0,21	-	-0,26	-0,21	-	-
Е/А лж, 25Вт	-	-	-0,32	-0,27	-	-
Е/А лж, 50Вт	-	-	-0,21	-0,28	-	-
Е/А лж, 75Вт	0,29	0,26	-0,31	-0,34	-	-
Елж/Емлж	0,25	0,35	-	-	-	-
Ем/Ам лежа	0,22	-	-	-	-	-

Примечание: достоверность всех корреляций: $p < 0,03$;

- корреляция отсутствует

3.4. Взаимосвязь качества жизни пациентов с гипертонической болезнью с параметрами диастолы

Показатели качества жизни в настоящее время относятся к числу наиболее важных в медицинской науке и практике развитых систем здравоохранения.

С помощью Миннесотского опросника проводили оценку качества жизни пациентов основной группы и группы контроля. При этом оценивали не только динамику качества жизни в целом, но и его компонентов - физического, социально-экономического и психоэмоционального.

Шкалы группировали в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»: таблица 12.

Таблица 12. Параметры качества жизни в обследованных группах.

Параметры	Группа контроля M $\pm$ m	Основная группа M $\pm$ m
Физический компонент здоровья		
Физическое функционирование (PF)	100	87,00 $\pm$ 0,90**
Роль в функционировании (RF)	100	71,11 $\pm$ 2,75**
Интенсивность боли (P)	98,47 $\pm$ 1,05	80,89 $\pm$ 2,94*
Общее здоровье (GH)	58,57 $\pm$ 0,89	40,22 $\pm$ 0,86*
Психологический компонент здоровья		
Психическое здоровье (MH)	62,47 $\pm$ 1,44	59,38 $\pm$ 0,82
Жизненная активность (VT)	61,76 $\pm$ 1,35	53,22 $\pm$ 0,96*
Социальное функционирование(SF)	93,45 $\pm$ 1,39	70,54 $\pm$ 1,55*
Эмоциональное состояние (RE)	100	69,63 $\pm$ 3,79**

Достоверность различия с группой контроля: *p<0,01, **p<0,001

Как следует из таблицы 12 пациенты основной группы имели значительное снижение КЖ по всем параметрам, исключая психологическое здоровье.

Интересными представляются взаимосвязи параметров качества жизни у гипертензивных пациентов с параметрами ИПМ. Следует напомнить, что в массе своей наши пациенты имели незначительную выраженность диастолической дисфункции без признаков ХСН (таблица 13). Действительно, традиционный ИПМ и его резерв (Δ ИПМ) имеют сопоставимую силу взаимосвязей с изученными параметрами. Это поднимает вопрос о том, что мы можем улучшить качество жизни пациентов подобного

профиля, влияя на функциональные свойства миокарда. Причем, с учётом того, что индекс ИПМ отражает как систолическую, так и диастолическую дисфункцию, наше воздействие должно быть глобальным. Примером такой направленности является гемодинамическая разгрузка миокарда с помощью гипотензивных препаратов, снижающих постнагрузку левого желудочка и пульсурежающих, нормализующих длительность диастолы.

Таблица 13. Корреляции индекса производительности миокарда левого желудочка с параметрами качества жизни в группе пациентов с гипертонической болезнью

Параметр	Δ ИПМ, 25вт,% (r)	Δ ИПМ, 75вт,% (r)	ИПМ, лежа (r)	ИПМ, Сидя (r)	ИПМ, 25вт (r)	ИПМ, 75вт (r)
Физич.функ. (PF)	0,62	0,68	-0,77	-0,54	-	-
Ролевое функ. (RF)	0,4	0,58	-0,54	-0,45	-	-
Боль (P)	0,39	0,45	-0,54	-0,37	-	-
Общее здоровье(GH)	0,63	0,72	-0,7	-0,45	-	-
Жизнеспособность(VT)	0,38	0,45	-0,49	-0,32	-	-
Соц функ. (SF)	0,54	0,62	-0,8	-0,58	-	-
Эмоциональн функ(RE)	0,52	0,58	-0,6	-0,42	-	-

Примечание: достоверность всех корреляций: $p < 0,01$; - корреляция отсутствует

Согласно современным представлениям, качество жизни является важной самостоятельной целью терапевтического воздействия при хронических заболеваниях. Наше исследование лишь устанавливает связь ИПМ с качеством жизни, что представляет научную новизну. Она может быть как прямой, так и косвенной. Мы также исследовали корреляционные взаимосвязи классических параметров трансмитрального кровотока, скоростных параметров движения кольца митрального клапана (в покое, сидя, на всех ступенях выполненной физической нагрузки) с параметрами качества жизни, однако каких либо значимых коррелятивных

взаимоотношений нами не было выявлено. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка при гипертонической болезни сопровождается определенным снижением качества жизни, даже на фоне умеренных диастолических расстройств и без четких клинических признаков ХСН. В этой ситуации, предложенный нами показатель резерва ИПМ, являясь интегративным, обладает большой чувствительностью, независимостью от артериального давления и темпа сердечных сокращений, что обуславливает его высокую клиническую ценность и позволяет расценивать в качестве перспективного для динамического наблюдения и прогноза. В контрольной группе каких-либо коррелятивных связей ЭхоКГ параметров с качеством жизни нами не выявлено.

3.5. Предикторы неблагоприятных изменений диастолической функции левого желудочка при проведении теста с дозированной физической нагрузкой

С клинической точки зрения представляется актуальным прогнозировать неблагоприятные изменения митрального кровотока в ответ на физическую нагрузку по показателям в состоянии покоя. Неблагоприятным считали одновременное изменение двух показателей в нагрузочной пробе по сравнению с положением сидя:

- снижение скорости смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения (E_m) и
- увеличение соотношения скоростей трансмитрального потока и движения кольца митрального клапана E/E_m .

Для прогнозирования этого паттерна применяли следующие подходы.

1. Вначале были даны описательные характеристики ряда потенциально информативных антропометрических и гемодинамических факторов, а также проведено их статистическое сравнение в группах с благоприятной и неблагоприятной реакцией на пробу. Затем оценивалась сила влияния этих факторов на риск возникновения неблагоприятной

реакции. Для этого применяли одномерную логистическую регрессию, в которой оценивалось воздействие каждого регрессора (т.е. фактора риска, или предиктора) на риск развития неблагоприятного сочетания гемодинамических сдвигов. Каждый предиктор рассматривался независимо от всех остальных. Результаты моделирования представлены в виде отношения шансов по каждому из признаков, численно равным экспонентам регрессионных коэффициентов: e^b , или $\exp(b)$. Положительным значениям регрессионных коэффициентов соответствуют отношения шансов большие единицы (в этом случае с ростом данного признака риск неблагоприятной реакции на нагрузочную пробу возрастает), и наоборот — отрицательным коэффициентам соответствуют отношения шансов меньшие единицы. Для построения модели включали всех обследованных на всех сроках наблюдения. Задачу прогнозирования решали по отдельности для различных нагрузок: 25, 50 и 75 Вт.

2. На втором этапе выполнено построение многомерных прогностических моделей, когда изучалось одновременное действие различных факторов на исход. Применялась множественная логистическая регрессия с пошаговым включением или исключением предикторов. Качество прогнозирования оценивали по критерию χ^2 для модели в целом и статистической значимости отдельных предикторов. Точность классификации оценивали по чувствительности и специфичности и с помощью характеристических, или ROC-кривых. ROC-кривая, с одной стороны, позволяет получить наглядное представление о качестве классификации и количественно его оценить по показателю площади под графиком (AUC - area under curve), а с другой стороны, позволяет выбрать оптимальную точку пороговой вероятности для принятия решения, к какой группе относить пациента.

Для клинически наиболее важного случая - для прогнозирования неблагоприятной реакции в нагрузочной пробе на 75 Вт применяли также и другой подход к классификации - дискриминантный анализ. Предсказание

результатов нагрузочных проб выполняли по линейным классификационным функциям Фишера. Точность прогноза оценивали по чувствительности и специфичности.

Применение различных математических техник позволило выявить наиболее устойчивые факторы риска.

Таблица 14. Характеристика модели множественной логистической регрессии для прогнозирования неблагоприятного паттерна уменьшения E_m и повышения E/E_m в ходе нагрузочной пробы на 25 Вт по показателям в состоянии покоя

Переменные в модели	b	ОШ (95% ДИ)	p
ЧСС лежа	0,07	1,07 (1,00–1,16)	0,063
E_m сидя (шаг 0,01)	36,54	1,44 (1,13–1,84)	0,004
Константа	-10,57	–	0,001

Статистическая значимость модели в целом: хи-квадрат = 12,3, $p=0,002$. Чувствительность - 68%, специфичность 58% при точке разделения 0,1. ROC - кривая по полученной модели представлена на рис 25. Площадь под графиком - $AUC=0,69$, $p=0,006$. Из данной модели видно, что основными факторами риска, предсказывающими неблагоприятную реакцию в пробе в виде увеличения E_m и одновременного снижения E/E_m , являются высокая ЧСС в положении лежа и E_m в состоянии сидя.

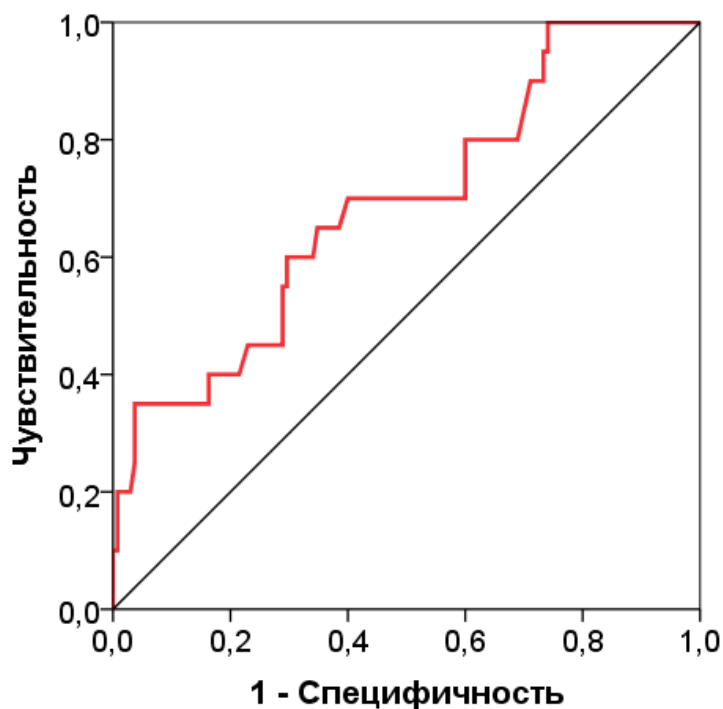


Рис. 25. Характеристическая кривая (ROC-кривая) для модели логистической регрессии по прогнозированию неблагоприятных изменений при нагрузке 25 Вт.

Таблица 15. Характеристика модели множественной логистической регрессии для прогнозирования неблагоприятного паттерна уменьшения E_m и повышения E/E_m в ходе нагрузочной пробы на 50 Вт по показателям в состоянии покоя

Переменные в модели	b	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,19	1,21 (1,00–1,46)	0,046
E_m ЛЖ сидя	39,28	1,48 (1,08–2,03)	0,015
Константа	-17,41	–	0,006

Статистическая значимость модели в целом: хи-квадрат = 9,9, $p = 0,010$. Чувствительность - 67%, специфичность - 73%. ROC-кривая по полученной модели представлена на рисунке 26. Площадь под графиком - $AUC=0,72 \pm 0,62$, $p=0,006$.

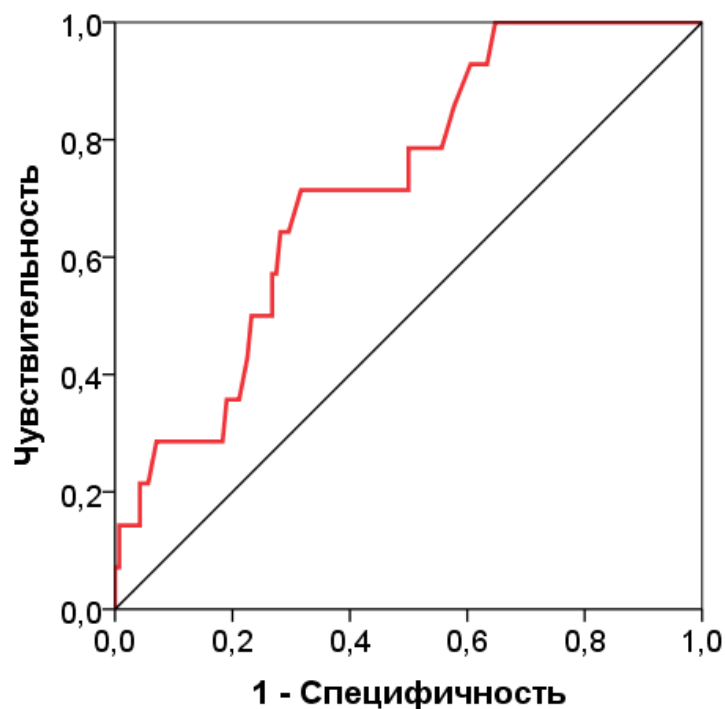


Рис. 26. Характеристическая кривая (ROC-кривая) для модели логистической регрессии по прогнозированию неблагоприятных изменений при нагрузке 50 Вт.

Таблица 16. Характеристика модели множественной логистической регрессии для прогнозирования неблагоприятного паттерна уменьшения E_m и повышения E/E_m в ходе нагрузочной пробы на 75 Вт по показателям в состоянии покоя

Переменные в модели	b	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,21	1,23 (0,99–1,52)	0,061
Адд сидя	0,13	1,13 (1,01–1,27)	0,035
ИММЛЖ	0,03	1,04 (1,00–1,07)	0,031
E_m сидя (шаг 0,01)	66,49	1,94 (1,29–2,94)	0,002
Константа	-37,41	0,00	0,001

Статистическая значимость модели в целом: хи-квадрат = 23,0, $p < 0,001$. Чувствительность - 76%, специфичность 85% при точке отсечения 0,1. ROC-кривая по полученной модели представлена на рис. 27. Площадь под графиком - $AUC = 0,87$, $p = 0,046$.

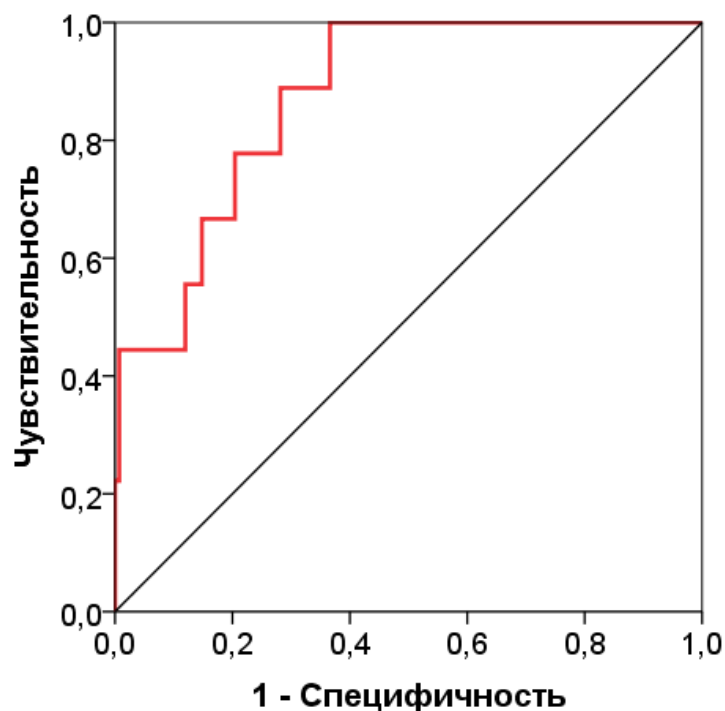


Рис. 27. Характеристическая кривая (ROC-кривая) для модели логистической регрессии по прогнозированию неблагоприятных изменений при нагрузке 75 Вт

Алгоритм классификации:

1. Вычисляют промежуточную величину z

$$z = -37,41 + 0,21 \cdot \text{возраст} + 0,13 \cdot \text{АДд2} + 0,03 \cdot \text{ИММЛЖ} + 66,49 \cdot \text{Ем2},$$

где АДд2 - диастолическое давление в положении сидя;

Ем2 - Ем в положении сидя.

2. Вычисляют вероятность неблагоприятного результата пробы:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z))$$

На следующем этапе для наиболее высокой из изученных нагрузок (75 Вт) был применен ещё один математический метод классификации: модель на основе дискриминантного анализа. Получены следующие стандартизованные коэффициенты канонических дискриминантных функций:

Возраст 0,362

АДд2 0,647

ИММЛЖ	0,504
ЛП	-0,407
Em лж сидя	0,856
Tei мк лежа	-0,305

Из этих коэффициентов видно, что наибольший вклад в дискриминацию внесли такие показатели как Emлж сидя, АДд и ИММЛЖ. Решение задачи прогнозирования исхода нагрузочной пробы удобно проводить по линейным классификационным функциям Фишера (таблица 17).

Таблица 17. Коэффициенты линейной классификационной функции Фишера для прогнозирования неблагоприятного результата нагрузочной пробы дискриминантным анализом

	Коэффициенты для группы «благоприятные изменения в пробе на 75 Вт», b_{i1}	Коэффициенты для группы «неблагоприятные изменения в пробе 75Вт: Em уменьшается и E/Em возрастает», b_{i2}
Возраст	3,630	3,826
АДд2	1,941	2,130
ИММЛЖ	-0,012	0,030
ЛП	7,756	5,662
Em лж сидя	444,251	544,061
Tei мк лежа	-60,502	-65,924
(Constant)	-206,664	-239,259

Чувствительность метода составила 71%, специфичность - 88%.

Алгоритм классификации:

1. Вычисляют линейные классификационные функции Фишера (D_k) для каждого результата нагрузочной пробы с (благоприятные изменения в пробе, либо неблагоприятные) как линейную комбинацию коэффициентов и значений признака:

$$D_k = \sum_{i=0}^n b_{ik} X_i .$$

где X_i - значение признака, по которому ведут классификацию,

k - диагностируемый класс (результат пробы).

b_{ik} - коэффициент линейной классификационной функции Фишера для данного класса (результата пробы)

n - число признаков, по которым ведут классификацию.

2. Вероятность принадлежности к классу (диагнозу) оценивают по формуле: $P_k = e^{D_k} / \sum_{k=1}^k e^{D_k}$.

Рассмотрим два клинических случая и расчёты результатов нагрузочной пробы по ним (таблица 18, 19).

Таблица 18. Расчёт результатов нагрузочной пробы пациента Н.

Признаки	Значения признаков	Коэффициенты b_{i2}	Коэффициенты b_{i2}	Произведения для D1	Произведения для D2
Возраст	55	3,63	3,83	199,65	210,43
АДд2	90	1,94	2,13	174,69	191,70
ИММЛЖ	110	-0,01	0,03	-1,32	3,30
ЛП	3,8	7,76	5,66	29,47	21,52
Ем лж сидя	0,09	444,25	544,06	39,98	48,97
Теі мк лежа	0,4	-60,50	-65,92	-24,20	-26,37
Константа	1	-206,66	-239,26	-206,66	-239,26
Суммируя произведения				211,61	210,28
Вероятность				79,1%	20,9%

Шаг 1. Находим значения дискриминантной функции Фишера для каждого класса.

$$D1 = 3,63*55+1,94*90-0,01*110+7,76*3,8+444,25*0,09-60,5*0,4-206,66 = 211,61$$

$$D2 = 3,83*55+2,13*90+0,03*110+5,66*3,8+544,6*0,09-65,92*0,4-239,26=210,28$$

Шаг 2. Находим вероятности исходов.

Вероятность исхода 1 (благоприятного)

$$p1 = \exp(211,61) / (\exp(211,61) + \exp(210,28)) = 0,791 = 79,1\% .$$

Таблица 19. Расчёт результатов нагрузочной пробы пациента К.

Признаки	Значения признаков	Коэффициенты b_{i2}	Коэффициенты b_{i2}	Произведения для D1	Произведения для D2
Возраст	57	3,63	3,83	206,91	218,08
АДд2	95	1,94	2,13	184,40	202,35
ИММЛЖ	175	-0,01	0,03	-2,10	5,25
ЛП	4,8	7,76	5,66	37,23	27,18
Ем лж сидя	0,11	444,25	544,06	48,87	59,85
Теi мк лежа	0,6	-60,50	-65,92	-36,30	-39,55
Константа	1	-206,66	-239,26	-206,66	-239,26
Суммируем произведения				232,34	233,89
Вероятность исхода пробы				17,4%	82,6%

Вероятность исхода 2 (неблагоприятного, когда при нагрузке в 75 Вт Ем снижалось и Е/Ем возрастало)

$$p2 = \exp(210,28) / (\exp(211,61) + \exp(210,28)) = 0,791 = 20,9\% .$$

Неблагоприятный паттерн диастолических параметров в ходе нагрузки связан с уменьшением скорости раннего расслабления: E_m и повышением E/E_m , параметром отражающим давление наполнения ЛЖ.

Таблица 20. Основные детерминанты неблагоприятного паттерна диастолического стресс-теста

	Благоприятные изменения в пробе на 75 Вт	Неблагоприятный паттерн изменений в пробе на 75 Вт: E_m уменьшается и E/E_m возрастает	p
E_m лж лежа	$0,103 \pm 0,002$	$0,093 \pm 0,008$	0,260
E_m лж сидя	$0,090 \pm 0,001$	$0,109 \pm 0,011$	0,017
Разность E_m лежа - E_m сидя	$0,013 \pm 0,002$	$-0,016 \pm 0,007$	0,003

Примечание: в таблице приведены средние и их ошибки ($M \pm m$). При сравнении групп использовали критерий t Стьюдента, показатель E_m лж сидя предварительно логарифмировали для стабилизации дисперсий в группах.

Из таблицы 20 следует, что в положении лежа скорости смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения (E_m) в группах с физиологической и патологической реакцией на нагрузочную пробу не различаются: $0,103 \pm 0,002$ и $0,093 \pm 0,008$ м/с ($p=0,260$). Однако при смене положения данные скорости изменились в противоположном направлении. Среди пациентов с последующей физиологической реакцией на нагрузочную пробу при переходе из положения лежа в положение сидя произошло снижение E_m на $0,013 \pm 0,002$ м/с и составило $0,090 \pm 0,001$ м/с. В группе же, ответившей неблагоприятными изменениями гемодинамики в нагрузочной пробе на 75 Вт, при смене

положения тела наблюдалось наоборот повышение E_m на $0,016 \pm 0,007$ м/с и составило $0,109 \pm 0,011$ м/с в положении сидя. Оба показателя, как E_m в положении сидя, так и его изменение при смене положения различаются в группах статистически значимо ($p=0,017$ и $p=0,003$, соответственно). Таким образом, каждый из них может быть использован в разработке модели для прогнозирования неблагоприятной реакции на физическую нагрузку.

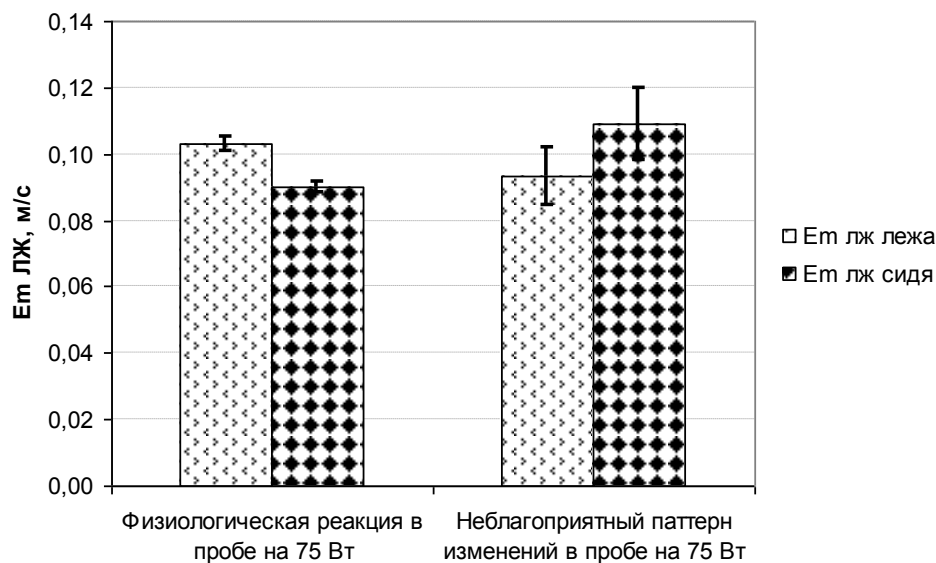


Рис. 28. Характер изменения скорости смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения (E_m) в группах с физиологической и патологической реакцией на нагрузочную пробу при смене положения тела

Чувствительность - 76%, специфичность 85%. ROC-кривая приличная.

Результаты этой части работы позволили разработать программу, которая может быть использована для выделения группы пациентов с неблагоприятными диастолическими изменениями в ходе нагрузочного тестирования, прогнозируя паттерн, при котором в ходе нагрузки уменьшается раннее расслабление и увеличивается давление заполнения ЛЖ. Нами впервые показано, что наибольшее значение имеет отсутствие физиологического уменьшения E_m при переходе из положения лежа в положение сидя.

Таблица 21. Основные параметры модели предсказывающие неблагоприятные изменения диастолического стресс-теста

Переменные в модели	b	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, годы	0,21	1,23 (0,99–1,52)	0,061
АД диастолическое сидя, мм рт ст	0,13	1,13 (1,01–1,27)	0,035
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	0,03	1,04 (1,00–1,07)	0,031
Em сидя (шаг 0,01)	66,49	1,94 (1,29–2,94)	0,002
Константа	-37,41	0,00	0,001

Механизм, ведущий к такому уменьшению в норме, очевидно может объясняться влиянием преднагрузки ЛЖ, меняющейся при изменении положения тела на параметры ранней диастолы, что и отражают оба параметра: Em и E/Em. У здоровых людей в положении лежа увеличивается приток крови к правому, а затем и к левому желудочку (так называемый венозный возврат) и это приводит к увеличению ударного объема. Соответственно, в положении лежа полость нормального ЛЖ должна воспринять больший объем крови, что и обусловлено большей скоростью расслабления, чем в положении сидя. У пациентов с диастолической дисфункцией на фоне ГБ с выявленными нами факторами: возрастом, более значительной ММЛЖ, более высоким диастолическим АД поздний артериальный эластанс существенно повышен и мало изменяется при смене положения тела в пространстве, поэтому его влияние на скорость раннего расслабления в этих условиях не существенно. Но при выполнении ФН происходит его дальнейший рост, что и вызывает уменьшение диастолического резерва, сопровождающееся уменьшением Em и увеличением E/Em. Могут также иметь значение и рефлексогенные влияния,

например, кардиопульмональный рефлекс, направленные на регулирование артериального сосудистого тонуса в ответ на изменение наполнения левых камер сердца.

Программа позволяет определять неблагоприятный паттерн динамики диастолического резерва при помощи метода комплексной доплерографии у пациентов с гипертонической болезнью по результатам клиноортостатического теста. Для этого определяются такие показатели как: возраст пациента, измеряется диастолическое артериальное давление, рассчитывается индекс массы миокарда левого желудочка, а также в режиме тканевой доплерографии оценивается скорость смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения в положении сидя. Результаты измерений заносятся в специальные ячейки. Программа обрабатывает их по формуле на основании логит-регрессионного анализа. Тип ЭВМ: ПК с архитектурой процессора x86/x64. Язык программирования: C# / C Sharp. Операционная система не старше Windows 7 Service Pack 1; установленный пакет Microsoft .NET Framework 4.5 Ответ выдается в виде прогноза, отражающего вероятность наличия диастолической дисфункции.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с гипертонической болезнью являются наиболее многочисленной популяцией в плане прогрессирования типичных для них диастолических расстройств до развития синдрома хронической сердечной недостаточности. Формируясь на фоне увеличения массы миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка способна прогрессировать в течение десятилетий, манифестируя клиническим синдромом ХСН гораздо позже, преимущественно в пожилом возрасте [108]. Субклиническая диастолическая дисфункция является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, являясь патофизиологическим состоянием, которое представляется результатом воздействия множественных факторов риска, действующих фактически на протяжении значительного жизненного периода. С точки зрения популяционного подхода снижение повышенного АД получило огромную доказательную базу. Значение эффективной гипотензивной терапии трудно переоценить, оно выходит за рамки профилактики синдрома ХСН и его прогрессирования, хотя в этом смысле необычайно эффективно. Предпринятый в 2017г пересмотр классификации уровней артериальной гипертензии рядом американских кардиологических и врачебных ассоциаций в сторону снижения классификационных и целевых параметров АД, шаг несомненно прогрессивный. Результаты нашего исследования основаны на кратковременном лечении сначала периндоприлом - одним из распространенных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а затем и комбинированной терапии с добавлением ивабрадина, препарата с доказанным брадикардическим эффектом. В первой части работы нами был продемонстрирован значительный гипотензивный эффект полной суточной дозы препарата – 10мг не только в покое, но и во всем диапазоне использованных ФН, верхний уровень которых не выходил за рамки повседневных для наших пациентов - 75 Вт. Мы не ставили перед собой целью определить толерантность к физической нагрузке, а лишь моделировали ситуацию в которой

физиологичным образом увеличивался темп ЧСС. Поэтому последующие нагрузки на этапах лечения также были фиксированными. Весьма важным представляется уменьшение ЧСС в покое и на ступенях ФН, которым сопровождался гипотензивный эффект периндоприла, возможно в связи уменьшением симпатического тонуса. Этот эффект мало известен во врачебной практике, но является важным для пациентов, имеющих ЧСС выше 75 в мин, что признано независимым фактором риска негативного прогноза. Соответственно, наклон графика прироста ЧСС на втором визите, отражающий величину прироста ЧСС с нагрузкой вполне соответствовал графику в контрольной группе. Снижение двойного произведения - широко известного суррогатного критерия потребления миокардом кислорода под влиянием периндоприла уменьшилось на треть, отражая кумулятивный эффект снижения АД и ЧСС при нагрузке. Дополнительный эффект был получен при подключении ивабрадина в максимальной суточной дозе 15 мг. Следует обратить внимание на дальнейшее падение систолического и диастолического АД, которое мы связываем с ростом гипотензивной эффективности периндоприла, благодаря которому основная группа не отличалась по этим параметрам к концу исследования. Весьма значительным и адекватным следует оценить и брадикардический эффект ивабрадина, который обеспечил отсутствие каких-либо существенных различий по ЧСС в покое и при физическом усилии на 3 визите.

В крупных международных исследованиях ивабрадин был использован при ХСН с низкой фракцией изгнания, а также как антиангинальный препарат у пациентов с хроническими формами ИБС. Его использование при ХСНсФВ ограничено небольшими работами, в ряде которых были получены положительные эффекты. Высказываются также и опасения по его применению у пожилых в связи с распространенностью хронотропной недостаточности, которая типично проявляется при физических нагрузках. В нашем исследовании не ставилась задача оценить изолированный эффект ивабрадина на темп синусового ритма, его

назначение продиктовано необходимостью урежения ЧСС без сопутствующего влияния на электромеханические функции миокарда. Тем не менее, подключение ивабрадина было очень эффективным в нормализации ЧСС, в том числе и при нагрузках, что обеспечило уменьшение двойного произведения в сравнении с 1 визитом.

Следующей задачей нашей работы была оценка параметров, характеризующих структурные изменения ЛЖ и функциональные под влиянием гемодинамической разгрузки. Структурные параметры измерялись исключительно в положении лежа, они соответствовали гипертрофии левого желудочка у всех пациентов основной группы по ИММЛЖ, индексу гипертрофии и демонстрировали дилатацию левого предсердия как возможный признак повышения диастолического давления в левом желудочке. Надо сказать, что ни один из структурных параметров достоверно не изменился в ходе двухмесячной гемодинамической разгрузки, хотя динамика параметров и предполагает положительную тенденцию. Из литературы известно, что обратное развитие ММЛЖ может быть очевидным у гипертензивных пациентов по ЭхоКГ критериям гораздо позже - через 6 - 9 месяцев. Полученные результаты в этой части вполне отвечали задачам исследования по изучению влияния гемодинамической разгрузки на чисто функциональные свойства миокарда ЛЖ.

Функциональные параметры диастолы, измеренные в покое мало отличались от группы контроля, что свидетельствовало об отсутствии диастолической дисфункции у части наших пациентов и о незначительной ее выраженности у остальных. Увеличение диаметра левого предсердия более 42мм выявлено у 18 (43%) из них, скорость смещение латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения E_m лж менее 10см/с - у 16(37%), соотношение скоростей трансмитрального потока и движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу: $E/E_m > 14$ выявлено только у одного пациента, хотя у 15(35%) пациентов это соотношение было больше 8, то есть выше нормы. Статистически значимо

был выше предсердный вклад по амплитуде пика «А» и соотношение E/A , что представляется типичным для субклинической диастолической дисфункции первой степени. Поскольку основной целью нашей работы является оптимизация ранней диагностики диастолической дисфункции, то полученную характеристику пациентов следует оценить как адекватную ей.

Эхокардиография, бурно развиваясь в последнее десятилетие предоставляет новые методики, позволяющие оценивать динамические свойства миокарда: деформацию миокарда в систолу и диастолу, тканевую доплерографию с оценкой общей и региональной подвижности миокарда [132]. Интерпретация параметров диастолы левого желудочка сложна, поскольку каждый из них находится в зависимости от пред- и постнагрузки, темпа сердечных сокращений. Использование индекса производительности левого желудочка как универсального в ситуации, когда способность к сокращению левого желудочка в определенной степени скомпрометирована имеет преимущества [67]. Однако в нашем исследовании говорить о какой-либо систолической дисфункции ЛЖ оснований нет. Тем не менее, в основной группе увеличение ИПМлж у пациентов с ГЛЖ определяется не только увеличением периода расслабления. Интерес представляет работа Boles U [81]. Анализируя ЭКГ эти авторы показали, что хорошо известный интринсикоид - время внутреннего отклонения, измеренное в левом грудном отведении увеличено у пациентов с диастолической дисфункцией пропорционально параметрам ФКМК, определенных методом тканевой доплерографии. Получены обратные корреляции средней силы с E_m , E_m/Am E/A и прямая с E/E_m . Многофакторный анализ также показал, что интринсикоид является независимым предиктором выраженности диастолической дисфункции. С другой стороны, в сердце, как и в любой мышце происходит преобразование электрического импульса в механическое сокращение, а интринсикоид характеризует время прихода волны возбуждения с момента первых признаков деполяризации МЖП до достижения пика зубца “R” в 6 грудном отведении, противоположном МЖП.

Вклад задержанного электрического возбуждения ЛЖ в удлинение периодов его предизгнания у пациентов с нормальной сократительной функцией ЛЖ косвенно подтверждается исследованием [134].

Дополнительные возможности в выявлении скрытой дисфункции миокарда ЛЖ предоставляет определение параметров внутрисердечной гемодинамики при проведении теста с физической нагрузкой.

Целью настоящего исследования было определение клинической значимости нового эхокардиографического параметра индекса производительности миокарда ЛЖ в сопоставлении с традиционными эхокардиографическими параметрами у пациентов с гипертонической болезнью. Также в задачи исследования входило изучение взаимосвязи качества жизни с параметрами, характеризующими диастолическую дисфункцию у пациентов без явных клинических признаков ХСН.

В 1995 г Теi С. был предложен параметр, основанный на отношении длительности фаз сердечного цикла, в течение которых не происходит перемещения крови - фазы изоволюмического сокращения и фазы изоволюмического расслабления к продолжительности фазы изгнания крови в аорту. Данный показатель получил значительное распространение, учитывая его связь с систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка [9; 138]. В последнее время стало ясно, что традиционное определение ФВ не является чувствительным параметром, способным охарактеризовать небольшое ухудшение сократительной способности левого желудочка, которое распространено среди пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса. Использование индекса производительности левого желудочка как универсального в ситуации, когда способность к сокращению левого желудочка в определенной степени скомпрометирована имеет преимущества. Например, при систолической дисфункции снижается скорость нарастания внутрижелудочкового давления, увеличивается период изоволюмического сокращения, к тому же укорачивается период изгнания. Весьма парадоксальным представляются

результаты изучения деформации миокарда ЛЖ в продольном и окружностном направлениях у пациентов с гипертензивным сердцем [96]. Так, у пациентов с ГЛЖ на фоне АГ при нормальной ФВ и степени укорочения диаметра ЛЖ скорость продольной и окружностной деформации миокарда ЛЖ были ниже на 13-15% чем в контроле и увеличивались при ФН. Эти данные подтверждаются уменьшением ускорения движения кольца МК в фазу изоволюмического сокращения у гипертензивных пациентов с ГЛЖ, что не вызывает удивления, поскольку хорошо доказано и увеличение времени электрического возбуждения по ЭКГ данным. В сердце, как и в любой мышце происходит преобразование электрического импульса в механическое сокращение, поэтому замедление возбуждения ведет к менее эффективному сокращению. С другой стороны при ухудшении свойств релаксации увеличивается фаза изоволюмического расслабления, что опять-таки приводит к увеличению этого показателя. В целом данный индекс оценивается как высокочувствительный, способный выявить даже изменения ЛЖ функции при старении [98], а также те, что связаны с метаболическим синдромом как таковым, даже у пациентов без артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда. Действительно, наши пациенты имели избыточный вес и ожирение в сравнении с группой контроля и возможно, метаболический синдром вносил вклад в патогенез диастолических расстройств, как таковой. С этих позиций, ИПМлж оказывается весьма удобным и чувствительным у пациентов с гипертрофированным ЛЖ, хотя существенным его недостатком является зависимость от величины АД и ЧСС.

Клиническую значимость обсуждаемого показателя демонстрирует недавнее объемное проспективное исследование 1915 пациентов с артериальной гипертензией, в котором было впервые установлено независимое прогностическое значение на сердечно-сосудистые осложнения и исходы [67].

Наши результаты подтверждают точку зрения авторов о том, что патологические значения индекса могут быть выявлены у пациентов с

малоизмененными эхокардиографическими параметрами диастолического наполнения. В работе Masugata Н. [100], авторы выявили основные детерминанты индекса Tei в линейном регрессионном анализе. Он прямо был связан с ЧСС, толщиной задней стенки ЛЖ, индексом гипертрофии ЛЖ и обратно – с КДР, E , Em . E/A , Em/Am . Хотя независимых предикторов было всего два- индекс гипертрофии ЛЖ ($b = 0,26$; $p < 0,001$) и скорость трансмитрального потока E ($b = -0,315$, $p < 0,001$). В других работах, как и в нашей, были подтверждены связи ИПМлж с ИММЛЖ, E/Em , что позволяет говорить об этом индексе, как интегральном показателе, отражающем структурные и функциональные свойства миокарда при АГ. Наиболее интересным представляется изменение Tei индекса под влиянием изменения положения тела. В работе Voon W.C. [103], авторы показали, что индекс у здоровых увеличился в положении сидя с 0,42 до 0,54 ($p < 0,001$) и у гипертоников с 0,46 до 0,53 ($p < 0,001$). Надо сказать, что мы выявили те же закономерности, но пошли дальше, проследив изменения этого параметра при дозированной физической нагрузке. Впервые нами показано, что степень прироста ИПМлж существенно меньше у пациентов с ГБ в сравнении с контролем и не имеет зависимости от гемодинамической разгрузки, связанной с нормализацией систолического и диастолического АД и ЧСС. Мы считаем, что использование прироста ИПМлж вместо параметра измеренного в положении лежа имеет существенное преимущество именно в том, что предлагаемый индекс характеризуя собственные свойства миокарда независим от ЧСС и АД. Работ, посвященных динамике Tei индекса в литературе мы не нашли, поэтому наши разработки считаем инновационными.

С учетом приведенных в обзоре литературы многочисленных данных о возрастающей роли диастолических нарушений как маркеров прогноза, связанного не только с развитием ХСН, но и ССЗ в целом, большое значение приобретает оценка их ранних стадий. Наше исследование выявило, что предикторами неблагоприятных изменений в ходе физической нагрузки в

виде роста E/E_m и уменьшения E_m выступает динамика E_m при изменении положения сидя. Действительно, в положении сидя у здоровых людей происходит уменьшение ударного объема на 28% и увеличение ЧСС так, что сердечный выброс уменьшается на 18% при росте общего сосудистого сопротивления. Трансмитральный поток E и скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу E_m также существенно падают, отражая уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ [115]. В нашей работе в группе контроля и у части пациентов с ГБ E_m уменьшается в положении сидя, а у другой части пациентов с ГБ он существенно не изменяется и даже есть некоторое увеличение. Для объяснения этого феномена мы привлекли фундаментальное исследование Firstenberg M.S. [76]. В экспериментах на собаках, подвергнутых катетеризации без вскрытия грудной клетки с помощью баллона, введенного в нижнюю полую вену осуществлялась ее частичная обструкция с целью моделирования венозного возврата. Одновременно регистрировались объемы левого желудочка методом ЭхоКГ и с помощью инфузии добутамина и эсмолола вызывались контрастные изменения постоянной времени скорости расслабления ЛЖ (этот параметр является золотым стандартом раннего расслабления ЛЖ). Авторы показали, что между τ и E_m имеется тесная корреляция $r = -0,7$ ($p < 0,01$). При уменьшении преднагрузки E_m также уменьшалась, однако степень уменьшения была пропорциональна выраженности уменьшения скорости расслабления: при τ менее 50 мс (высокая скорость расслабления ЛЖ) E_m уменьшалась на $2,8 \pm 0,6$ см/с, при τ 50-65 мс на $1,2 \pm 0,2$ см/с и при τ более 65 мс – на $0,5 \pm 0,1$ см/с. Авторы заключили, что E_m находится в зависимости от преднагрузки, однако этот эффект значительно уменьшается на фоне исходно сниженного раннего расслабления миокарда.

Дополнительные данные, полученные при ЭхоКГ правых отделов сердца также могут быть использованы для объяснения различий динамики E_{mLJ} в положении сидя (таблица 8). Нами выявлено существенное увеличение S_{mLJ} в положении сидя у пациентов с АГ в сравнении с группой

контроля и значительный его прирост. Поскольку S_{mpj} отражает сократимость ПЖ, пропорциональную преднагрузке, можно сделать предположение о том, что ее снижение в положении сидя у пациентов с АГ меньше, чем в контроле в связи меньшей податливостью венозной сети относящейся к нижней полой вене. Скорость E_{mpj} имела лишь тенденцию к увеличению у гипертензивных пациентов, но скорость предсердного пика A_{pj} и движение кольца ТК. A_{mpj} были достоверно больше, способствуя увеличению КДРпж и его большей пропульсивной способности. Соответственно, кровь из правого желудочка поступая в легочные вены создает преднагрузку ЛЖ и мы видим, что она снижается гораздо меньше у больных с ГБ в сравнении с контролем. Таким образом, сохранение скорости E_m при переходе в положение сидя может быть объяснено большим тонусом венозной системы в связи с симпатикотонией, а также меньшей чувствительностью к преднагрузке миокарда ЛЖ, обладающего сниженной скоростью расслабления.

Другими детерминантами неблагоприятных изменений в ходе диастолического стресс теста кроме E_{mLJ} был ИММЛЖ. Действительно оба этих параметра негативно характеризуют диастолические свойства ЛЖ. На этом основании мы предлагаем использовать изменение E_m в положении сидя как дополнительный фактор диастолической дисфункции: если он уменьшается - это говорит о ее отсутствии, если не изменяется или даже увеличивается - диастолическая дисфункция имеет место.

Завершая обсуждение, необходимо отметить, что наша работа привлекает внимание к интегральному фазовому параметру левого желудочка у пациентов с ГЛЖ, который коррелирует как с самой ГЛЖ, так и с классическими параметрами диастолической дисфункции, вместе с тем, отражая угнетение скоростных параметров систолы. Этот параметр является чувствительным индикатором ранних диастолических нарушений. Малая трудоемкость, высокая повторяемость и надежность позволяет широко использовать его в клинической эхокардиографии. Большой интерес

вызывает изучение его при длительной терапии гипотензивными препаратами, сопровождающейся уменьшением массы миокарда ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ:

1. Индекс производительности миокарда левого желудочка является высокочувствительным параметром, характеризующим глобальные свойства миокарда левого желудочка независимо от наличия диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью, не имеющих клинических проявлений хронической сердечной недостаточности. В положении сидя и при физической нагрузке характерным является его прирост пропорционально выраженности физической нагрузки как у здоровых, так и у больных с гипертонической болезнью.

2. Гипотензивная терапия и замедление темпа сердечных сокращений под влиянием ивабрадина оказывают нормализующее влияние на индекс производительности миокарда у пациентов с гипертонической болезнью, не влияя на его степень прироста в положении сидя и при физической нагрузке. Степень прироста индекса производительности миокарда в ходе выполнения физической нагрузки остается величиной, характеризующей собственные систоло-диастолические динамические свойства гипертрофированного миокарда. Достижение гемодинамической разгрузки у мужчин с гипертонической болезнью и гипертрофией левого желудочка сопровождается тенденцией к улучшению внутрисердечной гемодинамики по общепринятым параметрам доплерографии.

3. Применение препарата периндоприл является эффективным в коррекции артериальной гипертензии как в покое, так и во время физической нагрузки у пациентов с гипертонической болезнью. Эффективность гемодинамической разгрузки под влиянием периндоприла также связана с его способностью урежать темп сердечных сокращений как в покое, так и во всем диапазоне изученных физических нагрузок. Добавление ивабрадина к терапии периндоприлом характеризуется эффективным брадикардическим эффектом с нормализацией хронотропной функции синусового узла в ходе физической нагрузки у пациентов с гипертонической болезнью и исходным

темпом частоты сердечных сокращений выше 75 в мин. Комбинированная терапия приводит к значительной разгрузке миокарда левого желудочка, снижению двойного произведения на 37% и нормализации вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий.

4. Увеличение параметра индекса производительности миокарда в покое и снижение резерва индекса производительности миокарда при физической нагрузке отражают снижение качества жизни у мужчин с гипертонической болезнью с умеренной диастолической дисфункцией без клинических признаков хронической сердечной недостаточности в отличие от классических эхокардиографических параметров диастолической дисфункции.

5. Неблагоприятный паттерн динамики диастолического резерва у мужчин с гипертонической болезнью в ходе нагрузочного тестирования может быть предсказан по отсутствию уменьшения скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения при переходе в положение сидя, увеличенному индексу массы миокарда левого желудочка и диастолическому давлению в покое.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с гипертонической болезнью и темпом синусового ритма не менее 75 в покое с целью гемодинамической разгрузки миокарда и профилактики хронической сердечной недостаточности рекомендовано использовать высокоэффективную схему лечения периндоприлом и ивабрадином.

2. Рекомендуется использовать прирост индекса производительности миокарда левого желудочка в ходе физической нагрузки 25–75 Вт в качестве параметра, характеризующего ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью независимо от темпа частоты сердечных сокращений и величины артериального давления.

3. С целью оптимизации оценки выраженности диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью и пограничными параметрами, характеризующими скорость раннего расслабления левого желудочка, рекомендуется использовать компьютерную программу, разработанную авторами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония (гипертензия)
- АД – артериальное давление
- БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДДлж - диастолическая дисфункция левого желудочка
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЖ – индекс жёсткости
- ИО – индекс отражения
- ИПМ - индекс производительности миокарда
- ИПМлж - индекс производительности миокарда левого желудочка
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИС – изоволюмическое сокращение
- ИР – изоволюмическое расслабление
- КДДлж - конечное диастолическое давление левого желудочка
- КДОлж - конечный диастолический объём левого желудочка
- КСОлж - конечный систолический объём левого желудочка
- КДРлж – конечный диастолический размер левого желудочка
- КСРлж – конечный систолический размер левого желудочка
- КЖ – качество жизни
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МК – митральный клапан
- МРТ – магнитно-резонансная томография

ММлж – масса миокарда левого желудочка

НУП – натрийуретический пептид

ПЖ – правый желудочек

ПТТ – площадь поверхности тела

ПФЭ – показатель функции эндотелия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СДД – субклиническая диастолическая дисфункция

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТК – трикуспидальный клапан

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФВлж – фракция выброса

ФКМК – фиброзное кольцо митрального клапана

ФН – физическая нагрузка

ФПГ - фотоплетизмография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография (-мма, -ческий, -ая, -ое)

ЭхоКГ – эхокардиография, -мма

ЭхоДКГ – эходопплерокардиография

А - максимальная скорость позднего наполнения

Am – скорости смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу систолы предсердий

ACC – American College of Cardiology– Американский Кардиологический

Колледж

АНА – American Heart Association– Американская Ассоциация Сердца

BP – Bodily - pain Интенсивность боли

GH - General Health - Общее состояние здоровья

E - максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка

Em – скорость смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения

PF - Physical Functioning – Физическое функционирование

MH - Mental Health – Психическое здоровье

RP - Role-Physical Functioning - Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

RE - Role Emotional – Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

SF - Social Functioning - Социальное функционирование

SCORE – Systemic coronary risk evaluation

Sm – пиковая скорость систолического смещения

VT - Vitality - Жизненная активность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Ф.Т. Агеев // Русский медицинский журнал. – 1999. - № 2. – С. 8.
2. Агеев, Ф.Т. Рекомендации по диагностике и лечению диастолической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев // Хроническая сердечная недостаточность. – 2010. – С. 89–128.
3. Алексеева, О.А. Диагностика и клиническое значение диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью / О.А. Алексеева // Радиология - практика. – 2011. – № 5. – С. 4–13.
4. Алексеева, О.А. Значение тканевой доплерэхокардиографии в ранней диагностике диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / О.А. Алексеева // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 43. – № 6 (4). – С. 532–538.
5. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 1. – С. 72–77.
6. Беленков, Ю.Н. Сравнительная характеристика возможностей тканевой и традиционной доплерэхокардиографии для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, Э.Т. Агманова // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – № 5. – С. 4–9.
7. Васюк, Ю.А. Прогностическое значение центрального артериального давления. Рук-во по функциональной диагностике в кардиологии. / Под ред. Ю.А. Васюка. – М.: Практическая медицина, 2012. -162 с.
8. Вишневская, В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст / В.Ю. Вишневская // Врачебная практика. - 2003. - №4. - С. 5-10.

9. Возможности использования индекса производительности миокарда левого желудочка в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии / Ю.А. Васюк [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2012. – № 13(3). – С.162–166.
10. Гагиева, Б.А. Эффективность новой доплерографической методики выявления начальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук / Б.А Гагиева – Обнинск, 2012. – 87 с.
11. Горшунова, Н.К. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – №2. – С. 112–121.
12. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с диасолической дисфункцией левого желудка / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. – № 3. – С. 53–56.
13. Диастолоическая дисфункция миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью различного генеза / О.С. Маринина [и др.] // Медицина и фармация. – 2014. – Т.1. – № 1. – С. 20–23.
14. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: учебное пособие / С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова [и др.]. – Самара: Офорт, 2010. – 192 с.
15. Драпкина, О.М. Диастолическая сердечная недостаточность: возможности диагностики и подбора адекватной терапии / О.М. Драпкина, Н.В. Манькова, В.Т. Ивашкин // Врач. – 2014. – № 9. – С. 12–16.

16. Драпкина, О.М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13. – № 5. – С.310–316.
17. Жусупова, Г.К. Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и дисфункция левого желудочка сердца у пожилых / Г.К. Жусупова // Клиническая геронтология. – 2010. - №5-6. – С. 32-34.
18. Иванова, О.Ф. Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия / О.Ф Иванова [и др.] // Консилиум медикум. – 2017. - № 19(5). – С. 31-37.
19. Иванова, О.Ф. ЭХОКГ параметры дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в покое и при физической нагрузке / О.Ф Иванова [и др.] // Аспирантский Вестник Поволжья. – 2017. № 1-2. - С.60-66.
20. Камышникова, Л.А. Лечение диастолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер.: Медицина. Фармация. – 2010. – Т. 4. – № 9. – С. 11–17.
21. Канорский, С.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: потенциальная роль статинов / С.Г Канорский, А.Ф. Середа // Медицинский совет. – 2017. - №20. - С. 26-31.
22. Канорский, С.Г. Сравнительная оценка β -адреноблокатора и ингибитора I F -каналов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 2. – С. 24–29.

23. Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция / В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – Т. 51. – № 1. – С. 79–90.
24. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. 2е издание, переработанное и дополненное. / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
25. Кошелева, Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роль в прогнозе хронической сердечной недостаточности / Н.А Кошелева, А.П Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. - № 2. – С. 76–82.
26. Кулик, Н.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / Н.А. Кулик // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2014. – № 78. – С. 20–22.
27. Ларина, В.Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В.Н. Ларина, И.И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37–49.
28. Макаренко, Е.С. Новые диагностические маркеры диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией / Е.С. Макаренко, А.В. Харахашян // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 46. – № 3(1). – С. 226–234.
29. Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / А.А. Куницкий [и др.] // Терапевт. – 2014. – № 9. – С. 22–26.
30. Мауер, С.С. Эндотелиальная дисфункция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией: авторев. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Мауер – СПб., 2015. - 28 с.

31. Медведев, Н.В. Маркеры дисфункции миокарда в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17. – № 11(12). – С. 31–35.
32. Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс), возможности и ограничения / М.Н. Алехин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 119-125.
33. Мрикаев, Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Д.В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11. – №2. – С. 145–158.
34. Мухаметзянова, Н.А. Возможности доплерографии в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда / Н.А. Мухаметзянова, М.Р. Валеева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – № 6. – С. 70–75.
35. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью / А.У Костоева [и др.] // Кардиология. -. 2009. - №12. – С. 33–38.
36. Неласов Н.Ю. Новые подходы к оценке функции левого желудочка сердца на основе доплерэхокардиографии: дис. ... д-ра мед. наук / Н.Ю. Неласов - Ростов-на-Дону, 2006. - 287 с.
37. Новая простая методика оценки диастолической функции левого желудочка сердца с помощью стандартной импульсволновой доплерографии / Е.С. Мирзоян [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 63–68.
38. Овчинников, А.Г. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 221–236.

39. Осипов, Д.А. Объективизация оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Д.А. Осипов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 6. - № 3. - С. 585–588.
40. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — 181 с.
41. Разработка новой простой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией / А.А. Сависько [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 65–73.
42. Ремоделирование левого желудочка: геометрические и электрокардиографические сопоставления / Ю.Э. Терегулов [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – №3(79). – С. 149–154.
43. Роль тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии в раннем выявлении структуро–функциональных изменений миокарда у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / М.А. Саидова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – №4. – С. 21–29.
44. Секерко, С.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца: клинико-инструментальные и электрофизиологические аспекты, возможности коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Секерко – Пенза, 2010. – 27 с.
45. Современные подходы к диагностике диастолической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы и перспективы / Е.А. Перуцкая [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 2. – С. 95–98.
46. Современный уровень анализа локальной функции миокарда при выполнении стресс-эхокардиографии: тканевые доплеровские методики и двумерный режим тканевого следа / А.Е. Андреева [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 88.

47. Сокольская, Н.О. Современные возможности тканевой доплерографии / Н.О. Сокольская, Н.С. Копылова // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – № 2. – С. 16–25.
48. Сукманова, И.А. Показатели функции эндотелия, морфофункциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической хронической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Поспелова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 72–75.
49. Тканевая доплерографии в ранней диагностике функциональных нарушений миокарда при артериальной гипертензии / Ю.А. Васюк [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 1. – С. 39–43.
50. Фендрикова, А.В. Эффективность различных вариантов медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук / А.В Фендрикова – Краснодар, 2004. – 27с.
51. Фомин, И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации - последние 10 лет. Что дальше? / Сердце. - 2007. - Т. 6. - №3. - С. 1-6.
52. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий / П.А. Лебедев [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 1. – С. 31–36.
53. Шляхто, Е.В. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, Л.Б. Беляева // Международный неврологический журнал. – 2002. - № 3. – С. 9–13.
54. Alterations in dastolic function in masked hypertension: findings from the masked hypertension study / Yukiko Oe [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 26(6). – P. 808–815.

55. Arterial wall reflection and incident cardiovascular events and heart failure / J.A. Chirinos [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 2170-2177.
56. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systemic overview and metanalysis / J.B. Echoutto-Tchenqui [et al.] // Jacc Heart Fail. – 2016. – Vol. 4(4). – P. 237-248.
57. Association between cardiovascular vs noncardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / L.H. Lund [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16. – P. 992-1001.
58. Association of a 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy with adverse cardiovascular outcomes in the general population. / S. Garg [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 8(9). – P. 1034-1041.
59. Biomarkers and Echocardiographic predictors of Myocardial Dysfunction in Patients with Hypertension / A. Bielecka-Dabrowa [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. - P. 8916.
60. Borlaug B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. / B.A. Borlaug, D.A. Kass // Cardiol Clin. – 2011. – Vol. 29. P. 447–459.
61. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure / Y. Iwanaga [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. P. 742-748.
62. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure / T.B. Horwich [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 85-90.
63. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M.M. Redfield [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 194–202.

64. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography / H. Rakowski [et al.] // J.Am.Soc.Echocardiogr. - 1996. – Vol. 9. - № 5. - P. 736-760.
65. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann [et al.] // Circ Heart Fail. – 2011. – Vol. 4. – P. 44–52.
66. Cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode: normal values and association with established echocardiographic and invasive measures of systolic and diastolic function / T. Biering-Sorensen [et al.] // PLoSONE. – 2016. – № 11(4). – P. 1–14.
67. Cardiac time intervals measured by tissue Doppler imaging M-mode: association with hypertension, left ventricular geometry and future ischemic cardiovascular diseases / T. Biering-Sorensen [et al.] // J. Am. Heart assoc. – 2016. – № 5. – P. 1–14.
68. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community / C.S. Lam [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124. P. 24–30.
69. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community / V. Melenovsky [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. P. 198–207.
70. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey / W.P. Abhayaratna [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1259–64.
71. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction / A. Prasad [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2010. – Sep., Vol. 3(5). – P. 617–626.

72. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study / S.F. Mohammed [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Nov., Vol. 5(6). – P. 710–719.
73. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction / F. Edelmann [et al.] // *Clin Res Cardiol.* - 2011. – Vol. 100. – P. 755–764.
74. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S.F. Mohammed [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 550–559.
75. Decreased cardiac functional reserve in heart failure with preserved systolic function / H.S. Norman [et al.] // *J. Card Fail.* – 2011. – Apr., Vol. 17(4). – P. 301–308.
76. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influence of relaxation and preload / M.S. Firstenberg [et al.] // *J Appl Physiol.* - 2001. – Vol. 90(1). – P. 299-307.
77. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E_{em} for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic function /heart failure with preserved ejection fraction / O.F. Sharifov [et al.] // *J Amer Heart assoc.* – 2016. - P. e002530.
78. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1891-900.
79. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug [et al.] // *Heart.* – 2011. – Jun., Vol. 97(12). – P. 964–969.
80. Diastolic bicycle stress echocardiography / V. Schiano-Lomoriello [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 191. P. 181-183.
81. Early changes on the electrocardiogram in hypertension / U. Boles [et al.] // *E-journal ESC council of Cardiol Practice.* – 2015. – V. 13. - №. 30.

82. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) / A. Bergstrom [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 453–61.
83. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity / C.Y. Wong [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2006. – Vol. 98. – P. 1593-1598.
84. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 18–28.
85. Ergospirometry and echocardiography in early stage of heart failure with preserved ejection fraction and in healthy individuals / E. L. Garcia [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2015. – Vol. 105(3). – P. 248–225.
86. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure / *Eur Heart J.* – 1998. - Vol. 19. – P. 990-1003.
87. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 588-595.
88. Exploring guidelines for classification of major heart failure subtypes by using machine learning / Alonso-Betanzos [et al.] // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 9(S1). – P. 51-71.
89. Fukuta, H. The Cardiac Cycle and the Physiological Basis of Left Ventricular Contraction, Ejection, Relaxation, and Filling / H. Fukuta, W.C. Little // *Heart Fail Clin.* 2008. – Vol. 4(1). – P. 1–11.
90. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. P. 1105–1187.
91. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikovsky [et al.] // *Eur Heart J.* - 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.

92. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial / B.R. Davis [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2259–2267.
93. Heart failure with preserved ejection fraction: current understanding and emerging concepts / Y. Liu [et al.] // *Curr Opin Cardiol*. – 2013. – Vol. 28. – P.187–196.
94. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial / J.V. McMurray [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2008. – Vol. 10. - P.149–156.
95. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis / M. Penicka [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1701–10.
96. Hensel K.O. Spekle-Tracking and tissue Doppler stress echocardiography in arterial hypertension: a sensitive tool for detection of subclinical LV impairment / K.O. Hensel, A. Jenke, R. Leischik // *Biomed research intern*. – 2014. doi: 10.1155/2014/472562/
97. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study / H.C. Hancock [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2013. – Vol. 15. – P. 158–165.
98. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans / B.A. Bourlag [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 503-511.
99. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction / T.T. Phan [et al.] // *Circ Heart Fail*. - 2010. - Vol. 3. – P. 29–34.
100. Independent determinants of the Tei index in hypertensive patients with preserved left ventricular function / H. Masugata [et al.] // *Int Heart J*. - 2009. - Vol. 50. - P. 331-340.

101. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction / S. Chattopadhyay [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2013. - Vol. 3. - P. 35–43.
102. Lalande, S. Diastolic dysfunction: a link between hypertension on and heart failure / S. Lalande, B.D. Johnson // *Drugs Today (Barc).* – 2008. – Jul., Vol. 44(7). – P. 503–513.
103. Left ventricular Tei index: a comparison between flow and tissue Doppler analyses / W.C. Voon [et al.] // *Echocardiography.* – 2005. – Vol. 22(9). – P. 730-735.
104. Left ventricular hypertrophy and its regression in essential hypertension. A tissue Doppler study / V. Di Bello [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. P. 882-890.
105. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction / R.S. Velagaleti [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. P. 117–122.
106. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications / W.P. Abhayaratna [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2357–2363.
107. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography / H. Dokainish // *Global Cardiology Science and Practice.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1–12.
108. Lelande, S. Diastolic dysfunction a link between hypertension and heart failure / S. Lelande, B.D. Johnson // *Drugs today.* – 2008. – № 44(7). – P. 503–513.
109. Longitudinal changes in left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 8(4). – P. e0028882.
110. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular function independent of left ventricular mass / L. De Las Fuentes [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 553-559.

111. Modified TEI index: a promising parameter in essential hypertension? / N. Keser [et al.] // *Echocardiography*. - 2005. - Vol. 22. - №. 4. - P. 296–304.
112. Moller J.E. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance / J.E. Moller, S.H. Poulsen, K. Egstrup // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 1999. – Vol. 12. - P. 1065-1072.
113. New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the KaRen study / E. Donal [et al.] // *Eur J Heart Failure*. – 2015. – Vol. 17. – P. 680-688.
114. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy / C. Tei [et al.] // *J. Cardiol.* -1995. – Vol. 26. – P. 357-366.
115. Orthostatic effects on echocardiographic measures of ventricular function / T. Rowland [et al.] // *Echocardiography*. - 2012. – Vol. 29. – P. 523-527.
116. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia [et al.] // *NEngl J Med*. – 2006. - Vol. 355. - P. 260–269
117. Palmieri, V. Treatment of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension: reaching blood pressure target matters / V. Palmieri, C. Russo, J.N. Bella // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 224–225.
118. Paulus, W.J. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / W.J. Paulus, C. Tschope // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 263–71.
119. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / S.J. Shah [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 73–90.

120. Poulsen, S.H. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index / S.H. Poulsen, J.C. Nielsen, H.R. Andersen // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2000. - Vol. 13. - №. 5. - P. 379–384.
121. Preclinical diastolic dysfunction / Siu-Hin Wan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Feb. 11, Vol. 63(5). – P. 407–416.
122. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure / J. Wang [et al.] // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 1283–1289.– P. 718–29.
123. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / J.M. Arnold [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1284–90
124. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension / J.B. Kostis [et al.] // Jama. – 1997. – Vol. 278(3). P. 212-216.
125. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction / Venkatesh Y. Anjan [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012. – Sept. 15, Vol. 110(6). – P. 870–876.
126. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova [et al.] // Circ Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. P. 105-112.
127. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy / G.F. Mureddu [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. Vol. 14.
128. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. / M.A. Burke [et al.] // Circ Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. P. 288-299.
129. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3. – P. e000789.

130. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and the risk of heart failure / Dr. Garvan [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306(8). – P. 856–863.
131. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure / G.C. Kane [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – P. 856–863.
132. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / S.F. Nagueh [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovascular imaging. – 2016. – Dec., Vol. 17(12). – P. 1321–1360.
133. Reflection magnitude as a predictor of mortality: the multi Ethnic study of atherosclerosis / P. Zamani [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64. – P. 958-964.
134. Relationship between Tei index and PEP-derived myocardial performance index in sinus rhythm / F. Besli [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94. – № 29. – P. 1112.
135. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial / B.R. Davis [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2201–2210.
136. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware [et al.] // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1993. – P. 1-23.
137. Sreenivasa Rumar, M.L. Impact of metabolic syndrome on global left ventricular function / M.L. Sreenivasa Rumar [et al.] // J. Saudi Heart Assoc. – 2014. – № 26. – P. 145–151.
138. Tei, C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic function / C. Tei // J. Cardiol. – 1995. – № 26. – P. 135–136.
139. Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure / C. Bruch [et al.] // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - №. 22. - P. 1888–1895.
140. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomized controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left

- ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction / G.W. Yip [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 573–580.
141. The immunological basis of hypertension / B. Rodríguez-Iturbe [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27. P. 1327–1337.
 142. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease / O. Sorop [et al.] // *Cardiovasc Res.* - 2017. –Vol. 10. - P. 1093.
 143. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy [et al.] // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275(20). – P. 1557-1562.
 144. The treatment of heart failure. The Task Force of Working Group on Heart Failure of European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 736–753.
 145. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations / T.C. Gillebert [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - № 24. - P. 2185–2186.
 146. Tissue E/Em ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A.S. Sharp [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 747-752.
 147. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy / M.J. Wang [et al.] // *Hypertens* 2005. – Vol. 23. -P. 183-191.
 148. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
 149. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes / B.A. Steinberg [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 65–75.
 150. Ul Haq, M.A. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection / M.A. Ul Haq, C. Wong, D.L. Hare // *Rev Cardiovasc Med*. 2015. – Vol. 16. P. 20–27.