

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

СУРОВЦЕВА МАЙЯ ВАСИЛЬЕВНА

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ
ЭТИОЛОГИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

14.01.05– кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант,
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ.....	14
1.1. Ремоделирование миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.....	14
1.2. Поражение почек при хронической сердечной недостаточности.....	18
1.3. Ремоделирование артериальной стенки при хронической сердечной недостаточности.....	20
1.4. Роль миокардиального и оксидантного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности.....	22
1.5. Роль дисбаланса системы эндогенного коллагенолиза в ремоделировании органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности.....	26
1.6. Роль повышенной частоты сердечных сокращений как маркера прогрессирования поражения органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности.....	30
1.7. Анализ маркеров внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности.....	32
1.8. Роль анемии в прогрессировании хронической сердечной недостаточности..	35
1.9. Взаимосвязи ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности.....	37
1.10. Влияние лекарственных препаратов на детерминанты ремоделирования органов-мишеней при ХСН.....	39
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ	
2.1. Клиническая характеристика больных.....	49
2.2. Методы исследования	
2.2.1. Оценка тяжести стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности.....	52

2.2.2. Оценка структурно-функционального поражения органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью	
2.2.2.1. Оценка структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка.....	52
2.2.2.2. Оценка взаимосвязи маркеров повышенного риска внезапной кардиальной смерти и структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка.....	55
2.2.2.3. Оценка структурно-функционального ремоделирования артерий.....	56
2.2.2.4. Оценка клинического поражения почек.....	56
2.2.2.5. Оценка состояния системы эндогенного коллагенолиза.....	56
2.3. Методики лечения.....	57
2.4. Статистическая обработка данных.....	58

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1. Сравнительная характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от дисфункции левого желудочка и тяжести хронической сердечной недостаточности.....	61
3.2. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности.....	69
3.3. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений....	80
3.4. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от гипертрофии левого желудочка.....	87

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИВАБРАДИНА

4.1. Сравнительная характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии по группам до лечения.....	104
4.2. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.....	116
4.3. Динамика структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.....	118
4.4. Динамика структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.....	125
4.5. Динамика показателей эндогенного коллагенолиза и маркера миокардиального стресса - N-терминального концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.....	130
4.6. Динамика показателей функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.....	131
4.7. Побочные эффекты исследуемых препаратов.....	132
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	138
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	211

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) во взрослой популяции развитых стран составляет в целом 1–2% и более 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [329]. Распространенность ХСН в европейской части России в соответствии с критериями, соответствующими ХСН I-IV функционального класса (ФК), составляет 12,3%, что превышает аналогичные зарубежные данные [2,14].

Прогрессирующий рост заболеваемости, необходимость существенных материальных затрат для лечения и неблагоприятный прогноз определяют социальную значимость ХСН. Основной причиной ХСН во всем мире, в том числе и в России, по-прежнему, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [4,329].

Неотъемлимой составляющей развития и прогрессирования ХСН как этапа сердечно-сосудистого континуума является ремоделирование органов-мишеней, которое проявляется не только систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка, нарушением геометрии сердца, как представлено в большинстве исследований, но и изменением структуры и функций артериальной стенки и формированием кардиоренального синдрома, что требует дальнейшего изучения. Почки как орган-мишень неизбежно вовлекаются в процесс ремоделирования при ХСН. Известно, что нарушение функции почек наблюдается у 45-63,6% больных ХСН и свидетельствует о формировании кардиоренального синдрома (КРС) 2-го типа [128,379].

Кардио-ренальные отношения нередко взаимосвязаны с анемией, признанной в настоящее время независимым предиктором смертности и госпитализаций у больных ХСН [61,259,449].

В последние годы накоплены многочисленные данные о повышении жесткости артериальной стенки при ХСН [16,35,427,349]. Однако особенности сосудистого ремоделирования у больных ХСН в зависимости от геометрии сердца, функции почек и наличия анемии остаются малоизученным вопросом.

Общепризнанным в патогенезе ХСН является участие повышенного миокардиального стресса. Дискутируется вопрос участия дисбаланса в системе эндогенного коллагенолиза в развитии и прогрессировании ХСН [97]. Взаимосвязи ремоделирования почек и артериальной стенки с выраженностью миокардиального стресса и изменениями экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) практически не исследовались.

Многочисленные клинические исследования доказали значимое органопротективное действие при ХСН ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), β -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов альдостероновых рецепторов. Однако, существуют определенные ограничения в применении данных препаратов при ХСН, сопряженные с их побочными эффектами или наличием противопоказаний к их назначению [173]. Поэтому продолжается поиск новых препаратов для лечения больных ХСН, способных предотвратить или замедлить поражение органов-мишеней, и в конечном счете улучшить прогноз таких больных. Крупные рандомизированные многоцентровые исследования BEAUTIFUL (2008), SHIFT (2010) показали возможности лечения больных ХСН ивабрадином – селективным ингибитором I_f -каналов клеток синусового узла, урежающим ЧСС [98,399]. Возможные нефропротективные и вазопротективные свойства ивабрадина у больных ХСН не изучались.

Цель исследования: изучить особенности ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии и оценить значение ивабрадина в его коррекции в комплексном лечении.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику ремоделирования сердца при ХСН ишемической этиологии в зависимости от поражения других органов-мишеней.
2. Показать взаимосвязь изменений структуры и функций артериальной стенки при ХСН ишемической этиологии с ремоделированием сердца, почечной дисфункцией, наличием анемии,

3. Представить особенности кардиоренального континуума при ХСН ишемической этиологии и вклад сосудистого компонента в его формирование.
4. Определить значение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в развитии и прогрессировании структурно-функциональной перестройки органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии.
5. Изучить динамику систоло-диастолических отношений миокарда левого желудочка (ЛЖ), его структуры на фоне терапии ивабрадином, в том числе вместе с БАБ, в комплексном лечении больных ХСН ишемической этиологии.
6. Оценить влияние ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, на сосудодвигательную, демпфирующую функции артериальной стенки и ее структуру в комплексном лечении ХСН ишемической этиологии.
7. Продемонстрировать способность влияния ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, в комплексной терапии ХСН ишемической этиологии на фильтрационную способность почек.
8. Изучить влияние ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, на состояние эндогенного коллагенолиза и уровень миокардиального стресса у больных ХСН ишемической этиологии.

Научная новизна. В рамках проведенного исследования представлена концепция развития и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии, которая характеризовалась не только определенными закономерностями структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца, но и негативным вентрикуло-артериальным взаимодействием, неблагоприятным вазо- и кардиоренальным синдромом, усугубляющимся при наличии анемии, одним из патогенетических механизмов ремоделирования органов-мишеней явилась трансформация эндогенного коллагенолиза и высокая напряженность миокардиального стресса.

В работе впервые показано, что выраженность структурно-функциональной перестройки артериальной стенки зависит не только от уровня фракции выброса левого желудочка, но и от возникновения и прогрессирования его диастолической дисфункции, увеличения миокардиального стресса, уменьшения скорости

клубочковой фильтрации почек, наличия анемии. При оценке взаимосвязи выраженности гипертрофии левого желудочка с перестройкой других органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии были найдены корреляции с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью артериального давления (АД), маркерами внезапной кардиальной смерти, что подтверждало результаты других исследований [75,90,156,355,376], и также, как было впервые показано в работе, с нарастанием напряженности миокардиального стресса и ремоделированием артериальной стенки, при этом тяжесть почечной дисфункции не зависела от индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

В работе было продемонстрировано, что наряду с офисной ЧСС покоя, уровень среднесуточной ЧСС более 77 ударов в 1 мин у больных ХСН ишемической этиологии ассоциировался, как с прогрессированием заболевания по данным динамики N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), так и с негативным изменением функционального состояния левого желудочка, более выраженным ремоделированием артериальной стенки при отсутствии взаимосвязи с выраженностью ГЛЖ, почечной дисфункции и маркерами фиброза экстрацеллюлярного коллагенового матрикса.

Возникновение и прогрессирование почечной дисфункции у больных ХСН ишемической этиологии, как показано в работе, взаимосвязано не только с детерминантами дисфункции сердца и ремоделирования артериальной стенки, но и с уровнем NT-proBNP и нарушением баланса эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матриксных металлопротеиназ.

В работе также было найдено, что по мере нарастания миокардиального стресса и увеличения уровня маркеров фиброза межклеточного матрикса отмечалось снижение уровня гемоглобина вплоть до анемии.

При включении ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии впервые были обнаружены такие благоприятные свойства исследуемого препарата, как вазо- и нефропротективные эффекты, которые реализовались, как представлено в работе, за счет снижения

напряженности миокардиального стресса и оптимизации дисбаланса эндогенного коллагенолиза.

Практическая значимость работы.

Для раннего выявления поражения органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии согласно результатам работы были даны рекомендации по включению в комплекс обследования не только эхокардиоскопии и определения скорости клубочковой фильтрации, но и такой диагностической процедуры, как объемная сфигмоплетизмография для определения функциональной перестройки артериальной стенки.

Важным аспектом для клинической кардиологической практики по данным работы считаем определение уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) у больных ХСН ишемической этиологии – как интегрального маркера структурной перестройки сердца, артерий, почек и мишени для медикаментозной терапии с целью ее регресса и замедления прогрессирования.

В целях предупреждения развития и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии в рамках исследования была показана необходимость включения в тактику наблюдения за пациентами мониторинга показателей функционального состояния почек и уровня гемоглобина, которые, как известно, являются факторами неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов.

Проведение суточного мониторирования электрокардиограммы больным ХСН ишемического профиля, как представлено в работе, необходимо для определения уровня среднесуточной ЧСС, который явился фактором риска как прогрессирования заболевания, так и ремоделирования органов-мишеней, и может быть предложен для клинической практики как рутинный параметр эффективности лечения.

Включение в комплексную терапию ХСН ишемической этиологии ивабрадина как в комбинации с БАБ, так и без него, обеспечило не только клиническое улучшение, но и регресс перестройки органов-мишеней, более

выраженный при комбинированном назначении, при благоприятном профиле переносимости исследуемого препарата.

Положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональная перестройка артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии взаимосвязана с прогрессированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, изменением геометрии сердца, нарастанием почечной дисфункции, развитием анемии, и одним из ее патогенетических механизмов является дисбаланс эндогенного коллагенолиза и напряженность миокардиального стресса.
2. Степень выраженности ГЛЖ, оцененная по ИММЛЖ, у больных ХСН ишемической этиологии коррелирует не только с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью АД, маркерами внезапной кардиальной смерти, но и с нарастанием напряженности миокардиального стресса, прогрессированием как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, структурно-функциональной перестройкой артериальной стенки за счет деформации межклеточного матрикса с увеличением риска образования фиброза. Тяжесть почечной дисфункции не зависит от выраженности ГЛЖ.
3. Показатель среднесуточной ЧСС более 77 ударов в минуту является фактором риска прогрессирования систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, ремоделирования артериальной стенки, увеличения миокардиального стресса при отсутствии его влияния на маркеры экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Развитие и выраженность ГЛЖ, почечной дисфункции не зависят от среднесуточной ЧСС.
4. Возникновение и прогрессирование почечной дисфункции, в том числе в сочетании с анемией, у больных ХСН ишемической этиологии коррелирует с изменениями проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки и взаимосвязано со степенью выраженности миокардиального

стресса и дисбаланса эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матриксных металлопротеиназ.

5. Ивабрадин в составе комплексной терапии ХСН ишемической этиологии как в комбинации с бета-адреноблокаторами, так и без них, обеспечивает не только улучшение клинической симптоматики ХСН, но и проявляет кардио-вазо- и нефропротективный эффекты за счет снижения напряженности миокардиального стресса и оптимизации дисбаланса эндогенного коллагенолиза.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практику кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ ПК МСЧ №9 им. М.А. Тверье г. Перми, терапевтических отделений № 3,4,7 ГБУЗ ПК ПКГВВ г. Перми, клиники ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России г.Кирова, ГБУ РО «РОКБ», областного сосудистого центра г.Ростова. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедре внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200305520.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Российском Национальном конгрессе кардиологов (г.Москва, 2008, 2010гг), Международном конгрессе по хронической сердечной недостаточности (г.Берлин, 2010; г.Гетеборг, 2011; г.Белград, 2012; г.Лиссабон, 2013), 20-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (г.Осло, 2010), 21-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике (г.Милан, 2011).

Апробация работы проведена на совместном заседании научного координационного совета по кардиологии и терапии и кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии № 2, пропедевтики внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России от 02 апреля 2014 года (протокол № 5).

Публикации. Основные положения диссертации представлены в 40 научных работах, в том числе в 15 статьях в журналах, входящих в список ВАК. Получено 3 патента на изобретения № 2364401 от 20.08.2009 «Способ коррекции сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии», № 2382644 от 27.02.2010 «Способ коррекции гипертрофии левого желудочка у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью», № 2425671 от 10.08.2011 «Способ коррекции нарушений функции почек у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипертонической болезнью».

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Разработка гипотезы и дизайна исследования – 80% (20%– научный консультант, профессор, д.м.н. Козиолова Н.А). Отбор пациентов в исследование, физикальное обследование, оценка клинического состояния, назначение необходимых обследований и плана лечения, проведение объемной сфигмографии, суточного мониторирования ЭКГ и АД - 60% (40% - соавторы научных работ). Автор лично направляла больных на эхокардиоскопию (выполнена в ГУЗ ПОКБ № 2 Институт сердца, филиал НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН врачом ультразвуковой диагностики Науменко И.Е.). Автор лично направляла больных на определение уровня NT-proBNP, TIMP-1, С-концевого телопептида коллагена I типа (СТР-1) (исследования выполнены в ЛДЦ «Лабдиагностика» врачом Зоерман В.М.). Автор лично выполняла интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного клинического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

Структура и объем работы. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 217 страниц машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 484 источника, из них 51 работу отечественных авторов, 433 - зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 54 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

1.1. Ремоделирование миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности

В последние 20 лет сложилась концепция патофизиологии ХСН как генерализованного поражения многих органов и систем, включая сердечно-сосудистую, почечную, нейроэндокринную, костно-мышечную, гемостатическую и иммунную системы.

Основной причиной ХСН во всем мире, в том числе и в России, по-прежнему, является ИБС, часто в сочетании с АГ [4,329]. Ведущую роль в формировании ХСН при ИБС играет ишемическое ремоделирование левого желудочка, проявляющееся изменением его размера, геометрии и сопровождающееся прогрессирующим ухудшением систолической и диастолической функции, развитием митральной регургитации и увеличением риска аритмий [364,416]. Ишемическое ремоделирование ЛЖ развивается в ответ на «потерю» клеток миокарда при инфаркте миокарда (ИМ) [4] или в связи со снижением функциональной активности миоцитов в оглушенном или гибернирующем миокарде [278].

Известны три основных биомеханических механизма, способствующие ремоделированию ЛЖ при ИМ: расширение зоны инфаркта в подострой стадии, неишемическое распространение инфаркта на соседний миокард (апоптоз миоцитов и формирование фиброза в результате увеличения систолического стресса пограничной зоны) [374], гипертрофия и дилатация ЛЖ в постинфарктный период [190]. Установлено, что размер зоны инфаркта является

значимым предиктором ремоделирования ЛЖ: риск ремоделирования ЛЖ возрастает в 2,8 раза на каждое 10%-ное увеличение размеров инфаркта [301].

Увеличение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ рассматривается как основная детерминанта выживаемости после ИМ, что позволяет считать выраженность ремоделирования ЛЖ суррогатной конечной точкой при ХСН [262]. Частые эпизоды ишемии способствуют продлению систолической дисфункции в зонах «оглушенного» миокарда. В «гибернирующем» миокарде тканевая перфузия не достаточна для нормальной сократимости миоцитов, что приводит к постепенной гипоконтрактильности всего миокарда и также к прогрессированию дисфункции ЛЖ [278].

В экспериментальных исследованиях установлено, что ремоделирование миокарда включает изменения экспрессии сократительных белков, энергетического и метаболического состояния миоцитов, что сопровождается ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса и гибелью миоцитов в результате некроза или апоптоза, гипертрофию кардиомиоцитов; изменения фенотипа кардиомиоцитов с ре-экспрессией фетальных генов [252,434]. На сегодняшний день установлено, что ишемия миокарда приводит к стимуляции внутриклеточных ферментных систем - мессенджеров (киназ, фосфатаз – MAPK, Ca^{2+} МКП, PKC и др.), активации транскрипционных факторов (Hif-1 и др.), с последующей экспрессией генов-промоуторов, что в конечном итоге активирует процессы ремоделирования миокарда [252,455].

Также в эксперименте показано, что при ХСН, сопровождающейся увеличением объема ЛЖ, снижение сократительной функции миокарда, связано не только с нарушением сократительной функцией кардиомиоцитов, но и со сниженной реактивностью их β -адренорецепторов [476].

Прогрессирование ремоделирования ЛЖ определяется механическим напряжением кардиомиоцитов, нейрогуморальной активацией (ангиотензин II, катехоламины, альдостерон, эндотелин. вазопрессин), активацией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1,6,8), ростовых факторов (трансформирующий фактор роста- β , сосудистый

эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и др.), активацией оксидантного стресса, что ведет к дальнейшему снижению систолической и диастолической функции левого желудочка [455].

Одним из основных звеньев развития ХСН на этапах сердечно–сосудистого континуума является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Известно, что наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, желудочковых аритмий и приводит к повышению общей смертности в 4 раза, а смертности от сердечно-сосудистых причин - в 7-8 раз [85,143,245,249].

По данным Фрамингемского исследования наличие ЭКГ-признаков ГЛЖ увеличивает частоту развития ХСН в 14 раз [245]. Установлено, что при ГЛЖ наблюдается как диастолическая, так и систолическая дисфункция миокарда ЛЖ [22,194]. Однако нарастание тяжести диастолической дисфункции по мере увеличения ИММЛЖ при сочетании АГ и ИБС – противоречивый факт, и зависит от состояния систолической функции левого желудочка [71]. Изменение функционального состояния левого желудочка у больных ИБС и АГ может развиваться по различным сценариям. Так в ряде литературных источников было отмечено, что при снижении фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне концентрической ГЛЖ прогрессирует диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ [269,322], обусловленная уменьшением пассивной растяжимости миокарда и нарушением активной миорелаксации, что в конечном счете ведет к дилатации миокарда ЛЖ. При сохраненной ФВ гипертрофия миокарда ЛЖ также способствует его дисфункции в связи с неадекватным наполнением, несмотря на высокое диастолическое давление, с последующим прогрессивным снижением ударного объема [62].

В последние годы отмечено увеличение доли больных с ХСН с сохраненной ФВ (СН–СФВ) ЛЖ - с 38% до 54% всех случаев ХСН [27,243,257]. Ежегодная частота летального исхода у больных с СН–СФВ ЛЖ составляет 5-8 %, у больных с систолической СН - 10-15%, однако отдаленный прогноз в обеих когортах лиц

является сопоставимым [210,352]. В большинстве случаев СН–СФВ ЛЖ обусловлена собственно диастолической дисфункцией ЛЖ [483], но в отдельных случаях она может быть связана с повышенной жесткостью артериальной стенки[30].

Алгоритм диагностики диастолической СН, получивший широкое распространение, был разработан в 2007 г. W.Paulus и соавт. [30,358]. Ключевое значение в этом алгоритме отводится доплер-эхокардиографии и уровню НУП: диагноз диастолической СН правомерен при сочетании измененных показателей доплер-ЭхоКГ ($E/A < 0,5$, $DT > 280$ мс или $Ard-Ad > 30$ мс, или индекс объема левого предсердия (ЛП) $> 40 \text{ мл/м}^2$, или $\text{ИММЛЖ} > 122 \text{ г/м}^2$ у женщин, 149 г/м^2 у мужчин или фибрилляция предсердий) или тканевой доплер-ЭхоКГ ($E/e' > 8$) с повышенным уровнем NT-proBNP > 220 пг/мл. Однако значимость алгоритма для прогнозирования сердечно-сосудистых госпитализаций и летальных исходов дискутируется [222]. Некоторые исследователи не рассматривают уровень NT-proBNP как облигатного маркера диастолической СН [179, 384]. В литературе обсуждается применение и других биологических маркеров для диагностики диастолической СН: С-типа натрийуретического пептида (НУП), цистатина С, N-терминального карбоксителопептида коллагена 1-го типа, С-реактивного протеина (СРП) [139,328,339,395].

Известно, что диастолическая функция ЛЖ зависит от возраста, АГ, наличия ГЛЖ, повышения ЧСС [209,243,458,478]. Повышение ЧСС оказывает отрицательное влияние на диастолическую функцию ЛЖ вследствие уменьшения времени диастолического наполнения ЛЖ и времени коронарной перфузии, увеличения потребления миокардом кислорода, что приводит к замедленному расслаблению ЛЖ [209]. Отрицательные корреляции между синусовой тахикардией и отношением E/A , индексом раннего заполнения ЛЖ были обнаружены и у здоровых лиц [6,456], причем S. Voutilainen и соавт. (1996) отметили эту корреляцию только у лиц моложе 60 лет, а у лиц старше 60 лет такой корреляции не наблюдалось [456].

А.М. Шутов и соавт. (2007) выявили, что у больных пожилого возраста с диастолической ХСН наполнение ЛЖ зависит не только от возраста, наличия ГЛЖ, уровней САД и ДАД, но и от наличия анемии и снижения функционального состояния почек [50]. WC. Tsai и соавт. (2013) установили наличие корреляций между повышением артериальной жесткости, дисперсии пульсовой волны и диастолической дисфункцией ЛЖ [439].

Таким образом, на сегодняшний день определены основные механизмы ремоделирования миокарда ЛЖ при ХСН, однако вопросы взаимоотношений между ремоделированным миокардом и другими органами-мишенями, вовлеченными в патологический процесс при ХСН, требуют дальнейшего изучения.

1.2. Поражение почек при хронической сердечной недостаточности

Почки как орган-мишень неизбежно вовлекаются в процесс ремоделирования при ХСН. Известно, что нарушение функции почек наблюдается у 45-63,6% больных ХСН и свидетельствует о формировании кардиоренального синдрома(КРС) 2-го типа [56,105,128,154,379].

Ранними маркерами 2 типа кардиоренального синдрома рассматривают появление и нарастание микроальбуминурии, протеинурии, повышенные уровни НУП, тропонинов, С-реактивного белка, наличие ГЛЖ, снижение ФВ ЛЖ [21,66,127,161,288,353].

Почечная дисфункция рассматривается как негативный прогностический фактор в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, общей и сердечно-сосудистой смертности, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью дисфункции почек и ухудшением клинических исходов [21,53,131,219,379]. Н.С. Киршина, Л.Т. Пименов (2011) показали, что почечная дисфункция у больных ХСН ассоциируется с группой известных факторов риска ХБП: гиперхолестеринемией, повышением уровня ЛПНП, снижением ЛПВП и ожирением. Однако по мере усугубления ФК ХСН и

почечных нарушений достоверно нарастает число больных с низким ИМТ. Почечная дисфункция при ХСН коррелирует с возрастом, показателями ЧСС и АД, также у больных ХСН выявлена прямая корреляция между уровнем мочевой кислоты и дислипидемией, ожирением [20].

Основными патогенетическими звеньями кардиоренального синдрома у больных ХСН считают снижение сердечного выброса, активацию нейрогуморальных систем, воспаление и оксидантный стресс, что приводит к формированию порочного круга, ускоряющего снижение функциональной способности каждого из органов и прогрессирование ремоделирования миокарда, почек, сосудов [21,320].

Активация СНС при ХСН сопровождается снижением почечного кровотока вследствие спазма афферентных артериол и повышения сосудистого сопротивления, что ведет к снижению СКФ, уменьшению канальцевой реабсорбции натрия и воды [8]. Почки рассматриваются как сенсорный орган СНС, способный с помощью афферентной импульсации существенно изменять функциональное состояние симпатических структур гипоталамуса. По мере прогрессирования поражения почек, повреждения и снижения чувствительности почечных хемо- и барорецепторов нарастает рефлекторное возбуждение симпатических центров головного мозга, которое сопровождается усилением симпатических влияний на почки и сердечно-сосудистую систему [25].

Важную роль в ремоделировании почечной ткани при ХСН играют нейрогуморальные медиаторы – ангиотензин II, эндотелин-1, гиперпродукция которых поддерживает спазм эфферентных клубочковых артериол и ведет к стойкому увеличению почечного сосудистого сопротивления [29,150].

Установлено, что провоспалительный и профиброгенный эффекты АТII при ХСН обусловлены индуцированием экспрессии эндотелина-1, макрофагального воспалительного протеина-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, [315,471].

Н.Matsusima и соавт. (2002) выявили у больных ХСН повышение плазменных концентраций эндотелина-1, TIMP-1 и повышение уровня трансформирующего

фактора роста-b1 (TGF-b1) в моче, рассматриваемого как одного из ведущих маркеров повреждения клубочков [316]. Морфологические изменения в почках при тяжелой ХСН характеризуются формированием мезангиолитической гломерулопатии [477].

В экспериментальной работе М. Goldfarb и соавт. (2001) показана возможность поражения также и канальцев при ХСН, индуцированного персистирующей вазоконстрикцией микроциркуляторного русла почки [203].

Усугубление почечной дисфункции у больных ХСН может быть обусловлено ятрогенными факторами: неблагоприятным перераспределением тубулярного кровотока при применении ИАПФ и БРА в сочетании с петлевыми диуретиками и антагонистами кальция [103].

Таким образом, на сегодняшний день имеются убедительные доказательства вовлечения почек в патологический процесс при ХСН. Однако особенности ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудов в зависимости от почечной функции у больных ХСН остаются малоизученным вопросом.

1.3. Ремоделирование артериальной стенки при хронической сердечной недостаточности

Дисбаланс эндотелиальной системы занимает важное место в патогенезе ХСН[39,47,312].

Установлено, что степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с тяжестью ХСН и определяет ее прогрессирование и исходы [74,137,182,216,321,393] как при бессимптомной дисфункции ЛЖ, так и клинически манифестной ХСН [72,371].

Повреждение эндотелия ведет к извращению его дилатирующей функции в ответ на обычные стимулы, вазоконстрикции и пролиферации [12]. Пролиферация гладкомышечных клеток артерий с дальнейшим повышением их жесткости и последующим развитием фиброза определяет процессы сосудистого ремоделирования при ХСН [427].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышении жесткости артерий при ХСН [52,330,349,427,463]. Установлено, что повышенная жесткость артериальной стенки (ЖАС), оцениваемая по интегральному показателю структурно-функционального состояния артерий - скорости пульсовой волны (СПВ) коррелирует с диастолической и систолической функцией ЛЖ [192,227,463] и рассматривается в настоящее время как предиктор прогноза ХСН. О.В. Илюхин и соавт. (2003) установили, что увеличение СПВ в артериях эластического типа более 11,5 м/с является маркером неблагоприятного прогноза у больных ХСН ишемической этиологии [16]. Т. Murego и соавт. (2009) показали, что повышение СПВ на плече-лодыжечном участке у больных ХСН явилось достоверным прогностическим маркером повторной госпитализации из-за декомпенсации ХСН и сердечно-сосудистой смертности [334]. «Золотым стандартом» оценки артериальной жесткости считается СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf) [285]. Значение PWVcf более 12 м/с признано независимым предиктором прогноза у больных АГ и ИБС [17,43]. Результаты ряда крупных исследований показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий при повышении СПВ в аорте (PWV) на 1 м/с увеличивается на 39%, а возрастание PWVcf на 1 м/с сопряжено с увеличением риска смерти на 10% [380].

Установлено, что структурно-функциональные изменения артерий усугубляются по мере прогрессирования ХСН. Е.С. Яворова и соавт. (2012) установили, что увеличение ФК ХСН сопряжено со снижением амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, повышением толщины интимо-медиаального комплекса сонных артерий и ограничением растяжимости аорты [51].

Ю.Ф. Осмоловская и соавт. (2011) показали, что по мере нарастания тяжести ХСН, как при сохраненной, так и сниженной сократительной функции ЛЖ происходит ухудшение показателей жесткости артериальной стенки, центральной отраженной волны и вазореактивности микроциркуляторного русла [35].

Таким образом, в последние годы накоплены многочисленные данные об особенностях и прогностическом значении сосудистого ремоделирования при ХСН, однако в доступной нам литературе не найдено данных о выраженности

структурно-функциональной перестройки артерий при ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня NT-proBNP, почечной функции и наличия анемии.

1.4. Роль миокардиального и оксидантного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Общепризнанным является участие повышенного миокардиального стресса в патогенезе ХСН. Согласно закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисполостному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Повышение миокардиального стресса сопровождается увеличением секреции ряда гуморальных факторов: мозгового натрийуретического пептида (BNP), синтезирующегося в виде неактивной формы – терминального предшественника - NT-proBNP; адреномедуллина; белка ST2 – рецептора ИЛ-1. E.Braunwald (2008) классифицировал эти факторы как «маркеры миокардиального стресса» [97].

Семейство натрийуретических пептидов включает мозговой НУП (BNP), синтезирующийся в основном в миокарде желудочков; предсердный НУП (ANP) синтезирующийся преимущественно в кардиомиоцитах предсердий и в почках и С-тип НУП (CNP), синтезирующийся преимущественно в эндотелии сосудов и участвующий в сосудистом ремоделировании. В последние годы установлено, что CNP также синтезируется в миокарде и может препятствовать ремоделированию ЛЖ после инфаркта миокарда [402]. Эффекты НУП сопряжены с артериальной вазодилатацией, повышенным диурезом и натрийурезом, противодействием РААС (за счет снижения активности ренина плазмы и ингибирования секреции альдостерона) и СНС, липолизом, антимитотической активностью [97,401].

Многочисленные исследования выявили значимость маркеров миокардиального стресса, главным образом BNP и NT-proBNP, для оценки риска, диагностики, мониторинга терапии и прогноза при ХСН [133,229,236,305,482]. А результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований: Val-HeFT и

PEACE показали, что в сравнении с BNP NT-pro-BNP является лучшим предиктором смертности и повторных госпитализаций больных ХСН [314,348].

BNP высокочувствителен к нарастанию миокардиального стресса. Установлено, что пусковым фактором его повышенной экспрессии является растяжение кардиомиоцитов в ответ на перегрузку объемом и повышенное давление заполнения ЛЖ [251,303]. Известно также, что экспрессия BNP повышается в ответ на ишемию миокарда, тахикардию, аритмии, повышение в крови уровня ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, а также глюкокортикоидов, тиреотропных гормонов, независимо от гемодинамических нагрузок камер сердца [267]. Установлено, что уровень NT-proBNP находится в прямой зависимости от выраженности оксидантного стресса [201]. При легочной гипертензии различной этиологии также отмечено повышение плазменных уровней BNP и NT-proBNP [336,413].

Исследования последних лет показали, что уровни BNP и NT-proBNP выше у женщин и прямо пропорциональны возрасту [375,421] и обратно пропорциональны индексу массы тела [134,421]. R. Irzanski с соавт. (2007) выявили, что у больных АГ уровень ANP и BNP тесно коррелирует с ИММЛЖ, толщиной задней стенки ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, относительной толщиной стенок (ОТС) ЛЖ, причем высокие концентрации BNP могут быть маркером концентрической ГЛЖ [230].

Установлено, что повышение уровня BNP и NT-proBNP отмечается при почечной дисфункции, что может искажать их пороговый уровень для диагностики ХСН [300]. Многочисленные исследования показали, что уровень BNP начинает повышаться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 ml/min/1,7 м² [318]. По результатам исследования PRIDE (2006) определено, что уровень NTproBNP > 1200 пг/мл является точкой разделения для диагностики ХСН и остается сильным независимым предиктором прогноза у больных ХСН со СКФ менее 60 мл/мин/1,7 м² [66]. Взаимосвязь между уровнем BNP и функцией почек является сложной, многофакторной и отражает контр-регуляторный ответ от сердца к почке. Повышение уровня BNP может быть обусловлено не только

падением клубочковой фильтрации, но и снижением клиренса эндопептидаз и рецепторов НУП в почечной ткани, уменьшением почечного ответа на BNP. В свою очередь гиперволемиа и гипертензия, характерные для почечной дисфункции, способствуют повышению уровня BNP и, особенно, NT-proBNP. У пациентов с почечной дисфункцией наблюдается тенденция к более высокому давлению в предсердиях, увеличению массы ЛЖ, что также ведет к повышению уровня BNP [234,279,442,454].

В последние годы накапливаются данные о двух новых маркерах миокардиального стресса: адреномедуллине и белке ST2, однако аналитические методы их определения еще не стандартизированы. Адреномедуллин, синтезирующийся в сердце, надпочечниках, легких и почках, является мощным вазодилататором с инотропными и натрийуретическими свойствами. Доказано, что его продукция стимулируется при перегрузке сердца давлением и объемом [337]. Имеются данные, что уровень ST2, высвобождающийся при растяжении миоцитов, значительно повышается у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и является независимым предиктором смертности у данных пациентов [235,464].

В развитии и прогрессировании ХСН важное значение придается также оксидантному стрессу [163,218,435], который является результатом дисбаланса между реактивными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS), в частности, супероксида, перекиси водорода, гидроксильных радикалов [79] и эндогенной антиоксидантной защиты организма. Установлено, что увеличение продукции ROS ведет к эндотелиальной дисфункции, росту и апоптозу гладкомышечных клеток, миграции моноцитов, перекисному окислению липидов, воспалению и депонированию белков ЭЦМ в сосудистой стенке и миокарде [112,155,207, 447]. На сегодняшний день известно несколько ферментных систем, участвующих в образовании ROS: NAD(P)H-оксидазы, ксантин-оксидаза, митохондриальная передача электронов по электронной транспортной цепи [465]. Основным источником ROS является семейство NADPH-оксидаз (NOX), состоящее из 7 изоформ: NOX1-5 и DUOX1-2. Центральная роль отводится

изоформе NOX4, которая отличается высоким уровнем экспрессии в тканях сердечно-сосудистой системы. [115]. R. Dworakowski и соавт.(2008) выявили значительное повышение уровня NOX4, супероксида, СРП и более тяжелую эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой, при этом уровень NADPH-зависимого супероксида прямо коррелировал с ФК ХСН и уровнем СРП [163]. J. Kuroda и соавт. (2010) в эксперименте показали, что NOX4 в кардиомиоцитах является основным источником митохондриального оксидантного стресса, усугубляющего миокардиальную дисфункцию, апоптоз, интерстициальный фиброз у мышей с СН, индуцированной перегрузкой давлением [275]. Уровень NOX регулируется различными гуморальными факторами, включая цитокины(ФНО- α), ростовые факторы (TGF- β) и вазоактивные субстанции (АТII). Многочисленные исследования продемонстрировали участие АТII в NAD(P)H-зависимой активации ROS [325,373,387]. В недавних работах детализирована триггерная роль АТII в продукции ROS в митохондриях через RIRR (ROS-индуцированное ROS высвобождение) механизм [96,484].

Ряд исследований продемонстрировали роль трансформирующего фактора роста- β в активации Nox4 в различных типах клеток, включая кардиальные фибробласты, эндотелиальные клетки почек [129,214,231,411]. Также установлено, что активация NADPH-оксидаз реализуется и через систему вазоконстрикторных пептидов – эндотелинов (ЕТ1-3) [132]. В свою очередь АТ II и альдостерон могут стимулировать продукцию ЕТ-1 [281,340].

Физические факторы, такие как растяжение, ударная волна, гемодинамический стресс также стимулируют активацию NOX [206,282]. Установлено, что гипоксия и ишемия способствуют активации Nox4 [298,451].

С учетом трудности определения ROS в организме человека для оценки оксидантного стресса у больных ХСН могут быть использованы опосредованные маркеры: уровень окисленных липопротеидов низкой плотности, малонового диальдегида и миелопероксидазы, биопиррина мочи (окислительного метаболита билирубина) [221], и изопростана плазмы и мочи [368]. Установлено, что уровни

миелопероксидазы в плазме и изопростана коррелируют с тяжестью ХСН и являются независимыми предикторами смертности при ХСН [420]. К. Kameda и соавт.(2003) также показали, что уровень 8-изопростана мочи коррелирует с плазменными концентрациями матриксных металлопротеиназ, высокий уровень которых может ускорить патологическое ремоделирование желудочков и увеличить тяжесть ХСН [242].

В последние годы появились данные о роли ксантинооксидазы в патогенезе ХСН [86]. Установлено, что повышение активности ксантинооксидазы коррелирует с повышением продукции мочевой кислоты, которая в настоящее время рассматривается как независимый предиктор выживаемости при ХСН [64,256].

Таким образом, в литературе имеются многочисленные доказательства участия повышенного миокардиального и оксидантного стресса в патогенезе ХСН. Однако вопросы взаимосвязи ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН с выраженностью миокардиального и оксидантного стресса на сегодняшний день мало изучены.

1.5. Роль дисбаланса системы эндогенного коллагенолиза в ремоделировании органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности

Дисбаланс в системе эндогенного коллагенолиза, включающей семейство ферментов деградации экстрацеллюлярного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММП), и их тканевых ингибиторов (ТИМП) на сегодняшний день признан одним из важнейших звеньев ремоделирования органов-мишеней при ХСН [99].

Известно, что кроме регуляторных ЭЦМ-протеинов (ММП и ТИМП) ЭЦМ включает коллаген в основном I и III типа, фибронектин, ламинин, эластин, фибриллин, протеогликаны и гликопротеины [174]. Гомеостаз ЭЦМ поддерживается, в первую очередь, строго контролируемым балансом между функционированием ММП и ТИМП [327]. Установлено, то внешние факторы, в

частности, растяжение, повреждение и т.д. модулируют экспрессию компонентов системы коллагенолиза [310]. Регуляторами концентрации и взаимодействия ММП и их ингибиторов выступают факторы транскрипции: нуклеарный фактор-κВ, полиома А-связывающий протеин-3, активатор-протеин-1, гепарин-связывающий эндотелиальный фактор роста, Т-ростовой фактор и др. [144,310].

В. López и соавт. (2010) классифицировали биомаркеры метаболизма коллагена на сывороточные маркеры синтеза коллагена: карбокси-терминальный пропептид проколлагена I и III типа (PICP и PIIICP) и амино-терминальный пропептид проколлагена I и III типа (PINP и PIIINP); сывороточные маркеры деградации коллагена: ММП-1, ММП-2, ММП-9, СТР-1; сывороточные маркеры ингибирования деградации коллагена: TIMP-1. Преобладание синтеза коллагена над деградацией ведет к миокардиальному фиброзу, что повышает диастолическую жесткость миокарда, способствует гипертрофии желудочков и диастолической дисфункции. Преобладание деградации коллагена над синтезом приводит к разрушению коллагеновых волокон, снижению растяжимости миокарда и в конечном итоге к дилатации желудочков и систолической дисфункции. При этом обе модели могут сосуществовать в различной степени в пределах одного миокарда [294].

В ряде исследований показана прямая корреляция между уровнем PICP, ИММЛЖ и жесткостью миокарда, определяющей диастолическую дисфункцию [140,153,293]. М. Cicoira и соавт. (2004) установили, что уровень PIIINP у больных с ХСН является независимым предиктором неблагоприятных исходов [119].

В. Lopez и соавт. (2006) выявили обратную корреляцию между отношением MMP-1:TIMP-1 и фракцией выброса и прямую корреляцию с конечным диастолическим объемом ЛЖ у больных ХСН [295]. R. Querejeta и соавт. (2004) установили прямую взаимосвязь между увеличением синтеза коллагена I типа и выраженностью миокардиального фиброза у пациентов с ХСН [372].

Показано, что увеличение жесткости миокарда за счет развития фиброза ассоциируется с увеличением активности TIMP-1 и уменьшением активности СТР-1 [138,174,186]. J. Hansson и соавт. (2009) в большом проспективном популяционном исследовании пожилых лиц, не имеющих в анамнезе ИБС, ХСН и сосудистой патологии, обнаружили достоверную прямую корреляцию уровня TIMP-1 с ММЛЖ и толщиной стенок ЛЖ и обратную корреляцию с ФВ ЛЖ при отсутствии связей с диастолической функцией. Уровень ММП-9 у обследуемых слабо коррелировал только с толщиной стенок ЛЖ и IVRT [211].

Метаанализ С. Marchesi и соавт. (2012) 16 исследований подтвердил значение TIMP-1 как предиктора ГЛЖ при АГ [311]. Результаты исследования A.González и соавт. (2010) продемонстрировали прямую взаимосвязь давления заполнения ЛЖ с уровнем TIMP-1 и обратную связь с отношением MMP-1:TIMP-1 у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса. Также авторы обнаружили прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и TIMP-1, не зависящую от возраста, пола, функционального класса ХСН и пульсового давления, и обратную корреляцию NT-proBNP с отношением MMP-1:TIMP-1. Эта корреляция также не зависела от пола и пульсового давления, но ассоциировалась с возрастом и функциональным классом ХСН [204].

Установлено, что деформация экстрацеллюлярного матрикса миокарда за счет избыточного отложения патологического коллагена реализует формирование очагов высокой аритмогенной готовности и может играть важную роль в развитии ВКС [241,255]. S. Frantz и соавт. (2008) показали, что ММП-9 и TIMP-1 являются самостоятельными предикторами смертности у больных ХСН [189].

Результаты иммуногистохимических исследований в экспериментах на животных и у больных хроническим гломерулонефритом, сахарным диабетом, системными васкулитами и др. подтверждают экспрессию в почках широкого спектра ММП и их ингибиторов [125,283,292,381,382,419]. Установлено, что ММП играют ключевую роль в процессах протеолиза в почках – расщеплении компонентов ЭЦМ, деградации базальной мембраны и ряда клеточных поверхностных белков [108]. Предполагают, что чрезмерное накопление ЭЦМ

при ХБП, ведет к изменению уровней ММП/ТИМР. Избыточная экспрессия ТИМР-1 может способствовать пролиферации фибробластов независимо от ингибирования ММП[299]. С другой стороны, показано, что дефицит ТИМР-1 не предотвращает фиброз, что возможно, связано с компенсаторным повышением активности других ТИМР[253]. Деградация базальной мембраны, состоящей в основном из коллагена IV типа и ламинина, металлопротеиназами (ММП-2,-7 и -9) может оказать отрицательное влияние на целостность почечной паренхимы и способствовать прогрессированию ХБП. Тканевой активатор плазминогена, с одной стороны, может служить митогеном для почечных фибробластов и способствовать их выживанию [226], с другой стороны он способен индуцировать активность ММП-9, которая, вероятно, играет решающую роль в почечном фиброгенезе [475]. Исследователи делают вывод, что взаимоотношения ЭЦМ и ММП при ХБП очень сложны и могут быть разнонаправленными в зависимости от модели и стадии ХБП [419].

В литературе имеются работы, посвященные изучению ремоделирования сосудов при ХБП [117,118]. Установлено, что протеолитические продукты ММП-опосредованной деградации коллагена, такие как эндостатин, являясь важнейшими посредниками в регуляции биологии клеток эндотелия и ангиогенеза, отрицательно влияют на почечные сосуды и могут способствовать ухудшению почечной функции [76,467].

Таким образом, в последние годы накоплены многочисленные данные о роли системы эндогенного коллагенолиза в ремоделировании органов-мишеней при ХСН, однако в доступной нам литературе не найдено данных об уровне маркеров дисбаланса ЭЦМ у больных ХСН в зависимости от тяжести ХСН, оцененной по ФВ и уровню NT-proBNP, почечной функции, наличия анемии.

1.6. Роль повышенной частоты сердечных сокращений как маркера прогрессирования поражения органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности

Важным центральным звеном патогенеза ХСН является активация симпатической нервной системы (СНС) - одной из ведущих систем, поддерживающих артериальное давление и периферическую перфузию органов на оптимальном уровне [26,33,120,150,185,205].

Известно, что гемодинамические эффекты длительной активации СНС проявляются повышением ЧСС и вазоконстрикцией, что сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарного резерва [23], снижением почечного кровотока вследствие спазма афферентных артериол и повышения сосудистого сопротивления, что ведет к снижению СКФ, уменьшению канальцевой реабсорбции натрия и воды [8].

УМ. Kang и соавт. показали, что в гипоталамусе экспериментальных животных с СН, индуцированной ишемией, повышен уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и ФНО- α), что также способствует гиперактивации СНС и РААС и прогрессированию ХСН [244]. Имеются данные о роли простагландина E₂ как медиатора активации СНС и провоспалительных цитокинов [181,481].

В многочисленных исследованиях показано, что повышение ЧСС является ведущим симптомом ХСН [102,424], маркером прогрессирования поражения органов-мишеней у больных ХСН [91,93,264] и является независимым прогностическим фактором [202,240,247,417].

На доклиническом этапе ХСН синусовая тахикардия выступает, наряду с возрастанием НУП и адренергической вазоконстрикцией, одним из факторов поддержания адекватного нагрузкам минутного объема сердца. С усугублением миокардиальной недостаточности и системных нейрогуморальных нарушений тахикардия утрачивает свое компенсаторное значение [15].

Повышенная ЧСС отрицательно влияет в первую очередь на диастолическую функцию ЛЖ вследствие уменьшения времени диастолического наполнения ЛЖ и времени коронарной перфузии, увеличения потребления миокардом кислорода, что приводит к замедленному расслаблению ЛЖ [209]. При наличии систолической дисфункции ЛЖ возрастание ЧСС свыше 90-100 уд/мин сопровождается феноменом Treppe (эффект Bowditch) - парадоксальным, пропорциональным выраженности тахикардии снижением ударного объема ЛЖ в отличие от здорового миокарда с его нормальной хронотропной зависимостью (увеличением силы сокращений по мере их учащения) [104,212,344].

В экспериментальных исследованиях было показано, что повышение ЧСС индуцирует эндотелиальную дисфункцию [130,160] и ускоряет развитие атеросклероза [80]. Установлено, что повышение ЧСС ассоциируется с повышением жесткости сосудов и, в первую очередь, аорты [82]. В эксперименте на животных АА. Mangioni и соавт. выявили снижение эластичности сонных артерий при стимуляции тахикардии [309]. AG. Stanley и соавт. (2000) показали, что увеличение синтеза коллагена в гладкомышечных клетках сосудов зависит от ЧСС и амплитуды растяжения [406]. НМ. Su и соавт. (2007) установлено, что стимуляция тахикардии у пациентов даже без органических заболеваний сердца сопровождается достоверным увеличением плече-лодыжечной СПВ, но снижением индекса ABI [412].

Повышение ЧСС играет важную роль в снижении вариабельности ритма сердца у больных ХСН [422]. Сочетание повышенной ЧСС покоя и желудочковой эктопической активности значительно повышает риск сердечно-сосудистой смертности [170]. Высокая ЧСС, снижение ВРС, наличие желудочковых аритмий у больных ИБС и ХСН рассматриваются как предикторы развития внезапной кардиальной смерти, жизнеугрожающих нарушений ритма, инфаркта миокарда и других тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности [240,247].

А. Diaz и соавт. (2005) в крупном проспективном исследовании показали, что повышение ЧСС более 77 уд/мин у больных с документированной или

вероятной ИБС ассоциируется с наибольшим риском госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертельных исходов и является независимым предиктором первой госпитализации по поводу ХСН [151]. В рандомизированном многоцентровом исследовании BEAUTIFUL (2008) доказано, что повышение ЧСС более 70 уд/мин у больных ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ<40%) коррелирует с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 34%, инфаркта миокарда – на 46%, госпитализаций по поводу ХСН – на 53% [187].

Результаты исследования DIAMOND (2010) продемонстрировали достоверную зависимость 10-летней выживаемости пациентов с постинфарктной ХСН в зависимости от значений ЧСС [188].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о значимом влиянии повышенной ЧСС на течение и прогноз ХСН, однако нами не найдено сведений о взаимосвязи повышенной ЧСС и показателей жесткости артериальной стенки, уровня маркеров ЭЦМ у больных ХСН ишемической этиологии.

1.7. Анализ маркеров внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности

Несмотря на успехи в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота внезапной кардиальной смерти (ВКС) остается высокой по данным эпидемиологических исследований и составляет 1 на 1000 среди взрослого населения старше 35 лет и 1 на 100000 среди детей и подростков [335]. Причиной такой неблагоприятной статистики является не только недостаточная эффективность немедикаментозных и лекарственных мер в ее профилактике, но и трудности в стратификации риска развития ВКС среди больных, имеющих множественные факторы риска и коморбидную патологию [171]. АГ с формированием ГЛЖ, особенно в сочетании с ишемией миокарда, – является независимым предиктором развития ВКС [75]. Высокая желудочковая эктопическая активность, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в

покое, так и при нагрузке, показатели среднесуточной вариабельности ритма сердца и дисперсии интервала QT, снижение ФВ ЛЖ по данным ряда исследований и рекомендаций представлены как возможные предикторы ВКС у больных АГ и ИБС [151,169,193,202,213,354,414].

Определение вариабельности ритма сердца (BPC) и АД является одним наиболее информативных неинвазивных методов, позволяющих спрогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и, прежде всего, ВКС [202,213]. Установлено, что у больных ИБС в сочетании с АГ снижение SDNN ассоциировано с высоким риском внезапной сердечной смерти, а повышенная среднесуточная вариабельность АД свидетельствует о высоком риске развития инсульта и транзиторной ишемической атаки [248]. Снижение SDNN и триангулярного индекса наблюдается после перенесенного инфаркта миокарда и расценивается как предиктор неблагоприятного прогноза [202,213].

Снижение BPC у больных ХСН, как независимый прогностический фактор смертности и осложнений, подтверждается многочисленными исследованиями [177,195,345,369]. Годичная выживаемость больных ХСН достоверно ниже при SDNN менее 100 мс в сравнении с больными с SDNN более 100 мс [369]. А уровень SDNN менее 70 мс коррелирует с высоким риском смерти больных ХСН в ближайшие 6 месяцев [177].

А. Pathak и соавт. (2000) считают, что анализ BPC у больных ХСН по прогностической значимости превосходит удлинение интервала QT [357].

Е.В. Чухнин и соавт. (2011) установили, что снижение SDNN менее 100 мс достоверно коррелирует с увеличением минимальной ночной ЧСС (более 64 уд/мин), которое, по мнению авторов, может также расцениваться как маркер ВКС у больных ХСН [49].

Известно, что риск ВКС зависит от выраженности ГЛЖ и связан с систолической дисфункцией левого желудочка [355,376]. По данным Е.С. Stecker и соавт. (2006) риск ВКС увеличивался по мере снижения ФВ ЛЖ в диапазоне низких значений, а при сохраненной ФВ – зависел от наличия других факторов риска ВКС [407]. Наличие эктопической желудочковой активности и снижение

ВРС при ГЛЖ связывается с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии и фиброза, а также опосредованно за счет снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации СНС [193,202,241,255].

Значимость пульсового АД как предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего и пожилого возраста доказана в многочисленных крупномасштабных исследованиях [70,90,156,284,354,378] С. U. Chae и соавт.(1999) установили, что повышение пульсового АД на каждые 10 мм ртст. увеличивает относительный риск ХСН на 14%, а уровень пульсового давления >67 мм ртст. сопряжен с увеличением риска ХСН на 55% [111]. V.Vaccarino и соавт. (2000) выявили увеличение риска ИБС на 12%, ХСН – также на 14% и общей летальности на 6% при повышении пульсового давления на 10 мм ртст. у лиц старше 65 лет [448]. Установлено, что ИММЛЖ, уровни ANP и BNP повышаются даже у нормотензивных лиц категории «Non-dipper» [225]. E. Ingellson и соавт. (2006) выявили, что в 2,21 раза увеличивается относительный риск развития ХСН у мужчин категории «Non-dipper» [228].

Известно, что увеличение жесткости крупных артерий обуславливает более ранний возврат отраженной пульсовой волны, что приводит к увеличению САД и уменьшению ДАД [285]. Высокий уровень пульсового АД обуславливает большее растяжение артерий в течение сердечного цикла и более интенсивное разрушение волокон эластина, способствует ГЛЖ, приводит к увеличению потребления кислорода миокардом, обуславливает уменьшение коронарного кровотока, создавая предпосылки к возникновению ишемии миокарда [343,378].

С целью оптимизации снижения ВКС с учетом этиологии и других факторов влияния на риск ее развития продолжается изучение дополнительных механизмов, которые при подтверждении их значимости могут внести определенный вклад в решение проблемы ВКС. Так в ряде последних исследований большое внимание уделяется генетическим детерминантам развития ВКС[277]. У больных ИБС в качестве потенциальных маркеров ВКС оцениваются иммуногистохимические маркеры, такие как C5b-9, фибронектин,

миоглобин, тропонины, а также омега-3-индекс в эритроцитах, натрийуретический пептид и другие [106,383,396]. У больных без сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска их развития, в том числе АГ, риск ВКС увеличивается более, чем в 2 раза при низкой концентрации витамина D в крови и высокого содержания паратгормона [141].

Данные о взаимосвязи ГЛЖ с показателями вариабельности ритма сердца и АД, длительности интервалов QT, QTc и суточной дисперсии интервала QT, наличия желудочковой эктопической активности у больных ХСН недостаточны и требуют дальнейшего изучения в целях оценки прогноза этих больных.

1.8. Роль анемии в прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Установлено, что возникновение анемии у больных ХСН является одной из детерминант неблагоприятных исходов. Распространенность анемии у больных ХСН по обобщенным данным составляет от 4 до 23%, а у пациентов ХСН, страдающих сахарным диабетом, ХБП, пожилых частота анемии увеличивается до 30-61% [65]. Результаты крупных многоцентровых исследований последних лет (PRAISE, ELITE II, Val-HeFT, COMET, TRACE) показали значимость анемии как независимого предиктора смертности и госпитализаций у больных ХСН: у пациентов ХСН II-IV ФК, ФВ<40 % и анемией риск смерти увеличивается в среднем на 52-60 %, а риск госпитализаций – на 43-47 % по сравнению с подобными пациентами без анемии [61,259,331,392,449].

Ведущее значение в развитии анемии при ХСН придают формированию кардиоренального синдрома, обусловленного гипоперфузией почек в результате снижения сердечного выброса [399]. Кардио-ренальные отношения и взаимодействие их с анемией представляют в настоящее время в виде треугольника и обозначают термином кардио-ренальный анемический синдром,

при чем каждая из составляющих треугольника может запустить или усугубить течение остальных составляющих [400].

Прогрессирующая ишемия и необратимое уменьшение массы функционирующей почечной ткани при КРС обуславливает снижение синтеза эритропоэтина [122,400]. Установлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов (в первую очередь, ФНО- α), ассоциированный с ХСН, является дополнительным фактором, оказывающим угнетающее действие на продукцию эритропоэтина [350]. Также отмечено, что повышение уровня ИЛ-6 при ХСН приводит к увеличению синтеза в печени гепсидина - регулятора гомеостаза железа, что ведет к снижению всасывания и биодоступности железа [145]. В последние годы появились данные о повышении уровня эритропоэтина, вероятно, в ответ на нарастающую гипоксию, по мере утяжеления ФК ХСН [178], что ассоциируется с худшим прогнозом этих больных [198,199].

Установлено, что концентрация эритропоэтина у больных ХСН не коррелирует с уровнем гемоглобина [81] и ФВ ЛЖ, но коррелирует с уровнем NT-proBNP и СРП [198].

Гемодилуция, ассоциированная с задержкой жидкости, вследствие активации РААС и увеличения секреции вазопрессина при КРС, также влияет на уровень гемоглобина и прогноз при ХСН [466].

Анемия при ХСН может усугубляться приемом лекарственных препаратов: ИАПФ, способных через образование эндогенного тетрапептида угнетать пролиферацию эритроидных предшественников в костном мозге [286], нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе аспирина, повышающих риск «субклинических» желудочно-кишечных кровотечений [48]. Другим потенциальным механизмом анемии является возникновение синдрома мальабсорбции и недостаточности питания при застойной ХСН [114,408].

Наличие анемии ведет к прогрессированию ремоделирования и дисфункции левого желудочка при ХСН [135]. Гипоксия тканей вследствие анемии усугубляет каскад нейрогуморальных отношений при ХСН, ведущий в конечном итоге к ухудшению систолической и диастолической функции ЛЖ [398]. PN. Srivistava и

соавт. установили, что выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, ассоциированной с увеличением ММЛЖ, в когорте больных сахарным диабетом 2 типа прямо коррелирует с тяжестью анемии и не зависит от функции почек, а выраженность анемии коррелирует с уровнем NT-proBNP [405]. Пациенты с изолированной диастолической дисфункцией и анемией имеют худший прогноз, не зависящий от пола, наличия диабета, АГ, ИБС, нарушения функции почек и приема лекарственных препаратов [101].

В доступной нам литературе не найдено данных о взаимосвязи анемии с показателями жесткости артериальной стенки, уровнем маркеров дисбаланса ЭЦМ у больных ХСН ишемической этиологии.

1.9. Взаимосвязи ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности

В последние годы возрос интерес исследователей к изучению механизмов вентрикуло-артериального взаимодействия у больных ХСН. Многочисленные исследования свидетельствуют, что повышенная ЖАС, сосудистая нагрузка и нарушенное вентрикуло-сосудистое взаимодействие являются важными патогенетическими звеньями развития ХСН, во многом определяя ремоделирование миокарда ЛЖ. Повышение жесткости артерий приводит к увеличению скорости отраженной волны и преждевременному завершению сокращения ЛЖ, что ведет к увеличению постнагрузки на сердце, повышению жесткости миокарда, формированию гипертрофии ЛЖ, ухудшению коронарной перфузии [95,162,191,237,250,349,385].

А. Desai и соавт. (2009) установлена прямая корреляция ММЛЖ и давления наполнения с основными показателями ЖАС, нарастающей по мере присоединения АГ и ХСН [142].

WC. Tsai и соавт. (2013) установили наличие корреляций между повышением артериальной жесткости, дисперсии пульсовой волны и диастолической дисфункцией ЛЖ [439].

Данных о выраженности сосудистого ремоделирования в зависимости от почечной функции у больных ХСН в доступной литературе нами не найдено. Однако есть многочисленные доказательства взаимосвязи между прогрессированием ХБП и повышением жесткости артерий [89,254,437,460].

Кроме того, Н. Tomiyama и соавт. (2010) установили, что повышение плече-лодыжечной СПВ на 1 м/с у лиц с нормальной функцией почек на 36% увеличивает риск снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² через 5-6 лет наблюдения [436].

Основными патофизиологическими механизмами сосудистого ремоделирования при ХБП считают эндотелиальную дисфункцию, активацию РААС, повышение продукции эндотелина, деформацию ЭЦМ, хроническое воспаление, кумуляцию AGE (конечных продуктов гликирования) [341].

Эндотелиальная дисфункция у больных ХБП ассоциируется с повышенным оксидантным стрессом, АГ, сопутствующим сахарным диабетом и снижением клиренса уремических токсинов, в частности, диметиларгинина – ингибитора NO-синтетазы [92,175,450].

В эксперименте и в клинических исследованиях показано, что при повреждении почек наблюдается повышение жесткости артериальной стенки, ассоциированное с увеличением объема ЭЦМ и продукции MMP, дисбалансом между содержанием эластических и коллагеновых волокон [59,117,233].

Также прогрессирование ХБП и ЖАС ассоциируется с активацией системы эндотелинов, в первую очередь, эндотелина-1, обеспечивающего выраженный вазоконстрикторный эффект [69,149].

Значительные изменения архитектоники сосудистой стенки были продемонстрированы как при экспериментальной почечной дисфункции, так и у больных с ХПН [59,239,289,290]. Эти изменения состоят в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, что ассоциируется с повышением содержания кальция и расширением экстрацеллюлярного матрикса, а также с увеличением количества коллагена при относительном уменьшении содержания эластических волокон [59].

В последние годы накапливаются данные о роли регуляторов метаболизма костной ткани (остеопротегерина, фетуина-А, пирофосфата, матриксного Gla протеина (MGP), фибробласт-ростового фактора-23 (FGF-23), остеопонтина) в увеличении жесткости и кальцификации сосудистой стенки у больных ХБП, что позволяет рассматривать их как новую терапевтическую мишень и маркер прогноза [341].

Таким образом, многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают концепцию ХСН как системного заболевания с поражением многих органов и систем. Однако данные о взаимосвязи поражения органов-мишеней при ХСН недостаточны и требуют дальнейшего изучения.

1.10. Влияние лекарственных препаратов на детерминанты ремоделирования органов-мишеней при ХСН

Регресс ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН имеет огромное значение для улучшения прогноза. Мета-анализ D.G. Kramer и соавт. (2010) 30 исследований с первичной конечной точкой сердечно-сосудистой смертности и 88 исследований, изучающих ремоделирование ЛЖ (динамику ФВ, КСО, конечного диастолического объема (КДО), ИММЛЖ) у больных ХСН с систолической дисфункцией показал, что положительное влияние на ремоделирование ЛЖ 25 различных лекарственных препаратов или девайсов в течение 6-17 месяцев наблюдения достоверно коррелирует со снижением смертности [268].

Многочисленные клинические исследования доказали значимое органопротективное и прогностическое влияние на ХСН нейрогуморальных антагонистов – ИАПФ и сартанов. Два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования CONSENSUS и SOLVD-Treatment впервые показали, что назначение ИАПФ снижает относительный риск смертности на 27% в исследовании CONSENSUS и на 16% в SOLVD-Treatment [166,168].

Последующие рандомизированные исследования (HOPE, ATLAS, Solvd-Prevention, SAVE, AIRE, TRACE) подтвердили результаты данных трайлов. По обобщенным данным на фоне применения ИАПФ смертность больных с ХСН снижается в среднем на 23%, а общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН - на 35% [173,184,197].

Положительное влияние БРА на прогноз больных ХСН также доказано многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями (Val-HeFT, CHARM-Added, CHARM-Alternative, ELITE, HEAAL, VALIANT, OPTIMAAL) [107,123,152,261,263,361,362,452]. Ключевыми из них явились Val-HeFT, CHARM-Added, в которых было показано, что терапия БРА снижает риск госпитализации вследствие ХСН на 24 % в Val-HeFT и на 17% в CHARM-Added% [107,123]. Кроме этого, в исследовании CHARM-Added добавление кандесартана к стандартной терапии ХСН привело к статистически значимому снижению относительного риска кардиоваскулярной смертности на 16% [123].

Кардиопротективное действие ИАПФ впервые было продемонстрировано в конце 80-х годов, когда М.А. Pfeffer с соавт. показали, что назначение каптоприла в течение года после инфаркта миокарда препятствует прогрессированию дилатации ЛЖ [362]. В под-исследовании SOLVD было установлено, что эналаприл в сравнении с плацебо оказывает положительное влияние на объем ЛЖ и ФВ у больных с систолической дисфункцией в течение 3-х лет наблюдения [260]. По данным исследования PREAMI длительное назначение периндоприла у пожилых пациентов с инфарктом миокарда снижает вероятность развития ремоделирования ЛЖ и ХСН [180].

В экспериментальной работе D.Yamamoto и S.Takai (2009) указана возможность ИАПФ предотвращать ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда путем прямого ингибирующего действия на MMP-9 [473].

Результаты эхокардиографического подисследования Val-HeFT показали, что у пациентов с систолической сердечной недостаточностью терапия валсартаном в сравнении с плацебо в комбинации с ИАПФ или БАБ приводит к

обратному ремоделированию ЛЖ, что сопровождается значимым уменьшением диастолического диаметра ЛЖ и увеличением ФВ [472].

В экспериментальной работе Y. Maejima и соавт. (2011) было показано, что телмисартан предотвращает ремоделирование миокарда после инфаркта за счет уменьшения его гипертрофии и фиброза [304].

Многочисленные клинические исследования (EUCLID, AIPRI, REIN, AASK и др.) доказали наличие нефропротективных свойств ИАПФ [55,313,365,432].

Результаты многих международных исследований MARVAL, RENAAL, IRMA-2, ESPRIT, INNOVATION и др., российского проекта Три Ф (Флаг, Фасон, Фагот) представили убедительные доказательства нефропротективного эффекта и БРА [18,98,306,390,391,453].

Установлено, что ИАПФ и БРА замедляют прогрессирование и индуцируют регресс поражения почек. Этот эффект обусловлен как собственно антигипертензивным действием ингибиторов РААС, так и блокированием органоповреждающего действия АП II, то есть дополнительным (АД-независимым) органопротективным влиянием [38]. Однако применение ИАПФ или БРА у больных ХСН сопряжено с риском ухудшения функции почек вследствие развития гиперкалиемии и неблагоприятного перераспределения тубулярного кровотока на фоне гипотензии [29].

Мета-анализ P. Susantitaphong и соавт. (2013) 59 рандомизированных исследований эффективности и безопасности комбинированной блокады РААС по сравнению ее с однокомпонентной блокадой в терапии хронической болезни почек показал более значимое уменьшение альбуминурии и протеинурии на фоне комбинированной блокады РААС, но и более выраженное снижение СКФ, более высокий риск гиперкалиемии и гипотензии и отсутствие влияния на госпитализацию и смертность [415].

Ряд крупных исследований (BANFF, TREND, COMPLIOR, EUROPA(под-исследования PERFECT и PERTINENT), ASCOT-CAFE, DAPHNET) продемонстрировали положительное влияние ИАПФ на жесткость артерий у больных АГ и ИБС [63,67,68,109,307,308,438,470].

Недавний мета-анализ многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, проведенный Y. Shahin и соавт. (2012) подтвердил положительное влияние ИАПФ на показатели жесткости артериальной стенки у больных АГ, по всей вероятности, не связанное с их антигипертензивным эффектом [388]. Антиатеросклеротический эффект ИАПФ с достоверным уменьшением толщины интима-медиа сонной артерии на фоне приема рамиприла был выявлен в под-исследовании HOPE-SECURE [433]. Вазопротективные свойства ИАПФ связывают с накоплением тканевого брадикинина, стимулирующего высвобождение эндотелийзависимых расслабляющих факторов (NO, простациклин, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор), влиянием на уровне воспалительных молекул, молекул адгезии и снижению жесткости артерий за счет изменения соотношения коллагенов I и III типа [34].

Имеются публикации о вазопротективном влиянии БРА, преимущественно у больных АГ [45,54,60,333,443,457]. В исследованиях ValPREST и VALVACE был подтвержден антиатеросклеротический эффект БРА: на фоне валсартана наблюдалось значимое уменьшение частоты рестенозов после стентирования коронарных артерий [359,360].

В эксперименте на животных показано, что БРА способны подавлять активацию MMP-2 в экстрацеллюлярном матриксе артерий, что приводит к уменьшению роста и нестабильности атеросклеротических бляшек [116].

В литературе имеются данные о сравнимом вазопротективном эффекте ИАПФ и БРА [403]. Единичные работы указывают на более выраженный вазопротективный эффект БРА в сравнении с ИАПФ [57].

Исследования CIBIS II, COPERNICUS и MERIT-HF стали основными в оценке влияния БАБ на прогноз больных ХСН. В каждом из этих трайлов показано, что терапия БАБ снижает относительный риск смертности на 34%, риск госпитализации вследствие ХСН – на 28-36% в течение 1 года от начала лечения [167,173,220,430].

Другие многоцентровые исследования (SENIORS, COPERNICUS, COMET) подтвердили положительное влияние БАБ на прогноз больных ХСН [183,271,370].

Положительные эффекты БАБ при ХСН обусловлены их возможностью уменьшать апоптоз и гибернацию кардиомиоцитов; повышать плотность и аффинность β -адренорецепторов, уменьшать гипертрофию миокарда; уменьшать степень ишемии миокарда в покое и при нагрузке; уменьшать частоту желудочковых аритмий; оказывать антифибрилляторное действие [13].

Мета-анализ Р. Lechat и соавт. (1998) плацебо-контролируемых исследований влияния БАБ на функцию ЛЖ у больных ХСН показал увеличение ФВ на фоне терапии БАБ в среднем на 29% независимо от этиологии ХСН [287]. Достоверный регресс ремоделирования ЛЖ, подтвержденный результатами МРТ, на фоне 6-месячной терапии метопрололом CR/XL был продемонстрирован в под-исследовании MERIT-HF[208].

Многочисленные исследования выявили положительное влияние карведилола на ремоделирование ЛЖ у больных ХСН [158,159,347,386].

Опубликованные в последние годы результаты мета-анализов крупных многоцентровых контролируемых трайлов (CIBIS II,III, COMET, MERIT-HF) позволили оценить нефропротективное действие БАБ при ХСН, направленное прежде всего на снижение гиперактивации СНС – одного из ведущих факторов развития КРС [172,469,370,200].

В литературе имеются данные о положительном влиянии БАБ на сосудистое ремоделирование у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией [1,24,319]. По результатам исследований ELVA [468] и BCAPS [215] на фоне метопролола сукцината у пациентов с признаками атеросклероза сонных артерий наблюдалось уменьшение толщины слоя интима-медиа.

Применение БАБ у больных ХСН в ряде случаев ограничивается их непереносимостью или развитием побочных эффектов (гипотония, нарушение атриовентрикулярной проводимости, бронхоспазм, нарушение кровообращения в периферических артериях и др.). Кроме этого установлено, что в ишемизированном миокарде β -адреноблокада может привести к α -адренергической коронарной вазоконстрикции и нарушению изоволюмической

релаксации желудочков, вносящих определенный вклад в развитие острой ишемии миокарда при нагрузках [217].

Назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов – спиронолактона и эплеренона также является стратегической задачей терапии систолической ХСН. В многоцентровом рандомизированном исследовании RALES было доказано, что назначение спиронолактона позволяет снизить относительный риск смертности на 30% и госпитализации вследствие ХСН на 35% в среднем в течение 2 лет после начала терапии [367]. Т. Tsutamoto и соавт. (2001) показали, что на фоне 4-месячного приема спиронолактона в сравнении с плацебо достоверно уменьшаются объем ЛЖ и ММЛЖ, увеличивается ФВ, достоверно снижаются плазменные уровни ANP, BNP and PIIINP [441].

Назначение эплеренона в исследовании EMPHASIS-HF привело к снижению относительного риска общей и кардиоваскулярной смертности на 24%, госпитализации по любой причине – на 23% и госпитализации вследствие ХСН – на 42% [480], однако эплеренон не влиял на ремоделирование ЛЖ [444]. В исследовании EPHESUS было доказано снижение относительного риска смерти на 15% при приеме эплеренона [366]. Однако, имеются данные, что спиронолактон и эплеренон могут способствовать ухудшению функции почек и повышению риска гиперкалиемии [173,394].

Положительное влияние спиронолактона на жесткость сосудов у больных АГ в сочетании с СД было продемонстрировано в работе J. Davies и соавт. (2005) [136]. NC. Edwards и соавт. (2009) выявили, что включение спиронолактона в терапию ингибиторами РААС у больных с ранними стадиями ХБП приводит к достоверному уменьшению массы ЛЖ и артериальной жесткости [165].

В литературе также есть сведения о положительном влиянии эплеренона на жесткость сосудистой стенки у экспериментальных животных [276].

Сердечные гликозиды при ХСН в настоящее время показаны больным с симптомами ХСН и фибрилляцией предсердий, а также при синусовом ритме и ФВ менее 40%. Обоснованием их назначения при синусовом ритме стали результаты крупного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования

GIS, показавшего, что через 12 месяцев наблюдения дигоксин достоверно на 28% уменьшал число госпитализаций, связанных с обострением ХСН, но не влиял на общую и сердечно-сосудистую смертность. Хотя через 12 месяцев наблюдения риск смерти при лечении дигоксином достоверно снижался на 13% [431].

Мета-анализ 13 небольших рандомизированных исследований также показал, что назначение дигоксина не влияет на смертность при ХСН, но снижает частоту госпитализаций и улучшает клинический статус пациентов [223]. Применение дигоксина у больных ХСН может быть сопряжено с его побочными эффектами: гипокалиемия, аритмии, ухудшение функции почек [461].

Крупномасштабные исследования по оценке влияния тиазидных и петлевых диуретиков на выживаемость больных с ХСН отсутствуют и, видимо, никогда не будут проведены по этическим причинам. Однако диуретики рекомендованы для устранения симптомов венозного застоя, при этом предпочтение отдается петлевым диуретикам с учетом негативного влияния тиазидов на функцию почек [173].

Исследования последних лет продемонстрировали преимущества торасемида по сравнению с фуросемидом по влиянию на прогноз ХСН [126,323]. Также доказан достоверный регресс фиброза миокарда и улучшение диастолической дисфункции ЛЖ на фоне приема торасемида [5,297,474]. Р. Zamboli и соавт. (2011) в рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировали достоверное положительное влияние фуросемида на ИММЛЖ у пациентов с АГ и ХБП на фоне предшествующей терапии блокаторами РААС [479].

Недостатками диуретиков являются электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия и гипонатриемия), а также гиперактивация РААС [7]. Существует мнение, что активация РААС на фоне приема диуретиков, вероятно, связанная с уменьшением объема плазмы, способствует периферической вазоконстрикции и «рикошетной» задержке жидкости и может оказывать неблагоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка [121]. Прием больших доз некалийсберегающих диуретиков

может явиться предиктором внезапной смерти больных ХСН, что было показано по результатам ретроспективного анализа исследований SOLVD и PRAISE [124,342].

В качестве возможной альтернативы при противопоказаниях или непереносимости бета-адреноблокаторов рассматривают ивабрадин (кораксан, фирма «Сервье») –If- селективный ингибитор If-каналов клеток синусового узла, основным механизмом действия которого является уменьшение скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки и урежение ЧСС.

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования BEAUTIFUL (2008) показали, что на фоне приема ивабрадина у больных ИБС (имеющих в анамнезе ИМ или реваскуляризацию коронарных сосудов, или сужение коронарных артерий на 50% и более при ангиографическом исследовании) с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40% и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ более 56 мм) уменьшается сердечно-сосудистая смертность[102]. Результаты крупномасштабного исследования SHIFT продемонстрировали достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН у больных с ФВ ЛЖ менее 35% и ЧСС в покое более 70 ударов в минуту на фоне приема ивабрадина [418]. Результаты данных исследований послужили основанием для включения ивабрадина в Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 года [173]. Результаты суб-исследования BEAUTIFUL влияния ивабрадина на процессы ремоделирования ЛЖ у больных ХСН показали достоверное снижение КСО ЛЖ на фоне приема ивабрадина, причем снижение КСО ассоциировалось со степенью снижения ЧСС у обследуемых больных [110]. Результаты суб-исследования SHIFT подтвердили, что ивабрадин обеспечивает достоверное снижение индекса КСО ЛЖ, не зависящее от этиологии ХСН, величины ФВ ЛЖ и применения БАБ. При этом снижение индекса КСО коррелирует с частотой сердечно-сосудистых смертей или госпитализаций по поводу ХСН[425].

Вопросы влияния ивабрадина на ДДЛЖ у больных ХСН в литературе освещены недостаточно. Имеются единичные работы, свидетельствующие об улучшении диастолической функции ЛЖ у больных ИБС [32] и у больных ХСН ишемического генеза на фоне ивабрадина [19].

Последние годы ознаменовались изучением механизмов влияния ивабрадина на ХСН. Р. Mulder с соавт. (2004) в эксперименте показали, что длительное назначение ивабрадина крысам с застойной сердечной недостаточностью приводило к дозозависимому снижению ЧСС, уменьшению КСО ЛЖ без изменения КДО ЛЖ, значительному уменьшению плотности коллагена ЛЖ, без изменения его массы и значительному увеличению капиллярной плотности ЛЖ [332].

Р. Millez и соавт. установили, что в эксперименте ивабрадин уменьшает количество коллагена в миокарде и экспрессию АПФ и АТ1-рецепторов к АТ II при постинфарктной СН [324]. Р. Becher и соавт. выявили, что у крыс с АТII-индуцированной СН ивабрадин в отличие от метопролола достоверно улучшал систолическую и диастолическую функцию левого желудочка за счет регресса гипертрофии, фиброза, воспаления и апоптоза миокарда [78]. М. Maczewski и соавт. показали, что ивабрадин способен подавлять Ca^{2+} -зависимую АТФ-азу в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов у больных с постинфарктной СН, обеспечивая улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ [302].

В эксперименте изучалось нефропротективное действие ивабрадина. Так, А. Beutur и соавт. обнаружили дозозависимый положительный эффект ивабрадина у крыс с ишемическим повреждением почек, проявляющийся снижением уровня креатинина, азота мочевины, тканевого малонового диальдегида, а также повышением уровня каталазы и супероксиддисмутазы в почечной ткани [87]. Также в литературе описаны клинические случаи успешного применения ивабрадина у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации сердца [273].

Действие ивабрадина на жесткость сосудистой стенки в литературе не описано. В экспериментальных работах на животных изучались эффекты

ивабрадина на эндотелиальную дисфункцию. F. Custodis и соавт. (2008) установили, что на фоне ивабрадина уменьшается экспрессия маркеров оксидантного стресса, улучшается функция эндотелия, уменьшаются размеры атеросклеротической бляшки [130]. M. Baumhäkel и соавт. (2010) показали, что у мышей на фоне эндотелиальной дисфункции, индуцированной диетой с высоким содержанием холестерина, 3-месячная терапия ивабрадином способствует уменьшению размеров атеросклеротических бляшек и улучшению эндотелиальной дисфункции [77]. A. Dominguez-Rodriguez (2011) и соавт. также отметили при применении ивабрадина уменьшение размеров атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных на фоне липид-индуцированного атеросклероза [157]. A. Drouin и соавт. (2008) выявили улучшение эндотелиальной дисфункции у мышей с дислипидемией через 3-месяца терапии ивабрадином [160].

Единичные клинические исследования свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции на фоне ивабрадина у пациентов с диастолической и правожелудочковой СН [351].

Влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. В большинстве исследований было отмечено, что данный препарат не обладает гипотензивным эффектом [270,332]. Тем не менее, в ряде других работ имеются указания на снижение ДАД и среднего АД, увеличение пульсового АД при применении ивабрадина [94,377,426]. Литературных данных о влиянии ивабрадина на суточный профиль и вариабельность АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нами не найдено.

Таким образом, дальнейшее изучение нефропротективных и вазопротективных эффектов ивабрадина представляет большой интерес с целью разработки эффективных алгоритмов его применения у больных ХСН.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

Выполнено 2-х этапное проспективное, клиническое, сравнительное, рандомизированное исследование (рис.1). Объем наблюдения составил 323 больных со стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых на I этапе исследования была отобрана когорта больных (180 человек) стабильной стенокардией II-III ФК, осложненной ХСН II-III ФК. Средний возраст больных в исследовании составил $55,7 \pm 7,1$ лет. В исследование включены 106 (58,9%) мужчин и 74 (41,1%) женщины. 118 (65,6%) пациентов имели стабильную стенокардию II ФК, 62 (34,4%) пациента - III ФК. Анамнестическая длительность стенокардии среди обследованных составила $7,2 \pm 2,1$ года, средний ФК стенокардии - $2,3 \pm 0,4$. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 68 (37,8%) пациентов. Отягощенный семейный анамнез по ИБС имели 39 (21,7%) пациентов. Анамнестическая длительность АГ составила $7,4 \pm 1,9$ лет. Средняя степень АГ составила $2,5 \pm 0,04$. Анамнестическая длительность ХСН составила $6,2 \pm 2,1$ года. У 96 (53,3%) пациентов регистрировался II ФК ХСН, у 84 (46,7%) – III ФК ХСН. Средний ФК ХСН составил $2,5 \pm 0,1$.

У 8(4,4%) пациентов в анамнезе имелся сахарный диабет 2 типа, у 46 (25,6%) пациентов - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 5 (2,8%) – бронхиальная астма. Атеросклероз сонных артерий выявлен у 6 (3,3%) пациентов, артерий нижних конечностей – у 7 (3,9%) пациентов. Операции коронарного шунтирования с использованием аутовенозных шунтов подверглись 11 (6,1%) больных, коронарной ангиопластике - 1 больной (0,6%). У 31(17,2%) больного в анамнезе выявлена язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Повышение ИМТ >30 кг/м² отмечено у 53 (29,4%) пациентов, курение – у 57 (31,7%) пациентов. У 11 мужчин (6,1%) зарегистрировано снижение гемоглобина крови менее 130г/л, у 9 (5,0%) женщин - менее 120г/л.

Больные соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст больных от 30 до 65 лет;
2. Наличие стабильной стенокардии II-III ФК, подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов (велоэргометрия или суточное мониторирование ЭКГ);
3. Наличие стабильной ХСН II-III ФК, подтвержденной наличием клинических признаков и, как минимум, одного из двух критериев: дисфункция миокарда ЛЖ или/и увеличение уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида более 125 пг/мл [40].
4. Синусовый ритм на электрокардиограмме с частотой сердечных сокращений более 70 ударов в 1 минуту;
5. Получение информированного согласия пациента на участие в исследовании.



Рис. 1. Дизайн исследования

Критериями исключения на I этапе исследования явились:

1. Острый коронарный синдром.
2. Вторичная стенокардия.
3. Фибрилляция предсердий.
4. Митральный стеноз.
5. Митральная и аортальная регургитация выше II степени.
6. ХСН неишемической этиологии.
7. Тахикардия более 100 ударов в минуту в покое.
8. Желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown).
9. Противопоказания к назначению ИАПФ, ивабрадина.
10. Онкологические заболевания.

11. Острые воспалительные и инфекционные заболевания.

12. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с больным в период наблюдения.

На II этапе методом простой рандомизации были выделены 2 группы больных по 30 человек, получающих в комплексной терапии ИАПФ периндоприл и БАБ бисопролол в сочетании с If-ингибитором ивабрадином или без него. В третью группу (30 человек) включались пациенты, имеющие противопоказания к назначению БАБ или побочные эффекты при их приеме, получавшие периндоприл и ивабрадин. Длительность терапии составила 6 месяцев.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Оценка тяжести хронической сердечной недостаточности

Тяжесть ХСН оценивали по клинической симптоматике, толерантности к физической нагрузке, эхокардиографическому исследованию и уровню NT-proBNP.

Клиническую симптоматику ХСН анализировали по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000г.) [11] и тесту 6-минутной ходьбы [40].

Лабораторная оценка ХСН включала определение уровня NT-proBNP («Hoffman la Roche», Швейцария, хемилюминесцентный анализатор Immulite 1000, DPC, США). Пороговое значение NT-proBNP для пациентов моложе 75 лет составляло 125 пг/мл [40]. В зависимости от уровня NT-proBNP обследуемые пациенты были подразделены на 3 тертили: в первую тертиль включили пациентов с уровнем NT-proBNP 0-125 пг/мл, во вторую - с уровнем NT-proBNP 125- 700 нг/мл и в третью тертиль - с уровнем NT-proBNP >700 нг/мл [40].

Для анализа взаимосвязи выраженности структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней и среднесуточной ЧСС когорты из 90 больных

ХСН ишемической этиологии была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа - 31 больной со среднесуточной ЧСС ≤ 77 в минуту и 2 подгруппа – 59 больных со среднесуточной ЧСС > 77 в минуту. Разделение на 2 подгруппы было проведено в соответствии с данными К. Umetani [446].

С целью оценки структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН в зависимости от уровня гемоглобина крови когорта из 40 обследуемых больных была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 20 пациентов с уровнем гемоглобина более 130г/л у мужчин и более 120г/л у женщин, 2 подгруппу - 20 пациентов с уровнем гемоглобина менее 130г/л у мужчин и менее 120г/л у женщин [40].

2.2.2. Оценка структурно-функционального поражения органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью

2.2.2.1. Оценка структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка

Эхокардиоскопия проводилась с целью оценки ремоделирования и типа дисфункции миокарда ЛЖ на приборе «Acuson CV 70» (Siemens, Германия) до и после лечения. Выраженность ГЛЖ оценивалась по ИММЛЖ (г/м²), рассчитываемому, как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux [146,147,148]. Площадь поверхности тела определяли по формуле De Bois [266]. Нормальными значениями ИММЛЖ для женщин считали <110 г/м², для мужчин <125 г/м²[43].

Определяли четыре варианта геометрии ЛЖ (A.Ganau и соавт., 1992) [196]: нормальную геометрию левого желудочка при ОТС $<0,42$; концентрическое ремоделирование левого желудочка (нормальный ИММЛЖ и ОТС $>0,42$); концентрическую ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ОТС $>0,42$); эксцентрическую гипертрофию левого желудочка (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС) согласно Рекомендациям РМОАГ и ВНОК (2004).

Для оценки взаимосвязи выраженности структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней и степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, когорта из 90 обследуемых больных была разделена на 3 тертили: первую терциль составили 44 больных с ИММЛЖ $<125 \text{ г/м}^2$ для мужчин, $<110 \text{ г/м}^2$ для женщин и концентрическим ремоделированием левого желудочка; вторую терциль - 27 больных с ИММЛЖ $>125<150 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>110<140 \text{ г/м}^2$ у женщин; третью терциль – 19 больных с ИММЛЖ $>150 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>140 \text{ г/м}^2$ у женщин [280].

Определяли конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (см) и КДР ЛЖ (см), КСО ЛЖ (мл) и КДО ЛЖ (мл), ФВ ЛЖ (%), ударный объем (УО) ЛЖ (мл), ударный индекс (УИ) ЛЖ (мл/м^2), сердечный индекс (СИ) (л/мин/м^2), среднее давление легочной артерии (СДЛА) (мм рт.ст.). Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 60% (L.Teicsholz) [429].

Оценка диастолической функции ЛЖ осуществлялась доплерэхокардиографическим методом с помощью показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и потока в легочных венах.

При оценке ТМДП определяли соотношение скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT).

При оценке спектра легочного венозного потока определяли соотношение систолической и диастолической антеградных волн спектра легочных вен (S/D), скорость предсердной волны в легочных венах (Ar), продолжительность ретроградного кровотока в легочных венах (PV Ar duration), систолическую фракцию потока в легочных венах (SFPV).

ДДЛЖ оценивали по 3 типам: I тип – замедленное расслабление, II тип - псевдонормализация и III тип – рестриктивный [338].

2.2.2.2. Оценка взаимосвязи маркеров повышенного риска внезапной кардиальной смерти и структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка

Для анализа маркеров внезапной кардиальной смерти до и после лечения оценивались:

1. Параметры variability ритма сердца: (суточное мониторирование ЭКГ):
 - 1) SDNN – статистический параметр variability ритма сердца – стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN. Референсные значения составляют 141 ± 38 мс [46].
 - 2) HRVti(усл.ед.) - триангулярный индекс - геометрический параметр variability ритма сердца. Референсные значения составляют 37 ± 15 усл.ед. [46].
 - 3) CBVP - средневзвешенная вариация ритмограммы - количественный параметр variability ритма сердца. Референсные значения составляют для лиц 20-40 лет -1560 мс, старше 40 лет – 1166 мс [46].
2. Среднесуточная ЧСС.
3. Среднесуточные показатели интервала QT:
 - QT (мс); QTc - производный показатель от QT (по формуле Базетта) и -QTcd – разность между QTc-max и QTc-min.
3. Желудочковая эктопическая активность.
4. ФВ ЛЖ (Эхокардиоскопия).

Для оценки суточного ритма и variability АД анализировали показатели СМАД (аппарат Card(X)plore фирмы “Meditech”, Венгрия):

- 1) Средние суточные САД, ДАД и пульсового давления; средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь.
- 2) «Нагрузка давлением» по индексу времени гипертензии за сутки, день и ночь.
- 3) Variability АД за сутки, день и ночь определялась как стандартное отклонение от средней величины АД.
- 4) Выраженность двухфазного ритма оценивалась по суточному индексу.

2.2.2.3. Оценка структурно-функционального ремоделирования артерий

С целью оценки структуры и функции сосудистой стенки до и после лечения проводились объемная сфигмоплетизмография (VaSera VS-1000, Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие автоматически рассчитываемые показатели: плече-лодыжечная скорость пульсовой волны (СПВ) (R-PWV, L-PWV), сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии). Верхней границей нормы для PWV принято значение 6,0 м/с [28], PWVcf – 10 м/с [17], индекса CAVI1 - 9,0 м/с [44].

2.2.2.4. Оценка клинического поражения почек

Для оценки поражения почек до и после лечения производился расчет клиренса креатинина (ККр, Кокрофта-Гаулта) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ, MDRD). СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² расценивали как клиническое поражение почек [41]. С целью оценки структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от состояния функции почек когорта из 60 обследуемых больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от уровня СКФ (MDRD): 1 подгруппу составили 32 пациента со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м², 2 подгруппу – 28 пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² [41].

2.2.2.5. Оценка состояния системы эндогенного коллагенолиза

Для оценки состояния экстрацеллюлярного коллагенового матрикса органов-мишеней при ХСН методом ИФА (анализатор Stat Fax 303, Awareness Technology, США) в динамике определяли концентрацию TIMP-1 («Bio Source

EUROPE S.A.», Бельгия) в плазме крови и СТР-1 («Nordic Bioscience Diagnostics», Дания) в сыворотке крови. Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл, СТР-1 – у мужчин - 0,115-0,748 нг/мл, у фертильных женщин - 0,112-0,738, у женщин в постменопаузе - 0,142-1,351 нг/мл.

2.3. Методики лечения

На II этапе методом простой рандомизации были выделены 2 группы больных по 30 человек, получающих в комплексной терапии ИАПФ периндоприл, БАБ бисопролол в сочетании с If-ингибитором ивабрадином или без него. В третью группу (30 человек) включались пациенты, имеющие противопоказания к назначению БАБ или побочные эффекты при их приеме, получавшие периндоприл и ивабрадин. Препараты назначались без периода отмывки. Длительность лечения составила 6 месяцев. Периндоприл (престариум, фирма «Servier») назначался пациентам всех групп в суточной дозе 4-8 мг в сутки. Бисопролол (конкор, фирма «Nycomed») в суточной дозе 2,5-5 мг в сутки назначался пациентам второй и третьей групп. Дозы периндоприла и бисопролола определялись в зависимости от исходного уровня АД, ЧСС и их динамики в ходе лечения. Ивабрадин (кораксан, фирма «Servier») назначался пациентам первой и второй групп в суточной дозе 5-15 мг в 2 приема в зависимости от исходной ЧСС и ее динамики в ходе лечения. Плановые визиты проводили через 2 недели после начала лечения (титрация дозы препаратов), через 1, 3, 6 месяцев. В течение всего времени наблюдения пациентами велись индивидуальные дневники с регистрацией динамики клинического состояния, АД и ЧСС, дозы лекарственных препаратов. К окончанию курса лечения среднесуточные дозы ивабрадина в первой группе пациентов составили $11,6 \pm 1,9$ мг, во второй группе - $7,4 \pm 1,6$ мг. Среднесуточные дозы периндоприла составили $5,8 \pm 1,9$ мг в первой группе, $5,6 \pm 1,7$ мг - во второй и $5,4 \pm 1,5$ мг в третьей группе.

По характеру сопутствующей терапии при включении в исследование группы были сопоставимы. В первой группе ИАПФ получали 25(83,3%) человек,

блокаторы рецепторов АТII – 2(6,7%), β -адреноблокаторы – 18(60,0%), блокаторы кальциевых каналов - 2(6,7%), триметазидин - 2 (6,7%), фуросемид -2(6,7%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 18(60,0%), спиронолактон – 4(13,3%), аспирин – 28(93,3%), статины – 9(30,0%) человек. Потребность в нитратах была у 17(56,7%) пациентов первой группы. В первой группе сахароснижающие препараты получал 1(3,4%) больной, ингаляционные кортикостероиды – 2(6,7%), бета₂-агонисты ситуационно - 5(16,7%) больных. Среди пациентов второй группы ИАПФ принимали 23(76,7%) человека, блокаторы рецепторов АТ II – 4(13,3%), β -адреноблокаторы – 27(90,0%), блокаторы кальциевых каналов - 1(3,4%), триметазидин - 1(3,4%), фуросемид - 3 (10,0%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 17(56,7%), спиронолактон – 5(16,7%), аспирин – 28(93,3%), статины – 12(40,0%) человек. Потребность в нитратах была у 18(60,0%) пациентов второй группы. Во второй группе сахароснижающие препараты получали 2(6,7%) больных, ингаляционные кортикостероиды – 2(6,7%), бета₂-агонисты ситуационно - 6(20,0%) больных. Среди пациентов третьей группы ИАПФ принимали 21 (70,0%) человек, блокаторы рецепторов АТII – 7(23,3%), β -адреноблокаторы – 25(83,3%), блокаторы кальциевых каналов - 2(6,7%), триметазидин - 1(3,4%), фуросемид - 4(13,3%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 19 (63,3%), спиронолактон – 3 (10,0%), аспирин – 27 (90,0%), статины – 13 (43,3%) человек. Потребность в нитратах была у 19 (63,3%) пациентов третьей группы. В третьей группе сахароснижающие препараты получал 1(3,4%) больной, ингаляционные кортикостероиды – 1(3,4%), бета₂-агонисты ситуационно - 3(10,0%) больных.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0, BIOSTAT. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm sdd$), медианы и нижнего и верхнего квартилей

(Me[LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа количественных данных при их нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков в группах выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для анализа динамики изучаемых показателей использовали Δ , рассчитываемую в процентах как отношение разности между наибольшим и наименьшим показателем к наибольшему показателю. Для изучения связи между двумя переменными использовались методы корреляционного анализа Спирмена(*r*). Для статистического сравнительного анализа данных двух групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2 . При сравнении двух групп критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,05$. Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони $p/3$, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2 . При сравнении трех групп критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$. Для изучения взаимосвязи между признаками были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йейтса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%ДИ для ОШ и ОР. При этом уровне разделения для большинства параметров были

выбраны значения верхней границы нормы. Для PWVcf выбрано значение 12 м/с – значение, признанное независимым предиктором прогноза у больных АГ и ИБС [17,42]. Для SDNN было принято значение 100 мс, как предиктор неблагоприятного прогноза у больных ХСН [331,353]. Для среднесуточного пульсового АД принято значение 50 мм рт.ст, как доказанный предиктор неблагоприятного прогноза у больных ИБС и АГ [81,339].

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1. Сравнительная характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от дисфункции левого желудочка и тяжести хронической сердечной недостаточности

В зависимости от уровня ФВ ЛЖ обследуемая когорта из 180 больных ХСН ишемической этиологии II-III ФК была разделена на две группы. Первую группу составили 148 (82,2%) больных с ФВ $\geq 60\%$ (Teicsholz), вторую группу – 32 пациента (17,8%) больных с ФВ $< 60\%$. Средний возраст пациентов первой группы составил $56,6 \pm 7,2$ лет; пациентов второй группы – $56,4 \pm 6,4$ лет ($p=0,856$). По соотношению мужчин и женщин группы достоверно не различались ($p=0,992$ и $p=0,971$ соответственно). Анамнестическая длительность стенокардии ($p=0,734$), АГ ($p=0,519$), ХСН ($p=0,388$), частота встречаемости ИМ ($p=0,179$) в группах обследуемых были сопоставимы, однако больные со сниженной ФВ имели в среднем достоверно более высокий ФК стенокардии – $2,6 \pm 0,5$ в сравнении с больными с сохраненной ФВ $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,025$) и достоверно большую частоту КШ в анамнезе ($p=0,010$) (табл.1).

Оценка ОШ и ОР снижения ФВ при наличии КШ в анамнезе также показала статистическую достоверность (ОШ=6,60, 95%ДИ=1,62-27,40; ОР=5,55, 95%ДИ=1,57-20,02, $p=0,005$), ОШ и ОР снижения ФВ при более высоком ФК стенокардии оказались статистически незначимыми (ОШ=1,88, 95%ДИ=0,82-4,38; ОР=1,39, 95%ДИ=0,89-1,94, $p=0,153$).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	ФВ сохранена (n=148)	ФВ снижена (n=32)	<i>p</i>
Средний возраст, лет	56,6±7,2	56,4±6,4	0,856
Пол, мужчины, абс./%	88/59,5	18/56,2	0,992
Пол, женщины, абс./%	60/40,5	14/43,8	0,971
Анамнестическая длительность стенокардии, год	6,9±1,8	7,03±1,7	0,734
ФК стенокардии	2,4±0,4	2,6±0,5	0,025
ИМ, абс./%	50/33,8	18/56,3	0,179
Операции КШ, абс./%	5/3,4	6/18,8	0,010
Коронарная ангиопластика, абс./%	1/0,7	0/0	0,398
Анамнестическая длительность АГ, годы	7,6±1,6	7,4±1,8	0,519
Анамнестическая длительность ХСН, год	6,3±2,1	6,6±1,9	0,388
Средний ФК ХСН	2,4±0,4	2,6±0,4	0,017
ШОКС, баллы	4,5±0,9	5,2±1,1	0,001
Тест 6-минутной ходьбы, м	396,1±20,3	343,7±43,6	<0,0001
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	139,5±21,8	134,6±18,3	0,234
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	86,3±13,6	83,7±11,5	0,319
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	78,7±7,9	84,6±11,8	<0,0001

В первой группе у 82 (55,4%) больных выявлен II ФК ХСН, у 66 (44,6%) больных - III ФК ХСН. Во второй группе II ФК ХСН выявлен у 15 (46,9%), III ФК ХСН - у 17 (53,1%) больных. Во второй группе больных средний ФК ХСН был достоверно выше, чем в первой группе – 2,6±0,4 против 2,4±0,4, ($p=0,017$). По шкале ШОКС у больных с ФВ <60% отмечено достоверно большее среднее количество баллов – 5,2±1,1 в сравнении с больными сохраненной ФВ – 4,5±0,9 ($p=0,001$) и достоверно меньшую среднюю дистанцию 6-минутной ходьбы – 343,7±43,6 м против 396,1±20,3 м ($p<0,0001$). Среднесуточная ЧСС у больных второй группы была достоверно выше – 84,6±11,8 ударов в минуту по сравнению

с первой группой – $78,7 \pm 7,9$ ударов в минуту ($p < 0,0001$) (табл.1). Показатели ОШ и ОР снижения ФВ при повышении среднесуточной ЧСС оказались статистически значимыми (ОШ=3,36, 95%ДИ=1,04-12,01; ОР=1,29, 95%ДИ=1,01-1,46, $p=0,041$).

По сопутствующим заболеваниям и факторам риска пациенты в группах достоверно не отличались (табл.2).

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	ФВ сохранена (n=148)	ФВ снижена (n=32)	<i>p</i>
Сахарный диабет 2 типа, абс./%	6/4,05	2/6,3	0,960
ХОБЛ, абс./%	34/22,9	12/37,5	0,138
Бронхиальная астма, абс./%	5/3,4%	0/0	0,645
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	5/3,4	2/6,3	0,820
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	4/2,7	2/6,3	0,665
Язвенная болезнь желудка и ДПК, абс./%	23/15,5	8/25,0	0,305
Анемия (Hb < 130 г/л муж, < 120 г/л жен), абс./%	14/9,5	6/18,8	0,099
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, абс./%	27/18,24	12/37,50	0,106
Курильщики, абс./%	49/33,1%	8/25,0%	0,649
ИМТ, кг/м ²	27,9 ± 4,1	28,2 ± 5,3	0,659
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 1,6	6,3 ± 1,7	0,876
СКФ (MDRD) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс./%	33/22,3	12/37,5	0,115
CAVI1 > 9,0	39/26,4	14/43,8	0,081

Также в группах не было найдено достоверных отличий по частоте приема ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, спиронолактона, дигоксина, статинов, антиагрегантов, антиангинальных препаратов, сахароснижающих препаратов, бета₂-агонистов и ингаляционных стероидов (табл.3).

Таблица 3

Характеристика сопутствующей терапии больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	ФВ сохранена (n=148)	ФВ снижена (n=32)	<i>p</i>
ИАПФ, абс./%	113/76,4	29/90,6	0,120
БРА, абс./%	18/12,2	2/6,3	0,513
БАБ, абс./%	104/70,3	26/81,3	0,299
Блокаторы кальциевых каналов, абс.%	14/9,5	0/0	0,148
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, абс./%	53/35,8	8/25,0	0,335
Спиронолактон, абс./%	16/10,8	8/25,0	0,064
Фуросемид, абс./%	8/5,4	5/15,63	0,099
Дигоксин, абс./%	0/0	1/3,1	0,399
Триметазидин, абс.%	5/3,4	2/6,3	0,797
Ацетилсалициловая кислота, абс./%	139/93,9	30/93,7	0,711
Статины, абс./%	68/45,9	18/56,3	0,389
Нитраты, абс./%	53/35,8	13/40,6	0,757
Сахароснижающие препараты, абс./%	6/4,05	2/6,3	0,960
Бета ₂ -агонисты, абс.,%	39/26,4	12/37,5	0,677
Ингаляционные кортикостероиды, абс., %	5/3,38	0/0	0,645

В зависимости от уровня NT-proBNP обследуемые пациенты в группах были подразделены на 3 терции: в первую терцию включили пациентов с уровнем NT-proBNP 0-125 пг/мл, во вторую - с уровнем NT-proBNP 125- 700 нг/мл и в третью терцию - с уровнем NT-proBNP >700 нг/мл.

В группе больных с сохраненной ФВ первую терцию составили 69 (46,6%) пациентов, вторую – 51 (34,5%) пациент и третью – 28 (18,9%) пациентов. Во группе больных со сниженной ФВ 1 терцию составили 8 (25,0%) пациентов, вторую – 15 (46,9%) пациентов и третью – 9 (28,1%) пациентов.

В первой группе больных в терциях по уровню NT-proBNP не получено достоверных различий по возрасту ($p_{mg}=0,327$), соотношению мужчин ($p_{mg}=0,624$) и женщин ($p_{mg}=0,476$). Анамнестическая длительность стенокардии ($p_{mg}=0,028$), АГ ($p_{mg}=0,382$), ХСН ($p_{mg}=0,276$), частота встречаемости ИМ ($p_{mg}=0,887$) и КШ ($p_{mg}=0,487$), ФК стенокардии ($p_{mg}=0,624$) также были сопоставимыми.

По мере увеличения уровня NT-proBNP в терцилях выявлено достоверное снижение средней дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($p_{mg}=0,016$), с тенденцией к уменьшению среднего количества баллов по шкале ШОКС ($p_{mg}=0,227$) и увеличению среднесуточной ЧСС ($p_{mg}=0,020$) (табл.4).

Таблица 4

Клинико-анамнестическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль (n=69)	2 терциль (n=51)	3 терциль (n=28)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
NT-proBNP, пг/ мл	86,0 [76,0; 109,3]	249,0 [208,0; 354,0]	757,5 [705,3; 871,5]	0,006	<0,001	<0,001	<0,001
Средний возраст, лет	56,5± 7,2	58,1± 5,0	57,3± 6,1	0,168	0,535	0,590	0,327
Пол, мужчины, абс./%	46/66,7%	29/56,9%	13/46,4 %	0,704	0,768	0,452	0,624
Пол, женщины, абс./%	23/33,3%	22/43,1%	15/53,6 %	0,576	0,746	0,325	0,476
Анамнестическая длительность стенокардии, год	4,8± 1,6	6,3± 1,3	7,1± 0,9	0,026	0,097	0,0004	0,028
ФК стенокардии	2,4±0,5	2,6±0,5	2,6± 0,4	0,211	0,851	0,229	0,624
ИМ, абс./%	22/31,9%	17/33,3%	11/39,3	0,946	0,893	0,792	0,887
Операции КШ, абс./%	2/2,89	1/1,96%	2/7,14	0,784	0,623	0,728	0,487
Коронарная ангиопластика, абс./%	1/1,4	0/0	0/0	0,879	-	0,639	0,562
Анамнестическая длительность АГ, годы	6,7± 1,4	7,2± 1,7	7,4± 1,7	0,441	0,776	0,267	0,382
Анамнестическая длительность ХСН, год	5,4± 1,6	5,9± 1,8	6,4± 1,8	0,461	0,563	0,184	0,276
Средний ФК ХСН	2,3±0,5	2,3±0,5	2,6±0,5	0,474	0,029	0,004	0,246
ШОКС, баллы	4,3±0,5	4,6±0,5	4,7±0,5	0,001	0,275	0,009	0,227
Тест 6-минутной ходьбы, м	409,8± 10,7	381,8± 38,5	331,7± 40,7	0,024	0,003	0,001	0,016
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	138,4± 19,8	140,5± 24,7	139,6± 21,7	0,821	0,887	0,927	0,771

Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	87,6± 13,3	84,3± 13,9	90,4± 14,7	0,550	0,309	0,639	0,512
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	69,1±8,4	72,8±7,6	79,2±8,2	0,271	0,049	0,007	0,020

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Достоверных различий по сопутствующим заболеваниям и факторам риска в терцилях у пациентов первой группы не получено (табл.5).

Таблица 5

Характеристика сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль (n=69)	2 терциль (n=51)	3 терциль (n=28)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
Сахарный диабет 2 типа, абс./%	2/2,89%	2/3,92%	2/7,14%	0,829	0,954	0,727	0,658
ХОБЛ, абс./%	14/20,28	13/25,49	7/25,0	0,650	0,824	0,812	0,768
Бронхиальная астма, абс./%	2/2,89	2/3,92	1/3,57	0,837	0,591	0,636	0,952
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	2/2,89	2/3,92	1/3,57	0,829	0,589	0,633	0,955
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	2/2,89	1/1,96	1/3,57	0,784	0,747	0,633	0,911
Язвенная болезнь желудка и ДПК, абс./%	14/20,28	5/9,80	4/14,29	0,193	0,818	0,688	0,287
Анемия(Нб<130г/л муж, <120г/л жен), абс./%	5/7,2	5/9,8	4/14,3	0,868	0,819	0,486	0,734
Курильщики, абс./%	25/36,2	15/29,4	9/32,1	0,711	0,953	0,963	0,853
ИМТ, кг/м ²	26,8±3,7	27,6±4,1	27,7±3,9	0,653	0,592	0,589	0,497
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±2,4	6,1±2,5	6,4±1,4	0,796	0,708	0,481	0,618
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, абс./%	11/15,94	9/17,65	7/25,0	0,972	0,731	0,569	0,690

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Во второй группе больных также не получено достоверных различий в зависимости от уровня NT-proBNP по возрасту ($p_{mg}=0,421$), соотношению мужчин ($p_{mg}=0,416$) и женщин ($p_{mg}=0,305$). Анамнестическая длительность стенокардии ($p_{mg}=0,218$), АГ ($p_{mg}=0,429$), ХСН ($p_{mg}=0,382$), частота встречаемости ИМ ($p_{mg}=0,925$), АКШ ($p_{mg}=0,571$), ФК стенокардии ($p_{mg}=0,382$) были сопоставимыми. При этом по мере увеличения уровня NT-proBNP отмечено достоверное повышение ФК ХСН ($p_{mg}=0,013$), характеризующееся достоверным снижением средней дистанции 6-минутной ходьбы ($p_{mg}=0,008$) и уменьшением среднего количества баллов по шкале ШОКС ($p_{mg}=0,013$). Пациенты в терцилях также достоверно различались по среднесуточной ЧСС ($p_{mg}=0,003$) (табл.6).

Таблица 6

Клинико-анамнестическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль (n=8)	2 терциль (n=15)	3 терциль (n=9)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
NT-proBNP, пг/ мл	96,0 [79,0; 117,0]	306,0 [271,0; 423,0]	1062,0 [873,25; 3458,0]	0,014	0,008	0,021	0,002
Средний возраст, лет	53,58±2,62	57,23±7,54	54,67±7,4 5	0,202	0,493	0,701	0,421
Пол, мужчины, абс./%	6/75,0%	5/33,33%	7/77,78%	0,469	0,407	0,749	0,416
Пол, женщины, абс./%	2/25,%	10/66,67%	2/22,22%	0,464	0,371	0,652	0,305
Анамнестическая длительность стенокардии, год	5,63±1,53	6,24±1,38	7,14±1,62	0,325	0,175	0,067	0,218
ФК стенокардии	2,38±0,48	2,50±0,53	2,80±0,45	0,599	0,171	0,082	0,382
ИМ, абс./%	4/50,0%	8/53,33%	6/66,67%	0,772	0,986	0,964	0,925
Операции КШ, абс./%	1/12,50%	2/13,33%	3/33,33%	0,552	0,667	0,809	0,571
Анамнестическая длительность АГ, годы	6,82±1,26	7,17±1,71	7,25±1,38	0,617	0,907	0,515	0,429
Анамнестическая длительность ХСН, год	5,61±1,42	6,14±1,73	6,74±1,82	0,467	0,428	0,178	0,382
Средний ФК ХСН	2,13±0,25	2,56±0,32	2,90±0,22	0,003	0,010	<0,001	0,013

ШОКС, баллы	4,16±0,06	5,08±0,97	6,35±0,78	0,015	0,003	<0,001	0,013
Тест 6-минутной ходьбы, м	385,50±14,30	346,50±38,70	305,60±35,60	0,013	0,016	<0,001	0,008
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	128,30±8,80	135,90±13,20	137,70±28,80	0,492	0,310	0,862	0,993
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	80,90±9,10	82,60±13,10	87,30±12,00	0,653	0,369	0,471	0,140
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	78,91±6,10	83,91±17,05	86,88±8,54	0,003	0,045	0,039	0,003

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Достоверных различий по сопутствующим заболеваниям и факторам риска в терцилях у пациентов второй группы не выявлено (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика сопутствующей терапии и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль (n=8)	2 терциль (n=15)	3 терциль (n=9)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
Сахарный диабет 2 типа, абс./%	1/12,50%	1/6,67%	0/0	0,735	0,766	1,00	0,603
ХОБЛ, абс./%	4/50,00	5/33,33%	3/33,33%	0,919	0,673	1,00	0,858
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	1/12,50%	1/6,67%	0/0	0,735	0,766	1,00	0,603
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	1/12,50%	1/6,67%	0/0	0,735	0,766	1,00	0,603
Язвенная болезнь желудка и ДПК, абс./%	2/25,0%	4/26,67%	2/22,22%	0,680	0,808	0,661	0,971
Анемия (Hb<130г/л муж, <120г/л жен), абс./%	2/25,0%	2/13,3	2/22,22%	0,901	0,987	0,661	0,923
Курильщики, абс./%	2/25,0%	4/26,67%	2/22,22%	0,678	0,776	0,652	0,982
ИМТ, кг/м ²	30,43±1,52	28,04±5,81	26,85±6,94	0,271	0,656	0,175	0,518
Общий холестерин, ммоль/л	5,89±2,21	6,09±2,41	6,41±1,37	0,847	0,720	0,563	0,684
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, абс./%	3/37,50%	5/33,33%	4/44,44%	0,771	0,971	0,792	0,936

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таким образом, сравнительная оценка клинико-анамнестических особенностей больных ХСН ишемической этиологии показала, что снижение ФВ ЛЖ ниже нормальных значений коррелировало с нарастанием уровня NT-proBNP, и сопровождалось увеличением среднесуточной ЧСС, что, в свою очередь, приводило к нарастанию клинических симптомов и тяжести ХСН, ФК стенокардии и увеличению потребности в хирургической реваскуляризации при отсутствии влияния на течение ХСН других факторов риска и прогрессирования ИБС, уровня АД. Течение ХСН ишемической этиологии с сохраненной ФВ ЛЖ не зависело от уровня NT-proBNP и характеризовалось по мере его увеличения лишь снижением средней дистанции 6-минутной ходьбы, тенденцией к уменьшению среднего количества баллов по шкале ШОКС и увеличению среднесуточной ЧСС.

3.2. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности

Для оценки выраженности ремоделирования артериальной стенки когорты из 90 обследуемых больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от ФВ ЛЖ: первую подгруппу составили больные с сохраненной ФВ ($\geq 60\%$), вторую подгруппу – больные со сниженной ФВ ($< 60\%$). Анализ показателей объемной сфигмоплетизмографии выявил значимые различия между группами: у больных со сниженной ФВ в сравнении с больными с сохраненной ФВ достоверно большими оказались такие показатели, как PWVcf - $10,30 \pm 3,02$ м/с против $8,22 \pm 2,42$ м/с ($p < 0,0001$); индекс CAVI1 - $9,47 \pm 1,61$ против $8,55 \pm 1,26$ ($p = 0,0005$); PWV - $11,36 \pm 4,26$ м/с против $6,04 \pm 2,45$ м/с ($p < 0,0001$); индексы аугментации R-AI - $1,22 \pm 0,34$ против $1,50 \pm 0,45$ ($p = 0,001$) и C-AI - $1,16 [0,67; 1,57]$ против $1,57 [0,91; 2,02]$ ($p = 0,003$). Показатели R-PWV и L-PWV, отражающие СПВ по сосудам преимущественно эластического типа справа ($p = 0,913$) и слева ($p = 0,758$) и C-PWV ($p = 0,066$) между группами существенно не различались (табл.8).

Таблица 8

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	ФВ ЛЖ $\geq 60\%$ (n=58)	ФВ ЛЖ $< 60\%$ (n=32)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	14,38 $\pm$ 1,49	14,43 $\pm$ 1,92	0,913
L-PWV, м/с	14,42 $\pm$ 1,83	14,54 $\pm$ 2,06	0,758
CAVI1	8,55 $\pm$ 1,26	9,47 $\pm$ 1,61	0,005
PWVcf, м/с	8,22 $\pm$ 2,42	10,30 $\pm$ 3,02	$<0,001$
PWV, м/с	6,04 $\pm$ 2,45	11,36 $\pm$ 4,26	$<0,001$
C-PWV, м/с	0,35 [0,28;0,70]	0,45 [0,30;0,88]	0,066
C-AI	1,16[0,67;1,57]	1,57[0,91;2,02]	0,003
R-AI	1,22 $\pm$ 0,34	1,50 $\pm$ 0,45	0,001

Нами проанализированы ОШ и ОР снижения ФВ у обследуемых больных при повышении PWV, индекса CAVI1, и PWVcf. Установлено, что при снижении ФВ ЛЖ ОШ увеличения индекса CAVI1 $>9,0$ составляет 2,73 при 95% ДИ=1,02-7,04, ОР составляет 1,81 при 95%ДИ=1,01-3,11 ($p=0,045$). ОШ и ОР при снижении ФВ ЛЖ для увеличения PWV и PWVcf были статистически не значимы (ОШ=2,84, 95%ДИ=0,86-9,93; ОР=1,29, 95%ДИ=0,06-1,56, $p=0,096$ и ОШ=1,43, 95%ДИ=0,45-4,49; ОР=1,32, 95%ДИ=0,52-3,18, $p=0,688$ соответственно).

Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней выявил у больных со сниженной ФВ ЛЖ более высокие уровни TIMP-1 - 223,19 $\pm$ 102,87 нг/мл и более низкие уровни СТР-1 - 0,40[0,20;0,40] в сравнении с больными с сохраненной ФВ - 153,96 $\pm$ 34,76 ($p<0,001$) и 0,50[0,30;0,70] ($p=0,008$) соответственно (рис.2). Уровень маркера миокардиального стресса - NT-proBNP был достоверно выше в группе больных со сниженной ФВ -810,00 [750,50;1038,00] пг/мл против 289,00 [194,00;704,00]пг/мл в сравнении с группой больных с сохраненной ФВ ($p=0,009$) (рис.2).

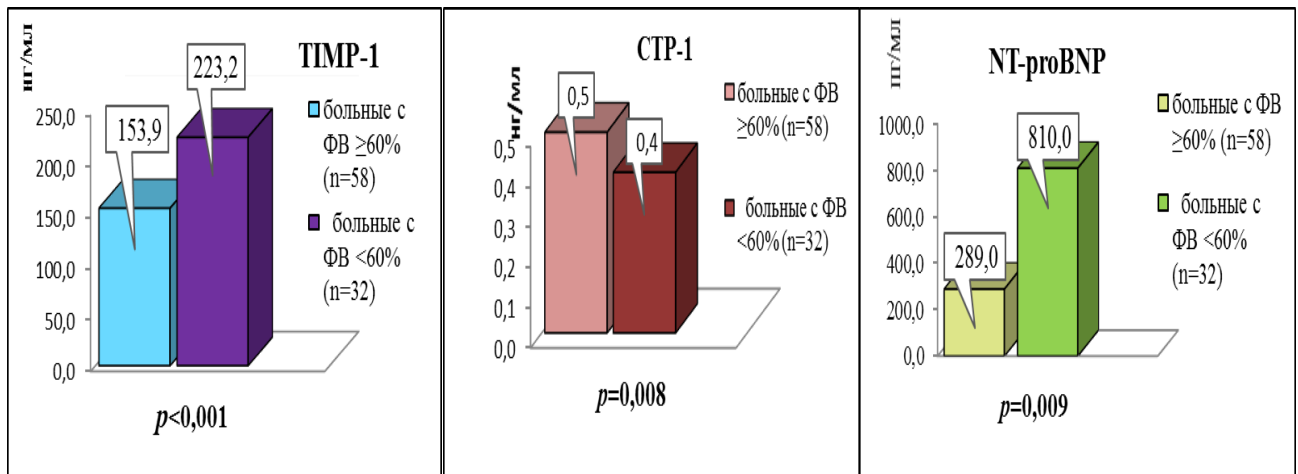


Рис. 2. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Установлены прямые достоверные связи между уровнем TIMP-1 и PWV ($r=0,420$; $p=0,036$), C-PWV ($r=0,410$; $p=0,043$), индексом CAVI1 ($r=0,520$; $p=0,008$), PWVcf ($r=0,460$; $p=0,020$), C-AI ($r=0,400$; $p=0,046$) и R-AI ($r=0,410$; $p=0,039$). Также выявлена обратная достоверная связь между уровнем СТР-1 и PWV ($r= -0,580$; $p=0,036$), C-PWV ($r= -0,580$; $p=0,019$), индексом CAVI1 ($r= -0,510$; $p=0,036$), PWVcf ($r= -0,540$; $p=0,029$), C-AI ($r= -0,680$; $p=0,046$) и R-AI ($r= -0,660$; $p=0,037$).

При наличии систолической дисфункции ЛЖ ОШ формирования фиброза при уровне TIMP-1 > 138 нг/мл составило 5,69, 95%ДИ=1,61-22,01; ОР был равен 1,59, 95%ДИ=1,16-1,89, ($p=0,005$). Установлено, что при снижении ФВ ЛЖ ОШ увеличения NT-proBNP > 400 пг/мл составляет 6,79 при 95% ДИ=2,28-20,98, ОР составляет 2,27 при 95%ДИ=1,47-3,15 ($p=0,0008$).

Анализ показателей сфигмоплетизмографии у больных с сохраненной ФВ в терциях в зависимости от уровня NT-proBNP также выявил их достоверные различия (табл.9).

Таблица 9

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль NT-proBNP 0-125 нг/мл (n=26)	2 терциль NT-proBNP 125- 700 нг/мл (n=20)	3 терциль NT-proBNP >700 нг/мл (n=12)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
R-PWV, м/с	13,77±0,71	14,77±1,84	16,34±1,13	0,014	0,013	<0,001	0,010
L-PWV, м/с	13,67±0,54	14,91±2,37	16,76±1,12	0,012	0,016	<0,001	0,013
CAVI1	6,13±2,68	8,60±2,68	11,41±0,36	0,003	0,002	<0,001	0,004
PWVcf, м/с	8,23±0,58	8,66±0,53	9,17±0,57	0,013	0,015	<0,001	0,007
PWV, м/с	4,95±2,04	7,05±2,41	9,27±2,31	0,002	0,016	<0,001	0,006
C-PWV, м/с	0,31±0,14	0,62±0,30	0,92±0,28	<0,001	0,014	<0,001	0,008
C-AI	1,08±0,12	1,37±0,41	1,78±0,38	0,001	0,008	<0,001	0,004
R-AI	1,07±0,09	1,31±0,44	1,71±0,41	0,008	0,016	<0,001	0,010

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Оценка маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней в терцилях выявила достоверное увеличение уровня TIMP-1 по мере возрастания уровня NT-проBNP без достоверных изменений уровня CTR-1(рис.3).

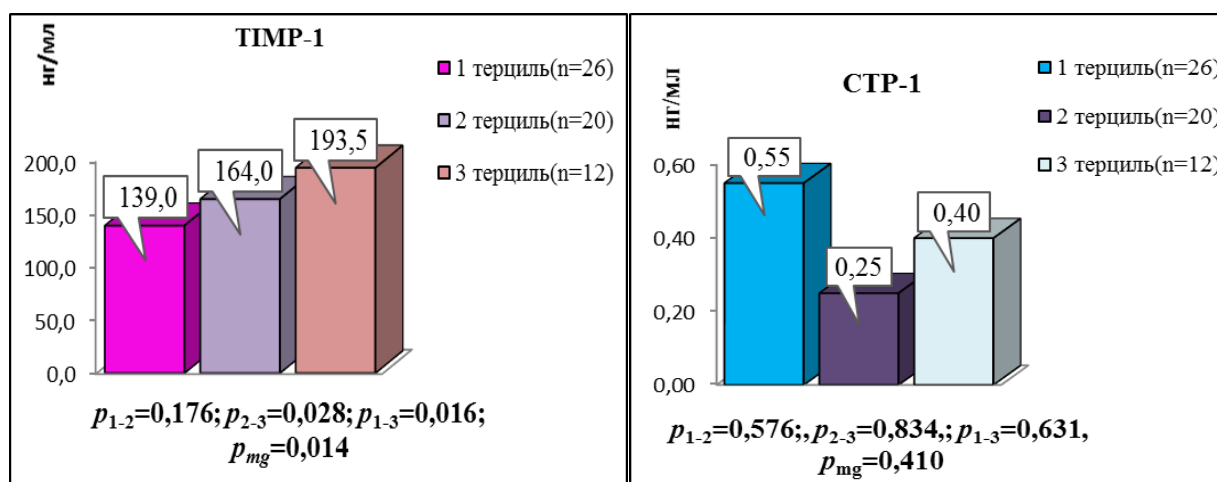


Рис.3. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

В группе больных со сниженной ФВ в терцилях по уровню NT-proBNP также получены достоверные различия исследуемых показателей сфигмоплетизмографии, за исключением L-PWV слева ($p_{mg}=0,021$) (табл.10).

Таблица 10

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Показатель	1 терциль NT-proBNP 0-125 пг/мл (n=8)	2 терциль NT-proBNP 125- 700 нг/мл (n=15)	3 терциль NT-proBNP >700 нг/мл (n=9)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
R-PWV, м/с	12,90±1,09	14,42±1,18	16,47±2,19	0,007	0,007	0,0008	0,012
L-PWV, м/с	12,95±1,19	14,78±1,78	16,27±2,30	0,017	0,089	0,002	0,021
CAVI1	7,13±3,80	9,98±1,11	16,30±7,30	0,012	0,003	0,006	0,004
PWVcf, м/с	7,80±0,80	9,55±1,30	11,53±1,88	0,002	0,006	0,0001	0,001
PWV, м/с	5,85±2,04	10,13±3,92	14,33±3,70	0,009	0,017	0,0001	<0,001
C-PWV, м/с	0,45±0,13	1,05±0,44	2,80±1,26	0,008	0,022	0,006	<0,001
C-AI	1,06±0,20	1,53±0,45	2,26±0,92	0,011	0,016	0,003	0,014
R-AI	1,09±0,04	1,42±0,33	1,88±0,49	0,011	0,012	0,0004	0,008

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса у больных со сниженной ФВ в терцилях выявил достоверное увеличение уровня TIMP-1 и снижение уровня СТР-1 по мере возрастания уровня NT- proBNP (рис.4).

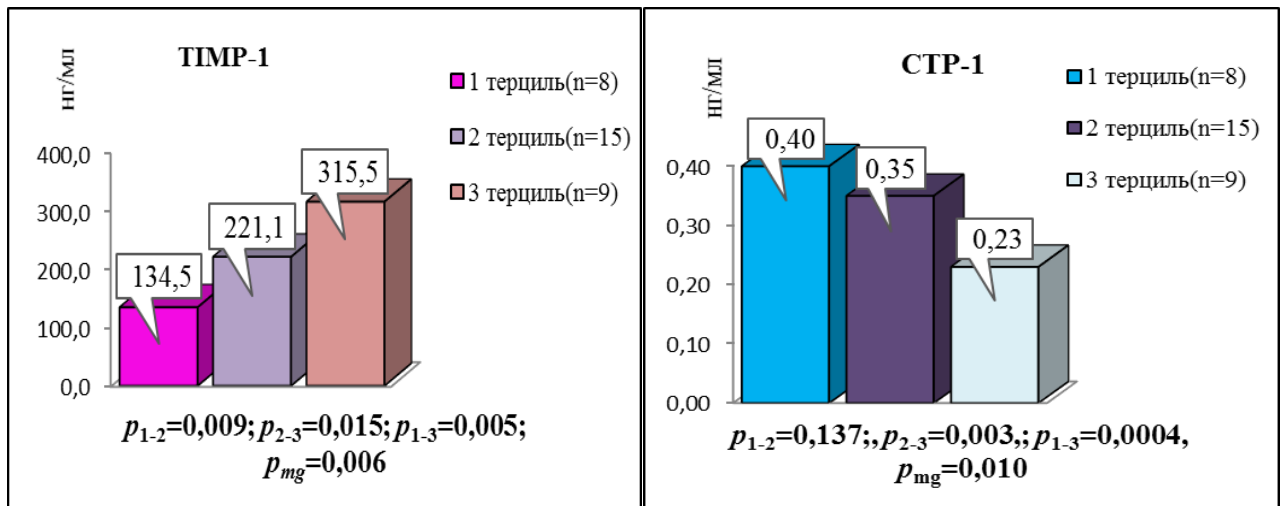


Рис.4. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ показал достоверную взаимозависимость между уровнем NT-proBNP и ФВ ($r = -0,75$; $p = 0,021$), PWV ($r = 0,520$; $p = 0,003$), C-PWV ($r = 0,910$; $p < 0,001$), индексом CAVI1 ($r = 0,410$; $p = 0,021$), PWVcf ($r = 0,380$; $p = 0,034$), R-AI ($r = 0,740$; $p < 0,001$) и C-AI ($r = 0,850$; $p < 0,001$), TIMP-1 ($r = 0,480$; $p = 0,016$) и CTR-1 ($r = -0,390$; $p = 0,049$).

Анализ ОШ и ОР показал, что при повышении NT-proBNP > 700 пг/мл ОШ увеличения индекса CAVI1 $> 9,0$ составило 12,55 при 95% ДИ=2,64-68,29, ОР составил 2,65 при 95% ДИ=1,54-3,69 ($p = 0,001$); ОШ увеличения PWVcf > 12 м/с составило 24,75, ОР был равен 14,57 (95% ДИ=2,64-590,41 и 2,19-311,19 соответственно, $p = 0,002$); ОШ увеличения PWV $> 6,0$ м/с составило 7,5, ОР был равен 1,62 (95% ДИ=1,33-55,22 и 1,09-1,93 соответственно, $p = 0,017$). При повышении уровня NT-proBNP более 700 пг/мл ОШ развития фиброза в межклеточном матриксе артериальной стенки по уровню TIMP-1 > 138 нг/мл достоверно возрастало в 33,07 раза при 95% ДИ=5,83-224,90; ОР составлял 8,64 при 95% ДИ=2,99-32,06 ($p = 0,0005$).

Нами проанализированы особенности перестройки артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от наличия почечной дисфункции. Когорта из 60 обследуемых больных ХСН ишемической этиологии

была разделена на 2 группы в зависимости от уровня СКФ (MDRD): первую группу составили 32 пациента со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м², вторую группу – 28 пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Установлено, что у пациентов второй группы в сравнении с пациентами первой группы достоверно большими оказались PWVcf - $11,15 \pm 2,33$ против $9,65 \pm 3,04$ м/с ($p=0,036$); индекс CAVI1 - $10,81 \pm 2,01$ против $9,60 \pm 2,14$ ($p=0,028$); PWV- $11,20 \pm 2,81$ м/с против $7,58 \pm 2,96$ м/с ($p<0,001$), C- PWV - $0,50 \pm 0,23$ против $0,30 \pm 0,17$ ($p<0,001$) и индексы аугментации R-AI - $1,42 \pm 0,32$ против $1,24 \pm 0,19$ ($p=0,010$) и C-AI - $1,08 \pm 0,44$ против $0,62 \pm 0,29$ ($p<0,001$). Показатели СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа ($p=0,091$) и слева ($p=0,110$) между группами существенно не различались (табл.11)

Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость между уровнем СКФ и PWV ($r= -0,580$; $p=0,025$), C -PWV ($r= -0,480$; $p=0,019$), индексом CAVI1 ($r= -0,570$; $p=0,036$), PWVcf ($r= -0,510$; $p=0,017$), индексами аугментации C-AI ($r= -0,670$; $p=0,043$) и R-AI ($r= -0,620$; $p=0,031$).

Таблица 11

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Показатель	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=32)	2 группа СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² (n=28)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	$14,98 \pm 2,02$	$14,03 \pm 2,23$	0,091
L-PWV, м/с	$14,72 \pm 2,08$	$13,81 \pm 2,24$	0,110
CAVI1	$9,60 \pm 2,14$	$10,81 \pm 2,01$	0,028
PWVcf, м/с	$9,65 \pm 3,04$	$11,15 \pm 2,33$	0,036
PWV, м/с	$7,58 \pm 2,96$	$11,20 \pm 2,81$	$<0,001$
C-PWV, м/с	$0,30 \pm 0,17$	$0,50 \pm 0,23$	$<0,001$
C-AI	$0,62 \pm 0,29$	$1,08 \pm 0,44$	$<0,001$
R-AI	$1,24 \pm 0,19$	$1,42 \pm 0,32$	0,010

Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость между уровнем СКФ и PWV ($r= -0,580$; $p=0,025$), C -PWV ($r= -0,480$; $p=0,019$), индексом

CAVI1 ($r = -0,570$; $p = 0,036$), PWVcf ($r = -0,510$; $p = 0,017$), индексами аугментации C-AI ($r = -0,670$; $p = 0,043$) и R-AI ($r = -0,620$; $p = 0,031$).

Анализ ОШ и ОР показал, что при повышении индекса CAVI1 $> 9,0$ вероятность (ОШ) снижения СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ достоверно увеличивается в 4,05 раза при 95% ДИ=1,05-16,38, ОР составляет 2,74 при 95% ДИ=1,04-8,18 ($p = 0,041$). Достоверно возрастает ОШ дисфункции почек и при повышении PWV $> 6,0 \text{ м/с}$ - в 6,0 раз при ОР, равном 1,71 (95% ДИ=1,49-26,21 и 1,14-2,27 соответственно, $p = 0,009$). Достоверных различий ОШ и ОР при повышении PWVcf $> 12 \text{ м/с}$ не выявлено (ОШ=2,05, 95% ДИ=0,54-7,97 и ОР=1,71, 95% ДИ=0,63-4,94, $p = 0,371$).

Анализ маркеров ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса органов-мишеней выявил у пациентов второй группы достоверно более высокий уровень TIMP-1 и низкий уровень СТР-1 в сравнении с пациентами первой группы: $213,20 \pm 56,95 \text{ нг/мл}$ против $112,68 \pm 45,91 \text{ нг/мл}$ ($p < 0,0001$) и $0,32 \pm 0,13 \text{ нг/мл}$ против $0,52 \pm 0,21 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,0001$) соответственно. Также выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP в группе больных со сниженной СКФ - $573,00 [354,00; 2240,00] \text{ пг/мл}$ против $380,00 [236,00; 487,00] \text{ пг/мл}$ в группе больных с сохраненной СКФ ($p = 0,039$) (рис.5).

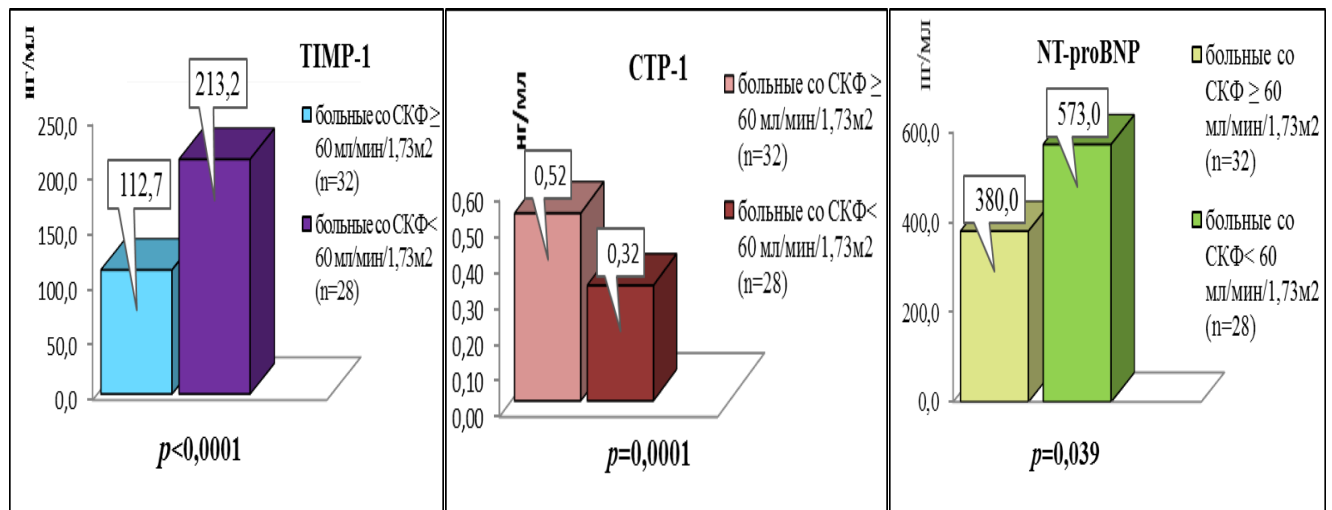


Рис.5. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Корреляционный анализ показал наличие достоверной прямой связи между уровнем СКФ и уровнем СТР-1 ($r = 0,540$; $p = 0,039$), обратные взаимосвязи между

уровнем СКФ и уровнем TIMP-1 ($r=-0,660$; $p=0,042$) и уровнем NT-proBNP ($r=-0,640$; $p<0,001$).

Анализ ОШ и ОР показал, что при повышении NT-proBNP более 400 пг/мл вероятность дисфункции почек (ОШ) достоверно увеличивается в 3,41 раза при 95%ДИ=1,03-11,59, ОР составляет 2,03 при 95%ДИ=1,02-4,17 ($p=0,001$). При повышении уровня TIMP-1 >138 нг/мл также достоверно увеличивается ОШ снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в 5,21 раза при 95%ДИ=1,39-20,61, ОР составляет 1,75 при 95%ДИ=1,23-2,45 ($p=0,011$).

Нами проанализированы особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от выраженности анемии. Когорта из 40 обследуемых больных была разделена на 2 группы в зависимости от уровня гемоглобина: 1 группу составили 20 пациентов с уровнем гемоглобина более 130 г/л у мужчин и более 120 г/л у женщин, 2 группу - 20 пациентов с уровнем гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин.

Установлено, что у больных ХСН и анемией отмечается достоверно более высокая PWVcf - $18,05 \pm 4,74$ м/с против $10,41 \pm 3,97$ м/с ($p<0,001$); PWV - $12,46 \pm 4,19$ м/с против $7,82 \pm 2,81$ м/с ($p=0,002$), C-PWV - $0,77 \pm 0,31$ м/с против $0,4 \pm 0,19$ м/с ($p<0,001$) и индексы аугментации R-AI - $1,58 \pm 0,19$ против $1,23 \pm 0,31$ ($p=0,006$) и C-AI - $2,18 \pm 0,55$ против $1,21 \pm 0,59$ ($p<0,001$). Показатели СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа ($p=0,916$) и слева ($p=0,934$), а также индекс CAVI1 ($p=0,187$) между группами существенно не различались (табл.12).

Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость между уровнем гемоглобина и PWV ($r=-0,551$; $p=0,027$), индексом аугментации R-AI ($r=-0,834$; $p<0,001$) и прямую связь с C-PWV ($r=0,699$; $p=0,008$). Не выявлено достоверной зависимости между уровнем Hb и R-PWV ($r=0,068$; $p=0,786$), L-PWV ($r=0,115$; $p=0,736$), PWVcf ($r=-0,579$; $p=0,062$), индексом CAVI1 ($r=-0,028$; $p=0,927$), индексом аугментации C-AI ($r=-0,247$; $p=0,491$).

Анализ ОШ и ОР показал, что при наличии анемии у больных ХСН ишемической этиологии вероятность (ОШ) увеличения PWVc > 6,0 м/с возрастала

в 10,23 раза (95% ДИ=1,01-244,82), а ОР составлял 1,46 (95% ДИ=1,00-1,66) ($p=0,048$); вероятность (ОШ) и ОР повышения PWVcf >12 м/с составили 13,50 и 2,25 при 95%ДИ=2,04-114,15 и 1,28-3,08 соответственно ($p=0,004$).

Таблица 12

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня гемоглобина крови

Показатель	1 группа Нв>130г/л у муж. и >120г/л у жен. (n=20)	2 группа Нв<130г/л у муж. и <120г/л у жен. (n=20)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	14,28±1,48	14,33±1,52	0,916
L-PWV, м/с	14,41±1,82	14,46±1,97	0,934
CAVI1	9,56±1,26	10,43±2,61	0,187
PWVcf, м/с	10,41±3,97	18,05±4,74	<0,001
PWV, м/с	7,82±2,81	12,46±4,19	0,002
C-PWV, м/с	0,4±0,19	0,77±0,31	<0,001
C-AI	1,21±0,59	2,18±0,55	<0,001
R-AI	1,23±0,31	1,58±0,19	0,006

Анализ маркеров состояния экстрацеллюлярного матрикса органов-мишеней выявил у пациентов второй группы достоверно более высокий уровень TIMP-1 и низкий уровень СТР-1 в сравнении с пациентами первой группы: 198,3±39,4нг/мл против 140,1±66,5нг/мл ($p=0,002$) и 0,25±0,06нг/мл против 0,46±0,21нг/мл($p=0,0001$) соответственно. Также выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP в группе больных с анемией - 521,00 [354,0;7114,00] пг/мл против 216,00 [106,25;575,75]пг/мл в группе больных без анемии ($p=0,022$) (рис.6).

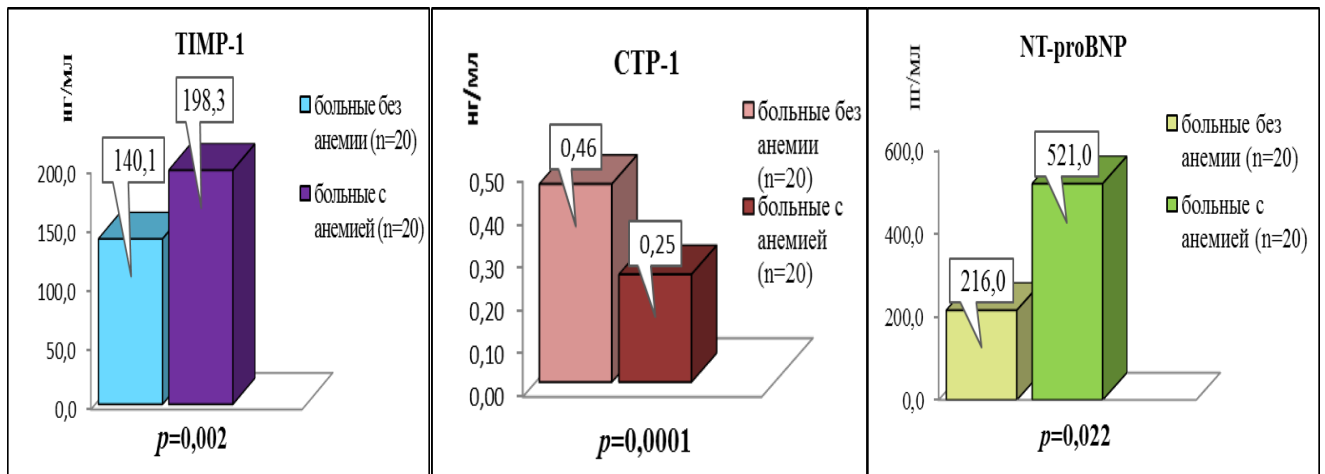


Рис.6. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня гемоглобина крови

Корреляционный анализ не выявил достоверной зависимости между уровнем гемоглобина и уровнями TIMP-1, СТР-1 и NT-proBNP ($r = -0,057$; $p = 0,810$; $r = -0,449$; $p = 0,107$; $r = -0,286$; $p = 0,265$ соответственно). Однако анализ ОШ и ОР показал, что при наличии анемии достоверно возрастает вероятность повышения NT-proBNP более 400 пг/мл в 5,45 раза при ОР=2,33 (95% ДИ=1,18-27,12 и 1,09-5,21 соответственно, $p = 0,027$), а вероятность развития фиброза при повышении TIMP-1 > 138,0 нг/мл достоверно увеличивалась в 28,5 раза при ОР=2,38 (95% ДИ=2,86-681,59 и 1,39-2,83 соответственно, $p = 0,002$).

Таким образом, ремоделирование артериальной стенки формируется у больных ХСН ишемической этиологии, как при сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ, более выраженное при первом сценарии ее развития. По мере снижения ФВ ЛЖ и увеличения уровня NT-proBNP у больных ХСН ишемической этиологии усугубляются структурно-функциональные изменения артерий, характеризующиеся увеличением жесткости сосудистой стенки (СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, CAVI1), снижением ее эластичности (СПВ в аорте и сонной артерии) и растяжимости (R-AI, C-AI), сопровождающиеся деформацией экстрацеллюлярного матрикса артерий. Показатели структурно-функциональной перестройки артерий у больных ХСН ишемической этиологии тесно коррелируют с детерминантами почечной дисфункции и развитием анемии,

тяжесть которых возрастает как по мере увеличения тяжести ХСН и выраженности систолической дисфункции ЛЖ, так и ремоделирования артерий.

3.3. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений

Когорта из 90 больных ХСН ишемической этиологии была разделена на 2 группы в зависимости от среднесуточной ЧСС: 1 группа - 31 больной со среднесуточной ЧСС ≤ 77 в минуту и 2 группа – 59 больных со среднесуточной ЧСС > 77 в минуту. Среднесуточная ЧСС в первой группе была достоверно ниже среднесуточной ЧСС во второй группе: $71,41 \pm 6,18$ ударов в минуту против $85,72 \pm 7,68$ соответственно ($p < 0,0001$).

Анализ показателей функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии в зависимости от среднесуточной ЧСС выявил достоверные различия между группами по ФВ ЛЖ - $64,92 \pm 7,87\%$ в первой группе и $59,97 \pm 12,53\%$ во второй группе ($p = 0,049$), КСО ЛЖ - $42,32 \pm 15,1$ мл и $51,39 \pm 21,60$ мл соответственно ($p = 0,040$). Достоверных различий по остальным показателям систолической функции ЛЖ выявлено не было (табл.13). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная обратная связь между среднесуточной ЧСС и ФВ ЛЖ ($r = -0,295$; $p = 0,007$) и прямая между ЧСС и КСО ($r = 0,228$; $p = 0,037$). Не было выявлено взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и КСР ($r = 0,131$; $p = 0,270$), КДР ($r = 0,040$; $p = 0,731$), КДО ($r = 0,071$; $p = 0,523$), УО и УИ ($r = -0,141$; $p = 0,193$ и $r = -0,191$; $p = 0,153$ соответственно), СИ ($r = 0,120$; $p = 0,376$), СДЛА ($r = -0,036$; $p = 0,803$) и объемом ЛП ($r = -0,040$; $p = 0,698$).

Показатели ОШ и ОР снижения ФВ при повышении среднесуточной ЧСС оказались статистически значимыми (ОШ=3,36, 95%ДИ=1,04-12,01; ОР=1,29, 95%ДИ=1,01-1,46, $p = 0,041$).

Таблица 13

Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений

Показатель	1 группа (n=31)	2 группа (n=59)	<i>p</i>
	ЧСС≤77 в минуту	ЧСС>77 в минуту	
Среднесуточная ЧСС	71,41±6,18	85,72±7,68	< 0,0001
ФВ, %	64,92±7,87	59,97±12,53	0,049
КДР ЛЖ, мм	50,88±6,07	51,69±8,54	0,640
КСР ЛЖ, мм	32,04±5,16	33,55±8,31	0,359
КСО ЛЖ, мл	42,32±15,1	51,39±21,60	0,040
КДО ЛЖ, мл	123,25±34,28	131,3±50,24	0,427
УО, мл	78,61±23,81	74,75±24,47	0,475
УИ, мл/м ²	40,18±11,90	36,94±9,52	0,163
СИ, л/мин/м ²	2,72±0,71	2,73±1,0	0,956
СДЛА, мм рт. ст.	18,08±5,98	19,24±6,79	0,425
ЛП, мл	55,44±20,15	52,87±18,64	0,547

Оценка основных параметров структурной перестройки ЛЖ не выявила достоверных различий между группами, за исключением достоверного преобладания эксцентрической ГЛЖ во второй группе пациентов ($p=0,014$) (табл.14).

При проведении корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и ММЛЖ и ИММЛЖ ($r= 0,032$; $p=0,734$ и $r= 0,034$; $p=0,759$ соответственно), ОТС ($r= 0,010$; $p=0,925$), ТМЖП ($r= 0,086$; $p=0,448$).

Таблица 14

Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений

Показатель	1 группа (n=31)	2 группа (n=59)	<i>p</i>
	ЧСС≤77	ЧСС>77	
ММЛЖ	220,23±68,17	237,06±83,98	0,571
ИММЛЖ	113,71±32,33	124,85±39,39	0,179
ОТС ЛЖ, усл. Ед	0,42±0,11	0,46±0,15	0,194
ТМЖП в диастолу, мм	11,48±2,91	11,78±2,84	0,638
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс. / %	18/58,1	26/44,1	0,268
Концентрическая ГЛЖ, абс. / %	13/41,9	23/38,9	0,786
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. / %	0/0	10/17,0	0,015

В первой группе у 27(87,10%) пациентов выявлен I тип ДД, у 4 (12,90%) - II тип ДД. Во второй группе I тип ДД выявлен у 52(88,14%), II тип ДД - у 5 (8,47 %) и III тип ДД – у 2 (3,39%) больных (табл.15).

Анализ средних показателей диастолической функции ЛЖ выявил достоверные различия показателей между группами: во второй группе наблюдалось достоверное снижение соотношения Е/А - $0,74 \pm 0,13$ против - $0,90 \pm 0,25$ в первой группе ($p=0,0001$), увеличение IVRT – $119,58 \pm 25,62$ мс против - $106,20 \pm 18,23$ мс ($p=0,012$) и DT - $241,74 \pm 38,17$ мс против $195,40 \pm 21,16$ мс ($p<0,0001$).

Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели значимых различий между группами (табл.15).

Таблица 15

Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений (n=90)

Показатели	1 группа (n=31)	2 группа (n=59)	<i>p</i>
	ЧСС≤77	ЧСС>77	
E/A	0,90±0,25	0,74±0,13	0,0001
IVRT, мсек	106,20±18,23	119,58±25,62	0,012
DT, мсек	195,40±21,16	241,74±38,17	<0,0001
S/D	1,25±0,24	1,24±0,40	0,898
Ar, см/сек	0,27±0,04	0,26±0,05	0,329
PV Ar duration, мсек	118,33±22,73	125,11±24,41	0,203
SFPV, %	59,25±2,98	57,78±6,49	0,235
I тип ДД, абс./%	27/87,10	52/88,14	0,886
II тип ДД, абс./%	4/12,90	5/8,47	0,505
III тип ДД, абс./ %	0/0	2/3,39	0,299

Корреляционный анализ показал достоверную обратную связь между среднесуточной ЧСС и систолической фракцией потока в легочных венах (SFPV) ($r = -0,641$; $p = 0,018$). Не было выявлено взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и показателями E/A ($r = -0,227$; $p = 0,334$), IVRT ($r = 0,133$; $p = 0,535$), DT ($r = 0,170$; $p = 0,426$), S/D ($r = -0,070$; $p = 0,736$), Ar и PV Ar duration ($r = -0,306$; $p = 0,112$ и $r = 0,05$; $p = 0,786$ соответственно).

Анализ ОШ и ОР показал, что при увеличении среднесуточной ЧСС достоверно повышается вероятность (ОШ) снижения отношения E/A<1,0, повышения IVRT>90 мсек и DT>200 мсек в 36,63; 5,58 и 6,2 раза (95%ДИ=4,39-816,93; 1,64-19,74 и 2,15-18,34 соответственно) при ОР 1,6; 1,47 и 2,06 соответственно (95%ДИ=1,27-1,72; 1,11-1,88 и 1,33-3,35 соответственно) ($p = 0,0005$; 0,004 и 0,0009 соответственно).

Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней не выявил достоверных различий в группах больных в зависимости от среднесуточной ЧСС ($p=0,262$ и $0,268$) в отличие от уровня маркера миокардиального стресса - NT-proBNP, где различия были достоверны ($p=0,023$) (рис. 7).

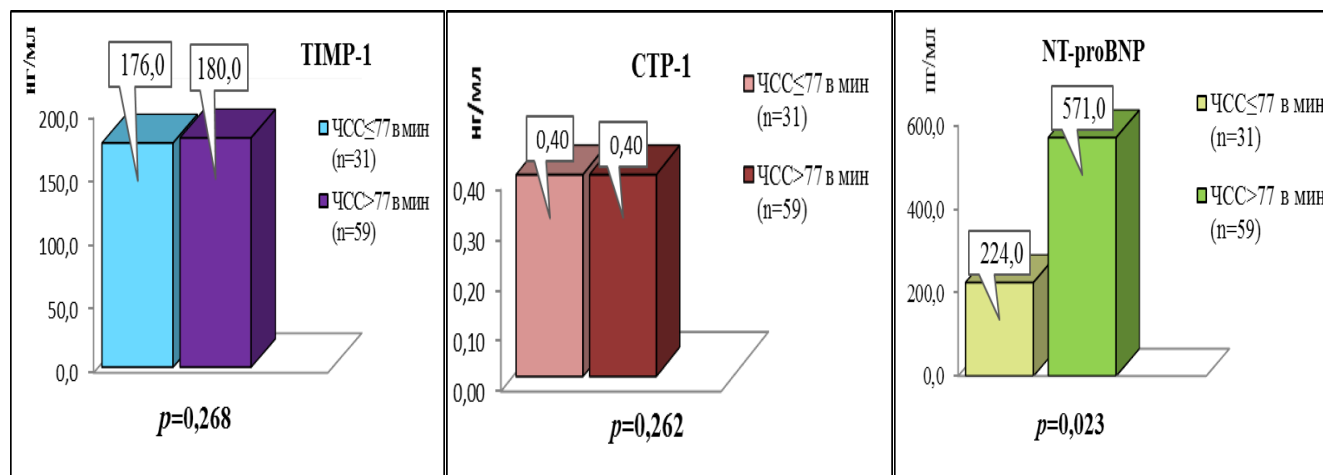


Рис.7. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений

Расчет ОШ и ОР показал, что при повышении среднесуточной ЧСС достоверно возрастает вероятность увеличения уровня NT-proBNP > 400 пг/мл в 3,76 раза и ОР – в 2,45 раза (95%ДИ=1,23-12,03 и 1,14-6,17, $p=0,018$).

Оценка ремоделирования артериальной стенки по показателям сфигмоплетизмографии выявила значимые различия между группами. У больных второй группы выявлена достоверно более высокая PWVcf - 7,80[6,10;14,70] м/с против 6,40[3,60;8,95] м/с в первой группе ($p<0,001$) и PWV - 8,17±1,96 м/с против 6,54±2,88 м/с ($p=0,002$), повышение индекса CAVI1 - 9,32±1,79 против 8,5±1,09 ($p=0,022$) и индексов аугментации R-AI - 1,38±0,25 против 1,15±0,18 ($p<0,001$) и C-AI - 1,29[1,24;1,49] против 0,91[0,62;1,59] ($p<0,001$).

Показатели СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа ($p=0,351$) и слева ($p=0,629$), а также C-PWV ($p=0,264$) между группами существенно не различались (табл.16).

Таблица 16

Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений (n=90)

Показатель	1 группа (n=31)	2 группа (n=59)	<i>p</i>
	ЧСС≤77	ЧСС>77	
R-PWV	14,66±2,18	15,18±2,58	0,351
L-PWV	14,72±2,47	14,99±2,54	0,629
CAVI1	8,5±1,09	9,32±1,79	0,022
PWVcf, м/с	6,4[3,6;8,95]	7,8[6,1;14,7]	<0,001
PWV, м/с	6,54±2,88	8,17±1,96	0,002
C-PWV, м/с	0,4[0,3;0,7]	0,5[0,35;0,7]	0,264
C-AI	0,91 [0,62;1,59]	1,29 [1,24;1,49]	<0,001
R-AI	1,15±0,18	1,38±0,25	<0,001

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь между среднесуточной ЧСС и индексом аугментации R-AI ($r = 0,581$; $p = 0,007$).

Не выявлено зависимости между среднесуточной ЧСС и PWVcf ($r = 0,148$; $p = 0,571$), индексом CAVI1 ($r = -0,155$; $p = 0,513$), PWV ($r = 0,360$; $p = 0,119$), C-PWV ($r = -0,239$; $p = 0,208$), индексом аугментации C-AI ($r = -0,069$; $p = 0,763$).

Анализ ОШ и ОР выявил достоверное возрастание вероятности увеличения (ОШ) PWV>6,0 м/с при повышении среднесуточной ЧСС в 5,98 раз при ОР - 1,68 (95%ДИ=1,93-19,07 и 1,19-2,33, $p = 0,002$). Статистически значимых значений ОШ и ОР по среднесуточной ЧСС при увеличении индекса CAVI1>9,0 и PWVcf>12,0 м/с не выявлено (ОШ составили 0,69 (95%ДИ=0,25-1,91) и 1,33 (95%ДИ=0,38-4,91) при ОР =0,79 (95%ДИ=0,42-1,56) и 1,26 (95%ДИ=0,46-3,91), $p = 0,583$ и 0,841 соответственно).

При оценке функционального состояния почек в зависимости от среднесуточной ЧСС достоверных различий между группами не выявлено, за

исключением достоверно более высокого уровня креатинина в группе больных с повышенной среднесуточной ЧСС - $114,25 \pm 18,79$ мкмоль/л против $92,38 \pm 14,32$ мкмоль/л в первой группе ($p=0,012$) (табл.17).

Таблица 17

Показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений (n=90)

Показатель	1 группа (n=31)	2 группа (n=59)	p
	ЧСС $\leq$ 77	ЧСС $>$ 77	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	$92,38 \pm 14,32$	$114,25 \pm 18,79$	0,012
ККр, мл/мин	$71,29 \pm 12,99$	$64,17 \pm 9,83$	0,204
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$61,38 \pm 8,73$	$53,67 \pm 7,42$	0,106

Корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и уровнем креатинина ($r= 0,347$; $p=0,146$), клиренсом креатинина ($r= 0,065$; $p=0,728$) и СКФ ($r= -0,270$; $p=0,129$).

Таким образом, повышение среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируется с достоверным снижением систолической функции ЛЖ по оценке уровня ФВ и КСО ЛЖ; усугублением диастолической дисфункции ЛЖ по данным показателя фракции потока в легочных венах в систолу; более выраженным ремоделированием артериальной стенки, характеризующимся увеличением истинной жесткости (СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, САVI1), снижением ее эластичности (СПВ в аорте) и растяжимости (R-AI, C-AI), более выраженным напряжением миокардиального стресса ЛЖ при отсутствии взаимосвязи с маркерами экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Развитие и выраженность ГЛЖ, почечной дисфункции не зависят от среднесуточной ЧСС.

3.4. Характеристика структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от гипертрофии левого желудочка

Для оценки параметров структурно-функционального ремоделирования сердца, артерий и почек в зависимости от степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, когорта из 90 обследуемых больных была разделена на 3 тертили: в первую тертиль вошли 44 пациента с нормальным значением ИММЛЖ $<125 \text{ г/м}^2$ для мужчин, $<110 \text{ г/м}^2$ для женщин, у которых определялось концентрическое ремоделирование левого желудочка; во вторую тертиль - 27 пациентов с ИММЛЖ $>125<150 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>110<140 \text{ г/м}^2$ у женщин; в третью тертиль – 19 пациентов с ИММЛЖ $>150 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>140 \text{ г/м}^2$ у женщин.

Анализ показателей функционального состояния левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии не выявил достоверных различий между терцилями, за исключением показателя КСР ЛЖ в первой и третьей терцили ($p_{\text{mg}}=0,017$). По мере нарастания ИММЛЖ имела место лишь тенденция увеличения сердечного индекса, объема ЛП, снижения УИ без достоверных изменений объемных показателей левого желудочка, ФВ ЛЖ и СДЛА (табл.18).

Таблица 18

Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка (n=90)

Показатель	1 тертиль (n=44)	2 тертиль (n=27)	3 тертиль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
ФВ, %	60,20±6,11	59,31±7,42	57,80±8,43	0,780	0,852	0,877	0,805
КДР ЛЖ, мм	53,21±0,50	54,06±0,92	56,30±0,81	0,130	0,050	0,015	0,019
КСР ЛЖ, мм	36,60±0,54	38,70±1,01	39,91±0,92	0,066	0,205	0,011	0,017
КСО ЛЖ, мл	59,53±12,91	63,92±7,10	65,22±8,43	0,225	0,671	0,344	0,566

КДО ЛЖ, мл	136,22±17,43	140,41±5,52	145,53±8,74	0,111	0,765	0,223	0,402
УО, мл	80,05±5,91	77,46±6,32	74,83±7,81	0,671	0,348	0,054	0,324
УИ, мл/м ²	35,12±4,54	32,71±3,95	31,32±4,15	0,068	0,099	0,016	0,023
СИ, л/мин/м ²	2,53±0,47	2,93±0,81	3,05±0,53	0,031	0,635	0,012	0,019
СДЛА, мм рт. ст.	19,101±3,1	20,73±3,06	20,32±4,21	0,766	0,475	0,155	0,807
ЛП, мл	43,82±9,33	46,07±11,52	47,92±10,20	0,091	0,932	0,009	0,107

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

При оценке основных параметров геометрии левого желудочка выявлены достоверные различия между терциями по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу ($p_{mg}<0,001$) и частоте различных вариантов геометрии в зависимости от ОТС ($p_{mg}=0,016$) (табл.19).

Таблица 19

Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
ММЛЖ	184,99±42,45	244,32±57,59	316,59±66,43	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
ИММЛЖ	93,51±17,95	132,75±13,22	173,20±19,75	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОТС ЛЖ, усл. ед	0,46±0,04	0,47±0,08	0,48±0,06	0,045	0,122	0,008	0,016
ТМЖП в диастолу, мм	10,20±1,11	11,70±1,91	13,43±1,12	0,033	0,039	<0,001	<0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс. / %	44/100	0/0	0/0	<0,001	-	<0,001	<0,001
Концентрическая ГЛЖ, абс. / %	0/0	21/77,7	15/78,9	<0,001	0,847	<0,001	<0,001
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. / %	0/0	6/22,3	4/21,1	<0,001	0,781	<0,001	0,013

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ показал наличие достоверной прямой, средней степени зависимости связи между ИММЛЖ и ТМЖП в диастолу ($r=0,629$; $p<0,001$) и ОТС ЛЖ ($r=0,621$; $p=0,008$).

Анализ показателей диастолической функции ЛЖ выявил в первой и второй терциях преобладание I типа ДД - у 41 (93,18%) и 24 (88,89%) пациентов соответственно. У остальных больных отмечен II тип ДД - у 3 (6,82%) в первой терции и у 3 (11,11%) во второй. В третьей терции у 2 (10,52%) больных выявлен III тип ДД, у 3 (15,79%) больных – II тип и у 14 (73,69%) больных – I тип ДД.

Анализ средних показателей диастолической функции ЛЖ выявил достоверные различия показателей ТМДП в терциях: достоверное увеличение соотношения Е/А - $1,20\pm0,40$ в третьей терции против - $0,76\pm0,10$ в первой терции и $0,72\pm0,16$ во второй терции ($p_{1-3}=0,004$; $p_{2-3}=0,002$, $p_{mg}<0,001$) и уменьшение IVRT – $105,0\pm29,10$ мсек в третьей терции против - $133,70\pm42,0$ мсек в первой терции и $119,6\pm23,7$ во второй терции ($p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,077$, $p_{mg}=0,011$). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий между терциями (табл.20).

Корреляционный анализ выявил достоверную прямую, средней степени зависимости связь между ИММЛЖ и Е/А ($r=0,521$; $p<0,001$) и обратную, средней степени зависимости связь с IVRT ($r= -0,603$; $p=0,005$). Не выявлено взаимосвязи между ИММЛЖ и S/D ($r= -0,260$; $p=0,264$), DT ($r= -0,216$; $p=0,423$), Ar и PV Ar duration ($r= -0,469$; $p=0,124$ и $r=-0,379$; $p=0,251$ соответственно) и систолической фракцией потока в легочных венах ($r= -0,228$; $p=0,475$).

Показатели диастолической функции левого желудочка по данным трансмитрального кровотока и спектра легочного венозного потока у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
Пик E, см/сек	54,60±10,91	60,32±14,40	80,43±15,31	0,122	0,022	0,009	0,015
Пик A, см/сек	79,52±13,10	72,74±11,90	70,62±10,41	0,066	0,246	0,085	0,267
E/A	0,76±0,10	0,72±0,16	1,21±0,41	0,752	0,002	0,004	0,001
DT, мсек	213,51±50,3	205,21±39,20	203,32±50,06	0,408	0,788	0,605	0,723
IVRT, мсек	133,71±42,04	119,65±23,72	105,06±29,10	0,030	0,077	0,001	0,011
S/D	1,26±0,35	1,31±0,44	1,24±0,59	0,598	0,647	0,867	0,995
Ar, см/сек	0,27±0,03	0,27±0,04	0,26±0,05	1,0	0,456	0,329	0,737
PV Ar duration, мсек	122,47±23,52	119,63±18,59	131,0±34,5	0,596	0,155	0,258	0,859
SFPV, %	59,50±4,30	54,67±6,12	50,33±13,65	0,002	0,151	0,001	0,267
I тип ДД, абс./%	41/93,18	24/88,89	14/73,69	0,528	0,180	0,033	0,093
II тип ДД, абс./%	3/6,82	3/11,11	3/15,79	0,528	0,266	0,643	0,538
III тип ДД, абс./ %	0/0	0/0	2/10,52	-	0,084	0,029	0,022

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ уровня сывороточных маркеров баланса коллагенолиза показал достоверные различия между терцилями: уровень TIMP-1 в первой терции составил 159,61±29,70 нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов второй - 196,80±82,81 нг/мл и третьей терции - 228,88±77,43 нг/мл ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}=0,017$). Показатель TIMP-1 во второй и третьей терциях достоверно не различался ($p_{2-3}=0,317$). СТР-I в третьей терции составил 0,32 [0,21;0,43] нг/мл,

что достоверно меньше, чем в первой - 0,59 [0,26;0,81] нг/мл и во второй терции - 0,55 [0,39;0,71] нг/мл ($p_{1-2}=0,025$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,004$, $p_{mg}=0,011$). (рис.8).

По уровню NT-proBNP в сыворотке крови больные также достоверно различались между терциями ($p_{mg}=0,010$). В третьей терции NT-proBNP составил 1671,5 [222,5;2891,6] пг/мл, что достоверно больше, чем в первой –186,7 [67,1;312,6] пг/мл ($p_{1-3}=0,008$) и во второй терции –251,8 [124,6;424,0] пг/мл ($p_{2-3}=0,010$). Показатель NT-proBNP в первой и второй терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,396$) (рис.8).

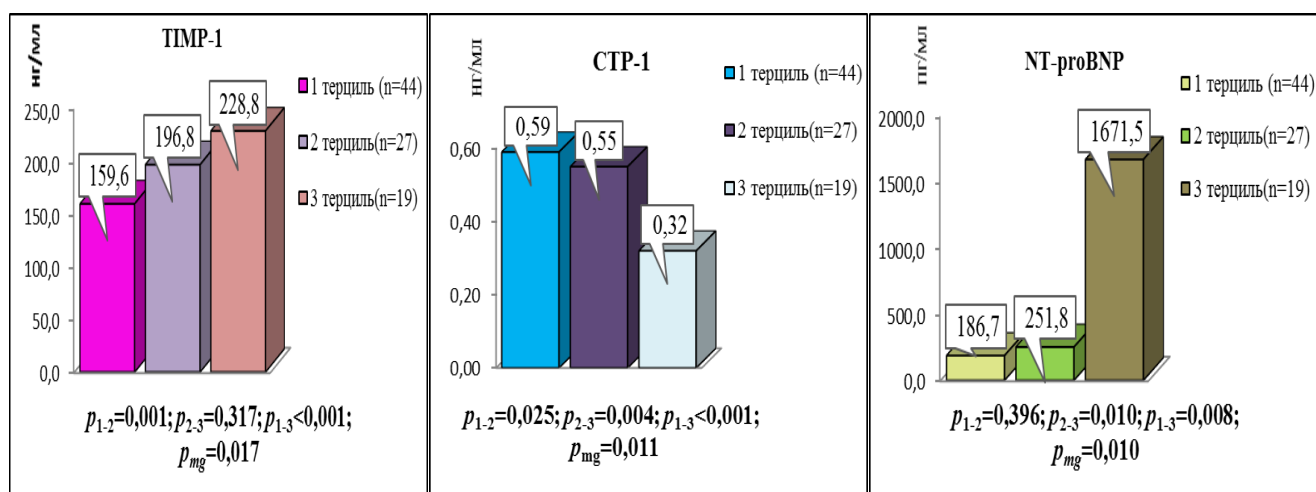


Рис.8. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ показал наличие прямой достоверной связи между ИММЛЖ и уровнем TIMP-1 ($r=0,551$; $p=0,02$) и обратной достоверной связи с уровнем СТР-I ($r=-0,631$; $p<0,001$). Также была выявлена достоверная прямая, средней степени зависимость между ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP ($r=0,405$; $p=0,041$).

Анализ ОШ и ОР показал достоверное возрастание риска ГЛЖ при увеличении уровня NT-proBNP >400 пг/мл в 12,86 раз (95%ДИ=3,57-49,13) при ОР 4,08 (95%ДИ=2,08-7,82) ($p=0,0005$). Статистически значимых значений риска ГЛЖ по уровню TIMP-1 не обнаружено (ОШ=3,29, 95%ДИ=0,86-13,59 и ОР=1,34, 95%ДИ=0,96-1,65, $p=0,097$).

Оценка взаимосвязи уровня желудочковой эктопической активности, как маркера повышенного риска внезапной кардиальной смерти, и показателей ГЛЖ у обследуемых больных ХСН ишемической этиологии выявила достоверные различия между терцилями по общему количеству желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($p_{mg}<0,001$), по среднему количеству парных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,008$), по среднему количеству политопных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,011$) (табл.21).

Таблица 21

Виды желудочковых нарушений ритма у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
Общее количество ЖЭ за сутки	309,10 [205,80; 397,60]	392,20 [294,40; 497,00]	401,60 [278,30; 518,50]	0,022	0,082	<0,001	<0,001
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного	54,00 [35,70; 72,60]	50,10 [30,30; 70,40]	58,00 [39,10; 78,80]	0,950	0,765	0,940	0,934
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного	9,31±2,02	12,04±2,25	17,03±3,52	0,101	0,099	<0,001	0,008
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного	8,10 [1,30; 6,40]	15,20 [6,40; 23,20]	20,30 [9,60; 32,00]	0,055	0,146	<0,001	0,011

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ показал наличие прямой средней степени зависимости достоверной связи между ИММЛЖ и общим количеством ЖЭ за сутки ($r=0,407$; $p=0,033$), а также средним количеством парных ЖЭ на одного больного ($r=0,588$; $p=0,021$) и средним количеством политопных ЖЭ на одного больного ($r=0,503$; $p=0,045$).

У всех больных в терциях была отмечена низкая вариабельность ритма сердца, дальнейшее снижение которой, было более выражено по мере увеличения ИММЛЖ, в частности, SDNN и HRVti у пациентов третьей терции были достоверно ниже, чем у пациентов первой терции ($p_{1-3}<0,001$, $p_{1-3}=0,012$ соответственно). Значимых различий СВВР и среднесуточной ЧСС между терциями не было обнаружено (табл. 22).

Таблица 22

Показатели вариабельности ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Показатель	1 терция (n=44)	2 терция (n=27)	3 терция (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
SDNN, мс	129,81± 23,42	114,32± 20,74	107,06± 17,61	0,166	0,589	<0,001	0,004
HRVti, усл.ед.	32,40 [21,50; 40,70]	29,00 [20,80; 37,60]	26,60 [19,40; 38,20]	0,324	0,669	0,012	0,031
СВВР, мс	802,30 [724,50; 883,00]	772,40 [674,80; 887,40]	727,30 [656,40; 813,20]	0,665	0,788	0,345	0,864
Среднесуточная ЧСС в минуту	82,11±6,05	82,62±5,40	80,82±6,91	0,489	0,356	0,711	0,817

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь между ИММЛЖ и SDNN ($r=0,547$; $p=0,045$). Взаимосвязи между ИИМЛЖ и HRVti ($r=-0,124$; $p=0,659$) и СВВР ($r=-0,271$; $p=0,292$) не выявлено.

Установлено, что при снижении SDNN<100 мс вероятность развития ГЛЖ достоверно возрастает в 9,01 раз (95%ДИ=1,96-44,91) при ОР - 5,21 (95%ДИ=1,68-18,25)($p=0,003$).

Пациенты достоверно не различались между терциями по среднесуточным интервалам QT, QTc, QTcd ($p_{mg}=0,808$, $p_{mg}=0,934$, $p_{mg}=0,734$ соответственно) (рис.9).

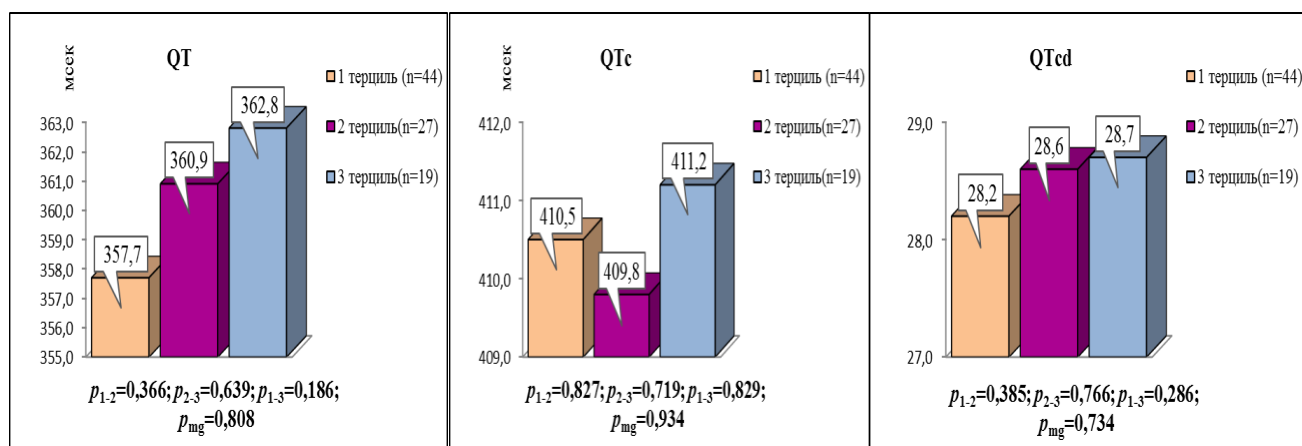


Рис.9. Продолжительность среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

При оценке показателей сфигмоплетизмографии установлено, что по мере нарастания ГЛЖ у обследуемых больных ХСН ишемической этиологии наблюдалось достоверное увеличение индекса CAVI1 $-9,94 \pm 2,26$ в третьей терции против $7,77 \pm 0,46$ в первой и $8,37 \pm 1,39$ во второй терциях ($p_{mg} < 0,001$), PWVcf - $11,50 [10,30; 14,95]$ в третьей терции против $6,40 [5,90; 7,25]$ в первой и $7,50 [6,40; 8,25]$ во второй терциях ($p_{mg} < 0,001$), PWV - $9,07 \pm 1,73$ в третьей терции против $5,67 \pm 1,51$ в первой и $6,93 \pm 2,47$ во второй терциях ($p_{mg} < 0,001$), C-PWV - $0,40 [0,30; 1,25]$ в третьей терции против $0,30 [0,30; 0,50]$ и $0,40 [0,30; 0,85]$ соответственно ($p_{mg} < 0,001$), C-AI - $1,52 \pm 0,31$ в третьей терции против $0,95 \pm 0,31$ в первой и $1,11 \pm 0,06$ во второй терциях ($p_{mg} < 0,001$) и R-AI - $1,37 \pm 0,11$ в третьей терции против $1,08 \pm 0,14$ и $1,20 \pm 0,23$ соответственно ($p_{mg} < 0,001$) (табл. 23).

Таблица 23

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Показатель	1 терция	2 терция	3 терция	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
CAVI1	$7,77 \pm 0,46$	$8,37 \pm 1,39$	$9,94 \pm 2,26$	0,011	0,016	<0,001	<0,001
PWVcf, м/с	6,40 [5,90;7,25]	7,50 [6,40;8,25]	11,50 [10,30;14,95]	0,013	0,002	<0,001	<0,001

PWV, м/с	5,67±1,51	6,93±2,47	9,07±1,73	0,016	0,005	<0,001	<0,001
C-PWV, м/с	0,30 [0,30;0,50]	0,40 [0,30;0,85]	0,40 [0,3;1,25]	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
C-AI	0,95±0,31	1,11±0,06	1,52±0,31	0,750	<0,001	<0,001	<0,001
R-AI	1,08±0,14	1,20±0,23	1,37±0,11	0,013	0,008	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ выявил достоверную зависимость между ИММЛЖ и индексом CAVI1 ($r=0,470$; $p=0,0009$), PWV ($r=0,569$; $p=0,0004$), PWVcf ($r=0,472$; $p=0,0048$), индексами аугментации: C-AI ($r=0,549$; $p=0,0016$) и R-AI ($r=0,357$; $p=0,022$).

При повышении PWV вероятность (ОШ) увеличения ИММЛЖ возрастала в 11,33 раза (95%ДИ=1,36-252,22), ОР - 1,54 (95%ДИ=1,09-1,69) ($p=0,018$); при повышении PWVcf – в 38,7 раз (95%ДИ=4,07-898,86), ОР - 20,84 (95%ДИ=3,14-428,84) ($p=0,0006$), при повышении индекса CAVI1 – в 31,27 раз (95%ДИ=3,28-728,08), ОР - 18,53 (95%ДИ=2,69-385,73) ($p=0,0008$).

Анализ показателей СМАД у больных ХСН ишемической этиологии продемонстрировал, что по мере увеличения ИММЛЖ достоверно увеличивается среднесуточное пульсовое АД - $51,40 \pm 1,10$ мм рт.ст. в третьей терции против $42,20 \pm 0,90$ мм рт.ст. в первой и $47,40 \pm 1,00$ во второй терциях ($p_{mg}=0,003$) за счет увеличения средненочного САД до $140,20 \pm 14,00$ мм рт.ст. в третьей терции против $126,20 \pm 12,70$ мм рт.ст. и $128,60 \pm 10,50$ мм рт.ст. в первой и второй терциях соответственно ($p_{mg}=0,014$).

Достоверных различий между терциями по другим показателям СМАД не выявлено (табл.24).

Корреляционный анализ выявил прямые, средней степени зависимости, достоверные связи между ИММЛЖ и средненочным САД ($r=0,603$; $p=0,040$), среднесуточным пульсовым АД ($r=0,516$; $p=0,020$).

Таблица 24

Показатели суточного мониторинга артериального давления в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	149,60± 11,60	148,00± 13,00	151,20± 10,10	0,718	0,475	0,570	0,743
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	81,40±7,60	81,30±6,10	81,80±5,40	0,591	0,603	0,451	0,870
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	42,20±0,90	47,40±1,00	51,40±1,10	0,144	0,008	0,003	0,003
Среднедневное САД, мм рт.ст.	149,10± 13,00	152,70± 13,40	152,90± 9,50	0,352	0,929	0,282	0,471
Средненочное САД, мм рт.ст.	126,20± 12,70	128,60± 10,50	140,20± 14,00	0,345	0,011	0,009	0,014
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	83,50±7,60	84,50±6,70	84,10±7,10	0,785	0,899	0,499	0,701
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	73,00±6,20	71,30±5,00	77,00±7,60	0,528	0,148	0,312	0,313

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Проведен анализ ОШ и ОР развития ГЛЖ в зависимости от величины средненочного САД и среднесуточного пульсового АД. Установлено, что при повышении средненочного САД вероятность развития ГЛЖ достоверно возрастает в 13,37 раз (95%ДИ=3,06-63,72) при ОР - 5,56 (95 %ДИ=2,17-15,08)($p=0,0007$), а при повышении среднесуточного пульсового АД - в 66,30 раз (95%ДИ=9,82-596,07) при ОР - 7,87(95%ДИ=3,60-12,78)) ($p=0,0005$).

Анализ показателей вариабельности АД по данным СМАД в зависимости от ИММЛЖ не выявил достоверных различий между терцилями (табл.25).

Таблица 25

Показатели вариабельности артериального давления по данным суточного мониторингирования артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Вариабельность САД за день	15±3,1	14,2±2,4	14,8±2,6	0,577	0,872	0,990	0,854
Вариабельность САД за ночь	13,5±4,1	13,7±3,5	15,1±1,8	0,871	0,222	0,195	0,422
Вариабельность ДАД за день	12,1±2,4	12,1±2,52	11,7±1,9	0,663	0,434	0,666	0,720
Вариабельность ДАД за ночь	11,3±2,5	11,5±2,7	10,8±2,3	0,854	0,380	0,450	0,760

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

По типам суточных кривых АД достоверных различий между терцилями также не отмечено (табл.26).

Таблица 26

Распределение больных хронической сердечной недостаточностью по типам суточных кривых артериального давления в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
“Non-dipper”, абс./%	14/31,9	13/48,2	6/31,5	0,496	0,651	0,790	0,615
“Night-peaker”, абс./%	6/13,6	4/14,8	6/31,5	0,820	0,467	0,316	0,361
“Over-dipper”, абс./%	5/11,4	2/7,4	2/10,6	0,933	0,849	0,728	0,884
“Dipper”, абс./%	19/43,1	8/29,6	5/26,4	0,590	0,892	0,548	0,586

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

При оценке функционального состояния почек в зависимости от ИММЛЖ достоверных различий между терцилями не выявлено (табл.27).

Таблица 27

Показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	105,12± 20,61	103,71± 14,53	119,75± 24,81	0,816	0,154	0,233	0,355
ККр, мл/мин	66,93±9,76	67,29±17,53	57,50±4,72	0,893	0,705	0,058	0,460
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,25±9,14	54,71±11,67	52,0±8,41	0,862	0,684	0,462	0,583

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи между ИММЛЖ и уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,431$; $p=0,096$), клиренсом креатинина ($r=0,134$; $p=0,584$) и СКФ ($r= -0,241$; $p=0,222$).

Таким образом, по мере увеличения ИММЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии нарастал уровень миокардиального стресса, формировались концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ с прогрессированием, как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, структурно-функциональной перестройки артериальной стенки за счет, как было найдено в работе, деформации межклеточного матрикса сердца и артерий с увеличением риска образования фиброза. ИММЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии коррелировал с показателями внезапной кардиальной смерти, такими как SDNN, отражающий уровень вариабельности ритма сердца, желудочковая эктопическая активность по данным суточного мониторирования ЭКГ, повышение среднесуточного пульсового АД и ночных значений САД по данным СМАД. Тяжесть почечной дисфункции не зависела от выраженности ГЛЖ.

Клинические примеры.

Пример 1. Больной Н., 56 лет.

Основной: ИБС. ПИКС (2002). Стенокардия напряжения III ФК. Преходящая желудочковая экстрасистолия (L I).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., АГ 3 степени с коррекцией до АГ 1 степени, риск 4. ХОБЛ, GOLD I, вне ухудшения. Избыточная масса тела.

Осложнения: ХСН IIБ/III ФК. ДН 1 ст.

При включении в исследование пациент предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной при физической нагрузке до 5 раз в неделю, купирующиеся 1-2 таблетками нитроглицерина под язык, одышку и сердцебиение при привычной нагрузке, пастозность стоп. Диагноз ИБС был верифицирован 6 лет назад после перенесенного инфаркта миокарда. Гипертоническая болезнь в течение 8 лет. Постоянно принимает эналаприл 5 мг/сутки, верошпирон 25 мг/сутки, фуросемид 20 мг/сутки, аспирин 75 мг/сутки, симвастатин 10 мг/сутки, короткодействующие нитраты и бета₂-агонисты ситуационно. БАБ отменены в связи с эпизодами ухудшения ХОБЛ на фоне их приема. Наследственность не отягощена. Не курит последние три года, алкоголь употребляет умеренно.

Клиническая оценка ХСН: 6 баллов по шкале ШОКС, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы - 295 м. При объективном обследовании: ИМТ - 28,6 кг/м². Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный, физиологическое соотношение тонов сохранено, шумов нет. Дыхание жестковатое, хрипы не выслушиваются. Печень пальпируется на 1,5 см ниже края реберной дуги. Ординаты Курлова 12-10-9 см. Пастозность стоп. АД – 119/88 мм рт.ст. Пульс – 80 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств.

В общем анализе крови – Нв – 129 г/л, креатинин сыворотки крови – 115 мкмоль/л, ККр – 53,9 мл/мин, СКФ(MDRD) – 57,0 мл/мин/1,73 м².

При эхокардиографическом обследовании: КСО ЛЖ – 145 мл, КДО ЛЖ – 207 мл, КСР – 54 мм, КДР – 64 мм, ЛП – 34 мм, ФВ ЛЖ – 30%, ИММЛЖ – 188 г/м², ОТС-0,33, ТМЖП-10,9мм, Е/А-0,8, DT- 240 мсек, IVRT -120 мсек, S/D -0,8 мсек, Аг -

0,22 см/сек, PV Ar dur -136 мсек, SFPV -35 %. Выраженная эксцентрическая ГЛЖ. Диффузный гипокинез ЛЖ. Диастолическая дисфункция I типа.

По данным сфигмографии: R-PWV – 16,6 м/с, L-PWV – 16,8 м/с, CAVI1 – 9,2, PWV – 11,1 м/с, C-PWV – 0,3 м/с, PWVcf - 12,1 м/с, C-AI – 0,95, R-AI – 1,01.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 2240 пг/мл, СТР-1 – 0,3нг/мл, TIMP-1 – 214 нг/мл.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со среднесуточной ЧСС – 80 в 1 минуту, регистрировались единичные желудочковые экстрасистолы (13). Показатели вариабельности ритма сердца: SDNN – 60,2 мс, HRVti – 26,3, CBBP - 689,3мс.

СМАД: повышение вариабельности САД за день и ночь, определялся «Non-dipper» тип суточной кривой АД.

Таким образом, у пациента на фоне ХСН III ФК ишемической этиологии имеется выраженное структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ (систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ), артериальной стенки за счет увеличения ее жесткости (повышение СПВ в КФС, CAVI1), снижения эластичности (повышение СПВ в аорте и сонной артерии) и растяжимости (повышение R-AI, C-AI), сопровождающиеся дисбалансом в системе эндогенного коллагенолиза (повышение TIMP-1), нарушением функции почек, снижением гемоглобина крови. Значимое повышение маркера миокардиального стресса NT-proBNP, снижение вариабельности ритма сердца, повышение среднесуточной ЧСС, вариабельности АД могут также рассматриваться как неблагоприятные маркеры прогноза у данного больного.

Пример 2. Больная С., 61 год.

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., АГ 3 степени с коррекцией до АГ 1 степени, риск 4. Ожирение 1 ст.

Осложнения: ХСН IIА/II ФК.

При включении в исследование пациентка предъявляла жалобы на давящие боли за грудиной при физической нагрузке до 6 раз в неделю, купирующиеся 1-2

таблетками нитроглицерина под язык, одышку и сердцебиение при привычной нагрузке. Диагноз ИБС верифицирован 7 лет назад. В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 9 лет. Постоянно принимает эналаприл 10 мг/сутки, бисопролол 5 мг/сутки, аспирин 75 мг/сутки, ситуационно короткодействующие нитраты. Наследственность не отягощена. Не курит, алкоголь не употребляет.

Клиническая оценка ХСН: 5,5 баллов по шкале ШОКС, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы - 324 м. При объективном обследовании: ИМТ - 31,4 кг/м². Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный, физиологическое соотношение тонов не сохранено: акцент II тона на аорте. Со стороны дыхательной, пищеварительной систем патологических особенностей не отмечено. АД – 155/94 мм рт.ст. Пульс – 76 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств.

В общем анализе крови – Нв – 134 г/л, креатинин сыворотки крови – 97,0 мкмоль/л, ККр(Соср.-G.) – 68,0 мл/мин, СКФ(MDRD) – 54,0 мл/мин/1,73 м².

При эхокардиографическом обследовании определялись КСО ЛЖ – 46 мл, КДО ЛЖ – 103 мл, КСР – 35 мм, КДР – 47 мм, ЛП- 32 мм, ФВ ЛЖ – 55%, ИММЛЖ – 144 г/м², ОТС- 0,57, ТМЖП-13,4 мм, Е/А-0,89, DT- 160 мсек, IVRT -128 мсек, S/D -1,34 мсек, Ar - 0,30 см/сек, PV Ar dur -104 мсек, SFPV -54 %. Концентрическая ГЛЖ. Зоны асинергии не выявлены. Диастолическая дисфункция I типа.

При проведении сфигмографии были получены следующие данные: R-PWV – 16,3 м/с, L-PWV – 16,5 м/с, CAVI1 – 13,9, PWV – 7,5 м/с, C-PWV – 0,7 м/с, PWVcf– 13,2 м/с, C-AI – 1,25, R-AI – 1,48.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 240 пг/мл, СТР-1 – 0,3нг/мл, TIMP-1– 160 нг/мл.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со среднесуточной ЧСС – 76 в 1 минуту. Показатели вариабельности ритма сердца: SDNN – 96,0 мс, HRVti – 28,0, CBVP -702,7 мс.

При анализе СМАД выявлено повышение среднесуточных САД и ДАД, вариабельности САД за день и ночь, определялся «Night-peaker» тип суточной кривой АД.

Таким образом, у пациентки на фоне ХСН II ФК ишемической этиологии определяется структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ (систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, концентрическая ГЛЖ), артериальной стенки за счет увеличения ее жесткости (повышение СПВ в КФС, САВИ), снижения эластичности (повышение СПВ в аорте и сонной артерии) и растяжимости (повышение R-AI, C-AI), сопровождающиеся дисбалансом в системе эндогенного коллагенолиза (повышение TIMP-1), нарушением функции почек. Снижение вариабельности ритма сердца, вариабельности АД могут рассматриваться как неблагоприятные маркеры прогноза. Однако, наличие среднесуточной ЧСС менее 77 ударов в минуту, низкий исходный уровень NT-proBNP, отсутствие анемии позволяет говорить о более благоприятном прогнозе данной больной.

Таким образом, сравнительная оценка клинико-anamnestических особенностей больных ХСН ишемической этиологии показала, что снижение ФВ ЛЖ ниже нормальных значений коррелировало с нарастанием уровня NT-proBNP, и сопровождалось увеличением среднесуточной ЧСС, что, в свою очередь, приводило к нарастанию клинических симптомов и тяжести ХСН, ФК стенокардии и увеличению потребности в хирургической реваскуляризации при отсутствии влияния на течение ХСН других факторов риска и прогрессирования ИБС, уровня АД. Течение ХСН ишемической этиологии с сохраненной ФВ ЛЖ не зависело от уровня NT-proBNP и характеризовалось по мере его увеличения лишь снижением средней дистанции 6-минутной ходьбы, тенденцией к уменьшению среднего количества баллов по шкале ШОКС и увеличению среднесуточной ЧСС. Установлено, что ремоделирование артериальной стенки формируется у больных ХСН ишемической этиологии, как при сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ, более выраженное при первом сценарии ее развития. По мере снижения ФВ ЛЖ и увеличения уровня NT-proBNP у больных ХСН ишемической этиологии усугубляются структурно-функциональные изменения артерий, характеризующиеся увеличением жесткости сосудистой стенки (СПВ в

каротидно-фemorальном сегменте, CAVI1), снижением ее эластичности (СПВ в аорте и сонной артерии) и растяжимости (R-AI, C-AI), сопровождающиеся деформацией экстрацеллюлярного матрикса артерий. Показатели структурно-функциональной перестройки артерий у больных ХСН ишемической этиологии тесно коррелируют с детерминантами почечной дисфункции и развитием анемии, тяжесть которых возрастает как по мере увеличения тяжести ХСН и выраженности систолической дисфункции ЛЖ, так и ремоделирования артерий.

Повышение среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируется с достоверным снижением систолической функции ЛЖ по оценке уровня ФВ и КСО ЛЖ; усугублением диастолической дисфункции ЛЖ по данным показателя фракции потока в легочных венах в систолу; более выраженным ремоделированием артериальной стенки, характеризующимся увеличением истинной жесткости (СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, CAVI1), снижением ее эластичности (СПВ в аорте) и растяжимости (R-AI, C-AI), более выраженным напряжением миокардиального стресса ЛЖ при отсутствии взаимосвязи с маркерами экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Развитие и выраженность ГЛЖ, почечной дисфункции не зависят от среднесуточной ЧСС.

По мере увеличения ИММЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии нарастал уровень миокардиального стресса, формировались концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ с прогрессированием, как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, структурно-функциональной перестройки артериальной стенки за счет, как было найдено в работе, деформации межклеточного матрикса сердца и артерий с увеличением риска образования фиброза. ИММЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии коррелировал с показателями внезапной кардиальной смерти, такими как SDNN, отражающий уровень вариабельности ритма сердца, желудочковая эктопическая активность по данным суточного мониторирования ЭКГ, повышение среднесуточного пульсового АД и ночных значений САД по данным СМАД. Тяжесть почечной дисфункции не зависела от выраженности ГЛЖ.

ГЛАВА 4.

ДИНАМИКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИВАБРАДИНА

4.1. Сравнительная характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии по группам до лечения

Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых больных представлена в таблице 28. Группы были сопоставимы по возрасту - пациенты первой группы имели средний возраст $55,7 \pm 4,8$ лет; второй группы – $54,9 \pm 5,6$ лет, третьей группы – $57,5 \pm 4,8$ лет ($p_{mg}=0,134$). Достоверных различий по соотношению мужчин и женщин в группах также не выявлено ($p_{mg}=0,640$ и $p_{mg}=0,456$ соответственно). Анамнестическая длительность стенокардии ($p_{mg}=0,784$), АГ ($p_{mg}=0,934$), частота встречаемости ИМ ($p_{mg}=0,753$) и операции КШ ($p_{mg}=1,000$) в группах обследуемых были сопоставимы. Пациенты трех групп достоверно не различались по среднему ФК стенокардии ($p_{mg}=0,563$), количеству приступов стенокардии в неделю ($p_{mg}=0,873$), количеству таблеток нитроглицерина в неделю ($p_{mg}=0,814$).

Анамнестическая длительность ХСН в группах также была сопоставима: $6,6 [3,1;12,6]$ лет - в первой группе, $6,8 [4,5;10,0]$ лет - во второй и $6,7 [4,8;8,9]$ - в третьей группе ($p_{mg}=0,934$). Оценка клинической симптоматики ХСН в группах выявила сопоставимые среднее количество баллов по шкале ШОКС: $4,96 \pm 1,09$ - в первой группе, $4,88 \pm 3,39$ - во второй и $4,73 \pm 0,39$ в третьей группе ($p_{mg}=0,909$) и среднюю дистанцию 6-минутного теста ходьбы - $373,72 \pm 44,31$; $373,43 \pm 29,58$ и $378,69 \pm 32,24$ соответственно ($p_{mg}=0,813$). Уровень NT-proBNP был повышен в трех группах без достоверных различий: $889,4 [523,5;1157,7]$ пг/мл в первой, $852,9 [587,4;1234,9]$ пг/мл во второй и $884,5 [456,8;1302,0]$ пг/мл в третьей группе ($p_{mg}=0,673$). Пациенты в группах достоверно не отличались среднему офисному систолическому АД ($p_{mg}=0,657$) и диастолическому АД ($p_{mg}=0,335$).

Среднесуточная ЧСС была повышена в трех группах без значимых различий и составила $82,0 \pm 5,9$ уд/мин в первой группе, $82,4 \pm 5,1$ уд/мин во второй и $81,8 \pm 6,8$ уд/мин в третьей группе ($p_{mg}=0,810$) (табл.28).

Таблица 28

Клинико-anamнестическая характеристика групп больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Средний возраст, год	$55,7 \pm 4,8$	$54,9 \pm 5,6$	$57,5 \pm 4,8$	0,555	0,058	0,152	0,134
Пол, мужчины, абс./%	21/70,0	18/60,0	14/46,6	0,866	0,724	0,466	0,640
Пол, женщины, абс./%	9/30,0	12/40,0	16/53,4	0,756	0,347	0,692	0,456
Анамнестическая длительность стенокардии, год	6,2 [2,4;8,9]	6,6 [2,8;10,5]	6,4 [2,1;11,8]	0,456	0,723	0,748	0,784
Средний ФК стенокардии	2,2 [1,8;2,6]	2,3 [1,9;2,7]	2,3 [1,8;2,7]	0,278	0,772	0,446	0,563
Количество приступов стенокардии в неделю	$4,7 \pm 2,2$	$4,6 \pm 2,3$	$4,4 \pm 2,3$	0,863	0,734	0,606	0,873
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	$5,1 \pm 1,6$	$4,9 \pm 1,9$	$4,8 \pm 2,0$	0,645	0,859	0,524	0,814
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	12/40,0	13/43,3	9/30,0	0,944	0,631	0,756	0,753
Операции КШ, абс./%	2/6,7	2/6,7	2/6,7	0,606	0,606	0,606	1,000
Коронарная ангиопластика абс./%	0/0	1/3,3	0/0	0,987	0,987	1,000	0,376
Анамнестическая длительность АГ, годы	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]	0,720	0,851	0,854	0,934
Анамнестическая длительность ХСН, год	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]	0,720	0,851	0,854	0,934
Средний ФК ХСН	2,4 [2,0;2,6]	2,5[2,1;2,7]	2,5[2,0;2,7]	0,645	0,701	0,723	0,686

ШОКС, баллы	4,96±1,09	4,88±3,39	4,73±0,39	0,902	0,811	0,281	0,909
Тест 6-минутной ходьбы, м	373,72±44,31	373,43±29,58	378,69±32,24	0,976	0,513	0,621	0,813
NT-proBNP, пг/мл	889,4 [523,5; 1157,7]	852,9 [587,4; 1234,9]	884,5 [456,8; 1302,0]	0,376	0,513	0,912	0,673
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	175,2±23,9	170,0±31,4	173,3±21,9	0,473	0,639	0,749	0,657
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0±12,7	95,2±14,1	93,0±11,4	0,139	0,509	0,340	0,335
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	82,0±5,9	82,4±5,1	81,8±6,8	0,780	0,481	0,904	0,810

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Достоверных различий по сопутствующим заболеваниям и факторам риска в группах не выявлено (табл.29).

Таблица 29

Характеристика сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Сахарный диабет 2 типа, абс./%	1/3,4	2/6,7	1/3,4	0,978	0,978	1,0	0,789
ХОБЛ, абс./%	3/10,0	4/13,3	2/6,7	0,967	0,726	0,971	0,846
Бронхиальная астма, абс./%	2/6,7	2/6,7	1/3,4	1,0	0,978	0,978	0,809
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	2/6,7	3/10,0	2/6,7	0,971	0,971	1,0	0,788
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	1/3,3	3/10,0	2/6,7	0,651	0,971	0,978	0,625
Язвенная болезнь желудка и ДПК, абс./%	4/13,3	4/13,3	5/16,7	1,0	0,704	0,704	0,914
Курильщики, абс./%	12/40,0	10/33,3	7/23,3	0,908	0,713	0,461	0,604
ИМТ, кг/м ²	32,1±9,8	30,5±11,1	29,2±10,7	0,556	0,646	0,278	0,568

Общий холестерин, ммоль/л	6,2+1,6	6,4+1,8	6,3+1,5	0,651	0,816	0,804	0,781
Наследственность по ИБС, абс./%	16/53,3	12/40,0	15/50,0	0,692	0,804	0,940	0,817

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Также группы были сопоставимы по характеру сопутствующей терапии. Среди пациентов первой группы ИАПФ принимали 25 (83,3%) человек, БРА – 2 (6,7%), БАБ – 18(60,0%), блокаторы кальциевых каналов - 2 (6,7%), триметазидин - 2 (6,7%), фуросемид -2 (6,7%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 18 (60,0%), спиронолактон – 4 (13,3%), аспирин – 28 (93,3%), статины – 9 (30,0%) человек. Потребность в нитратах была у 17 (56,7%) пациентов первой группы. Среди пациентов второй группы ИАПФ принимали 23 (76,7%) человека, БРА – 4 (13,3%), БАБ – 27(90,0%), блокаторы кальциевых каналов - 1(3,4%), триметазидин - 1(3,4%), фуросемид - 3 (10,0%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 17(56,7%), спиронолактон – 5(16,7%), аспирин – 28 (93,3%), статины – 12 (40,0%) человек. Потребность в нитратах была у 18 (60,0%) пациентов второй группы. Среди пациентов третьей группы ИАПФ принимали 21 (70,0%) человек, БРА – 7 (23,3%), БАБ – 25(83,3%), блокаторы кальциевых каналов - 2(6,7%), триметазидин - 1(3,4%), фуросемид - 4(13,3%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 19 (63,3%), спиронолактон – 3 (10,0%), аспирин – 27 (90,0%), статины – 13 (43,3%) человек. Потребность в нитратах была у 19 (63,3%) пациентов третьей группы. Пациенты всех трех групп были также сопоставимы по частоте приема сахароснижающих препаратов, бета₂-агонистов, ингаляционных кортикостероидов (табл.30).

Таблица 30

Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от сопутствующей терапии на момент включения в исследование

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
ИАПФ, абс./%	25/83,3	23/76,7	21/70,0	0,983	0,976	0,804	0,906

БРА, абс./%	2/6,7	4/13,3	7/23,3	0,726	0,614	0,230	0,282
БАБ, абс./%	18/60,0	27/90,0	25/83,3	0,220	0,989	0,305	0,318
Блокаторы кальциевых каналов, абс.,%	2/6,7	1/3,4	2/6,7	0,978	0,978	1,0	0,809
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, абс., %	18/60,0	17/56,7	19/63,3	0,938	0,958	0,936	0,966
Спиринолактон, абс./%	4/13,3	5/16,7	3/10,0	0,963	0,773	0,967	0,802
Фуросемид, абс./%	2/6,7	3/10,0	4/13,3	0,971	0,967	0,726	0,738
Триметазидин, абс., %	2/6,7	1/3,4	1/3,4	0,978	0,978	0,472	0,789
Ацетил-салициловая кислота, абс./%	28/93,3	28/93,3	27/90,0	1,0	0,605	0,605	0,856
Статины, абс./%	9/30,0	12/40,0	13/43,3	0,756	0,944	0,631	0,753
Нитраты, абс./%	17/56,7	18/60,0	19/63,3	0,938	0,936	0,958	0,966
Сахароснижающие препараты, абс.,%	1/3,4	2/6,7	1/3,4	0,978	0,978	0,472	0,789
Бета2-агонисты, абс.,%	5/16,7	6/20,0	3/10,0	0,978	0,470	0,704	0,533
Ингаляционные кортикостероиды, абс., %	2/6,7	2/6,7	1/3,4	1,0	0,978	0,978	0,809

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Выраженность структурного ремоделирования миокарда ЛЖ по показателям эхокардиоскопии на момент включения в исследования достоверно не различалась. Пациенты в группах были сопоставимы по ММЛЖ, ($p_{mg}=0,836$), ИММЛЖ, ($p_{mg}=0,244$), ТМЖП в диастолу($p_{mg}=0,318$) и частоте различных вариантов геометрии в зависимости от ОТС ЛЖ ($p_{mg}=0,635$) (табл.31).

Таблица 31

**Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным
эхокардиоскопии по группам обследуемых до лечения**

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
ММЛЖ	224,43±61,08	235,17±86,84	233,07±86,09	0,582	0,925	0,656	0,836
ИММЛЖ	142,5±9,1	144,1±7,8	140,3±9,2	0,468	0,09	0,356	0,244
ОТС ЛЖ, усл. ед	0,48±0,11	0,46±0,12	0,47±0,10	0,504	0,727	0,714	0,635
ТМЖП в диастолу, мм	11,53±1,89	10,60±2,72	11,68±3,34	0,129	0,175	0,831	0,318
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс. / %	17 / 56,67	15 / 50,0	14 / 46,67	0,947	0,941	0,829	0,905
Концентрическая ГЛЖ, абс. / %	8 / 26,67	12 / 40,0	14 / 46,67	0,605	0,926	0,397	0,541
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. / %	5 / 20,0	3 / 10,0	2 / 6,67	0,773	0,971	0,500	0,537

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ показателей функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии также не выявил достоверных различий между группами (табл.32).

Таблица 32

**Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца по
группам обследуемых до лечения**

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
ФВ, %	60,12±10,89	60,70±10,81	62,03±8,83	0,837	0,604	0,459	0,760
КДР ЛЖ, мм	49,59±8,29	51,13±7,98	50,05±5,58	0,467	0,546	0,802	0,713
КСР ЛЖ, мм	32,78±9,70	33,18±6,33	31,38±4,77	0,851	0,219	0,481	0,412
КСО ЛЖ, мл	46,99±18,65	48,46±13,58	42,88±12,99	0,728	0,109	0,326	0,509
КДО ЛЖ, мл	122,38±50,20	127,48±48,95	119,27±30,58	0,692	0,439	0,773	0,618
УО, мл	68,66±17,65	76,66±30,07	75,49±21,62	0,214	0,863	0,185	0,383

УИ, мл/м ²	36,76±9,64	37,44±12,17	39,86±10,38	0,811	0,411	0,236	0,614
СИ, л/мин/м ²	2,76±0,76	2,85±1,17	2,67±0,70	0,725	0,473	0,635	0,571
СДЛА, мм рт. ст.	17,55±5,24	20,58±9,15	18,93±6,56	0,121	0,425	0,372	0,227
ЛП, мл	49,19±14,31	52,97±12,04	49,26±17,81	0,273	0,349	0,987	0,726

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Оценка диастолической функции ЛЖ не выявила достоверных различий в группах по показателям ТМДП и кровотока по легочным венам (табл.33).

Таблица 33

Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до лечения

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Е/А	0,79±0,21	0,82±0,21	0,88±0,25	0,582	0,318	0,137	0,539
IVRT, мсек	113,23±29,72	121,5±17,13	116,60±18,76	0,192	0,295	0,601	0,830
DT, мсек	231,27±38,01	246,83±39,23	230,12±48,77	0,124	0,162	0,919	0,702
S/D	1,19±0,36	1,22±0,43	1,21±0,32	0,771	0,919	0,821	0,365
Ar, см/сек	0,27±0,04	0,26±0,04	0,27±0,02	0,337	0,226	1,0	0,884
PV Ar duration, мсек	120,8±17,87	124,21±25,17	120,71±28,76	0,547	0,618	0,988	0,462
SFPV, %	56,4±3,65	55,2±5,67	57,0±2,88	0,334	0,127	0,483	0,428
I тип ДД, абс./%	26/86,67	26/86,67	27/90,00	1,000	0,688	0,688	0,902
II тип ДД, абс./%	4/13,33	3/10,00	2/6,67	0,688	0,640	0,389	0,690
III тип ДД, абс./ %	0/0	1/3,33	1/3,33	0,313	1,00	0,313	0,600

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ маркеров внезапной кардиальной смерти показал исходно низкую сопоставимую вариабельность ритма сердца у всех больных: средняя величина

SDNN составила в первой группе $111,57 \pm 22,91$ мс, $112,26 \pm 18,01$ мс - во второй и $114,20 \pm 21,17$ мс - в третьей группе ($p_{mg}=0,880$). HRVti составил в первой группе $30,56 \pm 4,56$ усл. ед., $29,72 \pm 3,34$ усл. ед., - во второй и $28,97 \pm 4,12$ усл. ед. - в третьей группе ($p_{mg}=0,406$). CBBP в среднем составила $776,0 \pm 82,88$ мс; $768,62 \pm 119,31$ мс и $780,28 \pm 95,26$ мс соответственно ($p_{mg}=0,396$) (табл.34).

Среднесуточный интервал QT у всех больных до лечения составил $365,3 \pm 18,2$ мс, среднесуточный QTc - $409,3 \pm 14,2$ мс и среднесуточная QTcd - $29,8 \pm 1,9$ мс. Достоверных различий показателей вариабельности ритма сердца, среднесуточной ЧСС, среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd по группам до лечения не было найдено (табл.34).

Таблица 34

Показатели вариабельности ритма сердца и среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd и до лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
SDNN, мс	$111,57 \pm 22,91$	$112,26 \pm 18,01$	$114,20 \pm 21,17$	0,899	0,702	0,650	0,880
HRVti	$30,56 \pm 4,56$	$29,72 \pm 3,34$	$28,97 \pm 4,12$	0,408	0,453	0,165	0,406
CBBP, мс	$776,0 \pm 82,88$	$768,62 \pm 119,31$	$780,28 \pm 95,26$	0,782	0,674	0,676	0,396
Среднесу- точный интервал QT	$364,01 \pm 2,95$	$363,41 \pm 18,60$	$369,44 \pm 18,52$	0,885	0,213	0,193	0,244
Среднесу- точный QTc	$409,47 \pm 11,72$	$409,21 \pm 13,51$	$409,41 \pm 15,92$	0,937	0,958	0,980	0,136
Среднесу- точная QTcd	$29,8 \pm 1,77$	$29,60 \pm 1,40$	$29,80 \pm 2,01$	0,629	0,656	1,0	0,529

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ желудочковой эктопической активности в группах до лечения не выявил достоверных различий (табл.35).

Таблица 35

Виды желудочковых нарушений ритма сердца по группам до лечения

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Общее количество ЖЭ за сутки	n=18 1253,2± 437,7	n=19 1329,5 ±561,7	n=15 1134,3± 371,2	0,761	0,320	0,211	0,644
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного	n=10 19,5± 7,8	n=11 22,0± 10,1	n=9 37,1± 8,85	0,341	0,258	0,044	0,043
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного	n=4 12,75±3,45	n=5 10,48±1,7	n=4 9,1±0,82	0,754	0,806	0,110	0,058
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного	n=4 99,4±18,9	n=4 99,8±9,51	n=4 99,2±8,56	1,0	0,020	0,014	0,025

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

По результатам сфигмоплетизмографии пациенты в группах достоверно не различались по выраженности сосудистого ремоделирования (табл.36).

Таблица 36

Характеристика показателей сосудистого ремоделирования по группам обследуемых до лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
R-PWV, м/с	14,98±2,57	13,88±1,99	14,53±1,79	0,069	0,189	0,435	0,223
L-PWV, м/с	14,63±2,36	14,04±2,42	14,33±1,74	0,343	0,596	0,577	0,492
CAVI1	8,98±1,58	8,71±1,65	8,61±1,16	0,520	0,787	0,305	0,486
PWVcf, м/с	11,43±2,11	11,54±1,13	12,05±1,37	0,802	0,121	0,182	0,285
PWV, м/с	6,96±2,24	6,84±3,14	5,91±2,17	0,865	0,187	0,070	0,236
C-PWV, м/с	0,51±0,12	0,48±0,19	0,49±0,11	0,468	0,804	0,504	0,674
C-AI	1,20 [0,86;1,87]	1,42 [0,77;1,75]	1,14 [0,90;1,46]	0,854	0,584	0,957	0,904
R-AI	1,19±0,24	1,25±0,27	1,32±0,29	0,367	0,337	0,064	0,127

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Достоверных различий между группами обследуемых при сравнении исходных средних показателей СМАД не получено (табл.37)

Таблица 37

Характеристика исходных средних показателей суточного мониторирования артериального давления по группам

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	152,0 ± 13,9	150,44±17,7	149,31±9,31	0,706	0,764	0,382	0,884
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	84,20 ± 9,10	80,90±6,70	80,07±7,26	0,115	0,659	0,057	0,059
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	49,30±0,70	49,60±0,80	49,40±0,60	0,128	0,278	0,555	0,354
Среднедневное САД, мм рт.ст.	156,93±11,73	161,75±15,31	156,62±12,18	0,178	0,159	0,923	0,514
Средненочное САД, мм рт.ст.	134,79±11,43	131,3±12,5	126,3±13,17	0,262	0,137	0,01	0,245
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	87,24±8,87	83,80±5,0	81,26±7,71	0,073	0,141	0,01	0,134
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	73,55±8,54	73,37±4,06	74,12±6,84	0,954	0,631	0,764	0,644

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Также исходно у обследуемых определялась повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время суток без достоверных различий между группами (табл.38).

Таблица 38

Характеристика исходных показателей вариабельности артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления по группам обследуемых

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Вариабельность САД за день	15,93±2,34	14,43±3,47	14,10±3,02	0,054	0,696	0,052	0,053

Вариабельность САД за ночь	14,89±3,5	15,0±3,92	12,90±2,97	0,909	0,023	0,021	0,163
Вариабельность ДАД за день	13,10±1,47	12,18±2,62	12,21±1,89	0,099	0,960	0,046	0,447
Вариабельность ДАД за ночь	11,64±1,81	10,92±1,98	10,13±2,34	0,136	0,174	0,020	0,647

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Оценка суточного индекса САД и ДАД выявила у 38,9% больных недостаточное снижение АД в ночное время («Non-dipper»), у 16,6% пациентов ночные значения АД превышали дневные («Night-peaker»), у 7,8% человек обнаружено чрезмерное снижение АД в ночное время («Over-dipper»), у 36,7% больных определялось нормальное снижение АД в ночные часы («Dipper»). Исходно достоверных различий между группами по типам суточных кривых АД не было выявлено (табл.39).

Таблица 39

**Исходное распределение типов суточных кривых АД по группам
обследуемых**

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
«Non-dipper», абс./%	11/36,67	12/40,00	12/40,00	0,932	1,000	0,932	0,979
«Night-peaker», абс./%	6/20,00	4/13,33	5/16,67	0,897	0,892	0,902	0,860
«Over-dipper», абс./%	2/6,67	2/6,67	3/10,00	1,000	0,855	0,855	0,901
«Dipper», абс./%	11/36,67	12/40,00	10/33,33	0,932	0,931	0,929	0,934

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Оценка показателей дисбаланса экстрацеллюлярного матрикса выявила сопоставимые уровни СТР-1: 0,44±0,18 нг/мл в первой группе, 0,50±0,24 нг/мл - во второй и 0,49±0,20 нг/мл - в третьей группе ($p_{mg}=0,492$). Повышение уровня TIMP-1 было отмечено во всех трех группах без значимых различий: 168,20±64,5 нг/мл в первой группе, 175,75±60,40 нг/мл - во второй и 177,73±50,54 нг/мл - в третьей группе ($p_{mg}=0,684$). Уровень NT-proBNP также был исходно повышен в

группах без достоверных различий: 889,4 [523,5;1157,7] пг/мл в первой, 852,9 [587,4;1234,9] пг/мл во второй и 884,5 [456,8;1302,0] пг/мл в третьей группе ($p_{mg}=0,673$) (табл.40).

Таблица 40

Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида по группам до лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
СТР-1, нг/мл	0,44±0,18	0,50±0,24	0,49±0,20	0,278	0,861	0,313	0,492
TIMP-1, нг/мл	168,20±64,51	175,75±60,40	177,73±50,54	0,642	0,891	0,527	0,684
NT-proBNP, пг/ мл	889,4 [523,5;1157,7]	852,9 [587,4;1234,9]	884,5 [456,8;1302,0]	0,376	0,513	0,912	0,673

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Показатели исходного функционального состояния почек во всех трех группах оказались сниженными без достоверных различий: СКФ (MDRD) в среднем составила 52,80±6,26 мл/мин/1,73м в первой группе больных, 51,45±6,14 мл/мин/1,73м - во второй и 50,57±6,73 мл/мин/1,73м - в третьей группе (табл.41).

Таблица 41

Показатели функционального состояния почек по группам обследуемых до лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	119,41± 5,78	117,27± 22,25	115,29± 19,77	0,612	0,717	0,278	0,436
ККр(Соср.- G.),мл/мин	66,0±9,57	65,0±9,53	60,71±11,60	0,687	0,123	0,058	0,129
СКФ(MDRD), мл/мин/1,73м	52,80±6,26	51,45±6,14	50,57±6,73	0,402	0,599	0,189	0,232

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таким образом, обследуемые группы больных ХСН ишемической этиологии до лечения были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ИБС и ХСН, сопутствующим заболеваниям и сопутствующей терапии, а также по степени выраженности структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней.

4.2. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

Через 6 месяцев лечения среднесуточные дозы ивабрадина в первой группе пациентов составили $11,6 \pm 1,9$ мг и были достоверно выше, чем во второй группе - $7,4 \pm 1,6$ мг ($p_{1-2} < 0,001$). Среднесуточная доза бисопролола в третьей группе оказалась значимо выше - $7,9 \pm 1,6$ мг, чем во второй группе - $5,2 \pm 1,9$ мг ($p_{2-3} < 0,001$). Среднесуточные дозы периндоприла не имели достоверных различий между группами к концу исследования ($p_{mg} = 0,664$) и составили $5,8 \pm 1,9$ мг в первой группе, $5,6 \pm 1,7$ мг - во второй и $5,4 \pm 1,5$ мг в третьей группе (табл.42).

Таблица 42

Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от среднесуточных доз антиишемических препаратов в конце исследования (n=90)

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Среднесуточная доза периндоприла, мг	$5,8 \pm 1,9$	$5,6 \pm 1,7$	$5,4 \pm 1,5$	0,669	0,631	0,369	0,664
Среднесуточная доза бисопролола, мг	-	$5,2 \pm 1,9$	$7,9 \pm 1,6$	-	<0,001	-	-
Среднесуточная доза ивабрадина, мг	$11,6 \pm 1,9$	$7,4 \pm 1,6$	-	<0,001	-	-	-

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Через 6 месяцев комплексной терапии с включением ивабрадина в первой и второй группах больных отмечено достоверное уменьшение тяжести ХСН, увеличение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с третьей группой. ФК ХСН снизился во второй группе больных на $10,33 \pm 3,21\%$, в первой - на $7,42 \pm 2,31$ против $1,27 \pm 0,49$ в третьей группе ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$ соответственно). Первая и вторая группы по динамике ФК ХСН после лечения достоверно не различались ($p_{1-2} = 0,098$). Среднее количество баллов по шкале ШОКС достоверно снизилось в группах с включением ивабрадина: на $9,48 \pm 3,10\%$ в первой группе и на $8,40 \pm 1,78\%$ против $-1,27 \pm 0,50\%$ в третьей группе ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$) без достоверных различий между первой и второй группами ($p_{1-2} = 0,313$). Также после лечения отмечено значимое увеличение средней дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в группах с включением ивабрадина: на $7,76 \pm 4,88\%$ в первой группе и на $6,72 \pm 2,05\%$ во второй группе против $4,61 \pm 3,33$ в третьей группе ($p_{2-3} = 0,005$, $p_{1-3} = 0,005$, $p_{mg} = 0,014$). Первая и вторая группы по динамике средней дистанции в тесте 6-минутной ходьбы не различались ($p_{1-2} = 0,286$) (рис.10).

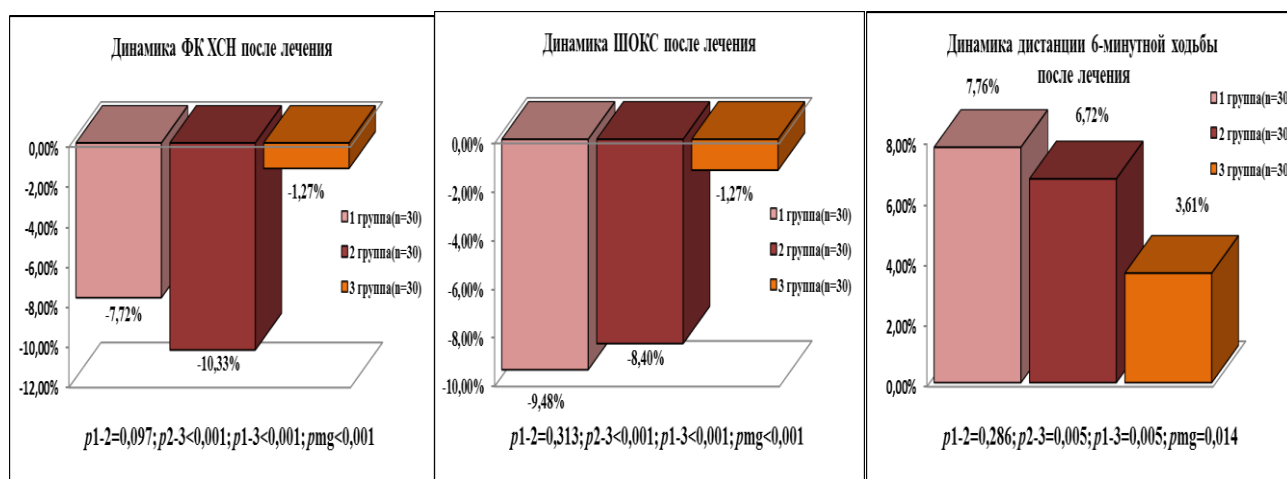


Рис.10. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таким образом, включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии, как у больных получающих бета-адреноблокаторы, так и без них, сопровождается значимым улучшением течения ХСН, что

выражается снижением ФК ХСН, уменьшением количества баллов по шкале ШОКС, увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

4.3. Динамика структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

Анализ динамики показателей функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии после лечения выявил достоверное увеличение ФВ ЛЖ во второй группе - на $4,80 \pm 0,20\%$ в сравнении с первой - $3,20 \pm 0,10\%$ и третьей группой - $3,00 \pm 0,40\%$ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,005$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). Через 6 месяцев лечения во второй группе достоверно больше снизились КСР ЛЖ и КДР ЛЖ ($p_{mg} < 0,001$) - на $3,98 \pm 0,05$ и $3,75 \pm 0,12\%$ соответственно в сравнении с первой - на $2,64 \pm 0,07\%$ и $2,84 \pm 0,27\%$ и третьей группой - $1,56 \pm 0,06\%$ и $1,73 \pm 0,04\%$. КСО ЛЖ и КДО ЛЖ в большей степени снизились после лечения в первой группе ($p_{mg} < 0,001$) - на $10,10 \pm 0,22\%$ и $7,14 \pm 0,27\%$ соответственно в сравнении со второй - на $8,52 \pm 0,21\%$ и $4,06 \pm 0,18\%$ и третьей группой - на $7,81 \pm 1,30\%$ и $2,08 \pm 0,71$. Увеличение УО и УИ было достоверно более значимым во второй группе ($p_{mg} < 0,001$) - на $9,65 \pm 0,33\%$ и $3,70 \pm 0,59\%$ соответственно против $9,28 \pm 0,12\%$ и $3,40 \pm 0,20\%$ в первой группе и в третьей группе - $4,88 \pm 0,36\%$ и $0,20 \pm 0,04\%$. Во второй группе отмечено достоверно большее снижение СИ ($p_{mg} < 0,001$) на $13,10 \pm 0,40\%$ в сравнении с первой - $10,00 \pm 0,30\%$ ($p_{1-2} < 0,001$) и третьей группой - $8,10 \pm 0,80\%$ ($p_{2-3} < 0,001$). СДЛА достоверно меньше снизилось в третьей группе ($p_{mg} < 0,001$) - на $4,10 \pm 0,50\%$ по сравнению с первой - на $10,80 \pm 0,37\%$ и второй группой - на $10,60 \pm 0,52\%$. Достоверных различий в динамике СДЛА между первой и второй группами не получено ($p_{1-2} = 0,091$). Средний размер ЛП достоверно больше снизился во второй

группе ($p_{mg}<0,001$) - на $5,80\pm 0,05\%$ против $5,00\pm 0,08\%$ в первой ($p_{1-2}<0,001$) и $2,70\pm 0,01\%$ в третьей ($p_{2-3}<0,001$) группе (табл. 43).

Таблица 43

Динамика показателей систолической функции левого желудочка на фоне комплексной терапии

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
$\Delta\PhiВ, \%$	$3,20\pm 0,10$	$4,80\pm 0,20$	$3,00\pm 0,40$	$<0,001$	$0,005$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaКДР, \%$	$-2,84\pm 0,27$	$-3,75\pm 0,12$	$-1,73\pm 0,04$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaКСР, \%$	$-2,64\pm 0,07$	$-3,98\pm 0,05$	$-1,56\pm 0,06$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaКСО, \%$	$-10,10\pm 0,22$	$-8,52\pm 0,21$	$-7,81\pm 1,30$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaКДО, \%$	$-7,14\pm 0,27$	$-4,06\pm 0,18$	$-2,08\pm 0,71$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaУО, \%$	$9,28\pm 0,12$	$9,65\pm 0,33$	$4,88\pm 0,36$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaУИ, \%$	$3,4\pm 0,2$	$3,70\pm 0,59$	$0,20\pm 0,04$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaСИ, \%$	$-10,00\pm 0,30$	$-13,10\pm 0,40$	$-8,10\pm 0,80$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaСДЛА, \%$	$-10,80\pm 0,37$	$-10,60\pm 0,52$	$-4,10\pm 0,50$	$0,091$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
$\DeltaЛП, \%$	$-5,00\pm 0,08$	$-5,80\pm 0,05$	$-2,70\pm 0,01$	$0,044$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ динамики ММЛЖ и ИММЛЖ после лечения выявил их достоверно большее уменьшение во второй группе ($p_{mg}<0,001$) - на $13,53\pm 0,73\%$ и $13,92\pm 0,21\%$ соответственно в сравнении с первой группой – на $8,0\pm 0,92\%$ и $9,00\pm 0,22\%$ соответственно ($p_{1-2}<0,001$ и $<0,001$) и третьей группой – на $5,41\pm 0,64\%$ и $5,93\pm 0,12\%$ соответственно ($p_{1-3}<0,001$ и $<0,001$). Первая и третья группы по динамике ММЛЖ и ИММЛЖ также достоверно различались ($p_{1-3}<0,001$). Аналогичные изменения получены по динамике ОТС ЛЖ ($p_{mg}<0,001$) и ТМЖП в диастолу ($p_{mg}<0,001$) (табл.44).

Таблица 44

Динамика показателей структурной перестройки левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
$\Delta\text{ММЛЖ}, \%$	-8,0 $\pm$ 0,92	-13,53 $\pm$ 0,73	-5,41 $\pm$ 0,64	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta\text{ИММЛЖ}, \%$	-9,0 $\pm$ 0,22	-13,92 $\pm$ 0,21	-5,93 $\pm$ 0,12	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta\text{ОТС}, \%$	-8,10 $\pm$ 0,42	-13,3 $\pm$ 1,0	-6,1 $\pm$ 0,25	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta\text{ТМЖП в диастолу}, \text{мм}$	-6,17 $\pm$ 0,54	-9,45 $\pm$ 1,13	-5,68 $\pm$ 0,26	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Нормализация геометрии ЛЖ после лечения наблюдалась во второй группе больных в 30% случаев, в первой группе - в 26,7%, а в третьей группе – в 10,0% случаев ($p_{mg}<0,001$) (табл. 45).

Таблица 45

Динамика геометрии левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения

Параметр	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)		p_{mg}
	П+И		П+Б+И		П+Б		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс. / %	17 / 56,67	12/ 40,0	15 / 50,0	9 / 30,0	14 / 46,67	12 / 40,0	0,204
	$p=0,197$		$p=0,114$		$p=0,926$		
Концентрическая ГЛЖ, абс. / %	8 / 26,67	7/23,33	12 / 40,0	11 / 36,67	14 / 46,67	13 / 43,3	0,175
	$p=0,768$		$p=0,791$		$p=0,943$		
Эксцентрическая ГЛЖ, абс. / %	5 / 20,0	3 / 10,0	3 / 10,0	1 / 3,3	2 / 6,67	2 / 6,67	0,376
	$p=0,451$		$p=0,301$		$p=1,0$		
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. / %	0	8/ 26,67	0	9 / 30,0	0	3 / 10,0	<0,001
	$p=0,002$		$p=0,014$		$p=0,271$		

Через 6 месяцев лечения отмечена достоверная динамика показателей ТМДП в первой и второй группах больных по сравнению с пациентами, получающими периндоприл и бисопролол. Во второй группе больных соотношение Е/А увеличилось достоверно больше, чем в первой и третьей группах ($p_{1-2}=0,018$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$). IVRT и DT достоверно снизились в первой и второй группах больных по сравнению с третьей группой ($p_{mg}=0,009$, $p_{mg}<0,001$ соответственно). Первая и вторая группы по динамике данных показателей достоверно не различались ($p_{1-2}=0,304$, $p_{1-2}=0,058$ соответственно) (табл.46).

Таблица 46

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексного лечения

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ Е/А, %	14,17 $\pm$ 6,38	18,40 $\pm$ 7,07	0,65 $\pm$ 0,21	0,018	<0,001	<0,001	<0,001
Δ IVRT, %	-20,83 $\pm$ 9,32	-18,40 $\pm$ 8,81	-10,68 $\pm$ 3,37	0,304	<0,001	<0,001	0,009
Δ DT, %	-14,34 $\pm$ 6,71	-11,33 $\pm$ 5,26	-4,61 $\pm$ 1,82	0,058	<0,001	<0,001	<0,001
Δ S/D, %	13,48 $\pm$ 5,93	19,18, $\pm$ 7,84	3,34 $\pm$ 1,26	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Ar, %	-6,77 $\pm$ 2,86	-11,14 $\pm$ 5,33	8,78 $\pm$ 3,62	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ PV Ar duration, %	-9,94 $\pm$ 4,36	-13,06 $\pm$ 6,71	8,05 $\pm$ 3,27	0,036	<0,001	<0,001	<0,001
Δ SFPV, %	10,10 $\pm$ 4,86	8,80 $\pm$ 3,39	6,26 $\pm$ 2,67	0,234	<0,001	0,002	0,090

Примечание: p_{mg} – р multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил достоверное увеличение соотношения S/D в группе больных, получающих ивабрадин, бисопролол и периндоприл ($p_{mg}<0,001$) по сравнению с первой ($p_{1-2}=0,002$) и третьей группами ($p_{2-3}<0,001$). Скорость предсердной волны в легочных венах (Ar) также снизилась достоверно больше во второй группе больных по сравнению со первой группой ($p_{1-2}<0,001$), в то время как в третьей

группе этот показатель достоверно увеличился ($p_{mg} < 0,001$). Ar duration достоверно больше уменьшилась во второй группе больных по сравнению с первой группой ($p_{1-2} = 0,036$), в третьей группе этот показатель напротив достоверно увеличился ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). SFPV увеличилась без достоверных различий во всех группах больных ($p_{mg} = 0,090$) (табл.46).

Анализ типа ДД ЛЖ после лечения выявил нормализацию диастолической функции у 6(20,0%) пациентов второй группы и у 2(6,67%) пациентов первой группы, имеющих исходно I тип ДД. У остальных пациентов в этих группах, а также у пациентов третьей группы тип ДД не изменился (табл.47).

Таблица 47

Динамика типа диастолической дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения (n=90)

Параметр	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)		p_{mg}
	П+И		П+Б+И		П+Б		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
I тип ДД, абс. / %	26/86,67	24/80,0	26/86,67	20/66,67	27/90,0	27/90,0	0,044
	$p=0,488$		$p=0,067$		$p=1,0$		
II тип ДД, ,абс. / %	4	4	3/10,0	3/10,0	2/6,67	2/6,67	0,940
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$		
III тип ДД, абс. / %	0	0	1/3,33	1/3,33	1/3,33	1/3,33	0,770
	$p=1,0$		$P=1,0$		$p=1,0$		
Нормальная диастолическ ая функция, абс., %	0	2/6,67	0	6/20,0	0	0	<0,001
	$p=0,150$		$p=0,009$		$p=1,0$		

Анализ маркеров ВКС после лечения показал достоверную динамику суточной вариабельности ритма сердца ($p_{mg} < 0,001$) во всех трех группах. В первой группе SDNN и CBVP увеличились достоверно больше, чем в первой и третьей группах. Достоверно большее увеличение HRVti отмечено во второй группе по сравнению с остальными группами. Снижение среднесуточной ЧСС

после лечения также оказалось максимальным ($p_{mg} < 0,001$) во второй группе в сравнении с первой и третьей группами (табл.48).

Таблица 48

**Динамика показателей суточной вариабельности ритма по группам
обследуемых на фоне комплексного лечения**

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
SDNN, мс	12,77± 4,13	12,55± 4,69	5,60± 2,47	0,848	<0,001	<0,001	<0,001
HRVti, усл.ед.	11,40± 4,37	15,00± 6,29	8,25± 3,40	0,013	<0,001	<0,001	<0,001
СВВР, мс	20,10± 8,20	20,0± 9,20	13,10± 5,10	0,965	<0,001	<0,001	<0,001
Среднесуточная ЧСС, ударов в минуту	-20,70± 7,50	-26,70± 6,80	-11,80± 5,70	0,002	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ динамики желудочковой эктопической активности после лечения выявил значимое уменьшение общего количества ЖЭ за сутки ($p_{mg} < 0,001$), среднего количества парных ($p_{mg} < 0,001$) и политопных ($p_{mg} < 0,001$) ЖЭ на одного больного в группах с включением ивабрадина (табл. 49).

Таблица 49

**Динамика желудочковых нарушений ритма сердца по группам на фоне
комплексного лечения**

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ общее количество ЖЭ за сутки, %	-33,00± 0,64	-33,50± 0,36	-7,50± 0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество единичных ЖЭ на одного больного, %	-18,61± 5,32	-16,00± 6,0	-14,10± 6,70	0,083	0,294	0,011	0,029
Δ среднее количество парных ЖЭ на одного больного, %	-30,00± 3,40	-28,12± 4,10	-2,73± 1,21	0,056	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество политопных ЖЭ на одного больного, %	-54,94± 6,80	-52,63± 7,10	-5,90± 2,63	0,205	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

В ходе лечения наблюдалось значимое увеличение среднесуточного интервала QT в первой и второй группах в сравнении с третьей группой ($p_{1-3}=0,041$, $p_{2-3}=0,041$) без достоверных различий между первой и второй группами ($p_{1-2}=0,968$, $p_{mg}=0,934$). Динамика QTс и QTcd на фоне лечения в трех группах достоверно не различалась ($p_{mg}=0,331$ и $p_{mg}=0,752$ соответственно) (рис.11).

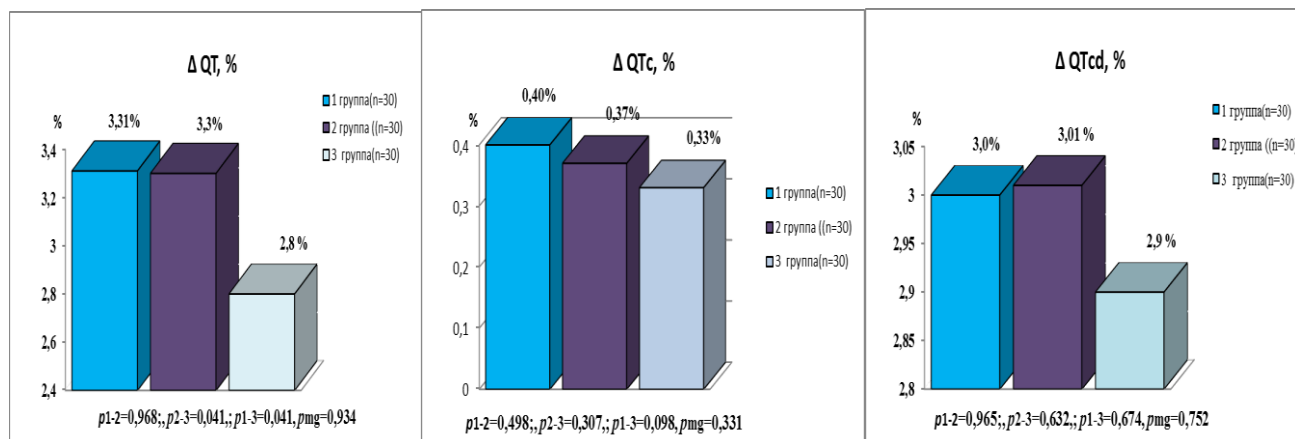


Рис.11. Динамика среднесуточных интервалов QT, QTс и QTcd по группам на фоне комплексного лечения

Примечание: p_{mg} - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таким образом, у больных ХСН ишемической этиологии на фоне трехкомпонентной (периндоприл-бисопролол-ивабрадин) 6-месячной терапии отмечен достоверный регресс функционального ремоделирования левых отделов сердца, характеризующийся увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением КСР, КДР, КСО и КДО, СИ, размеров ЛП, увеличением УО и УИ, в сравнении с больными, получающими двухкомпонентную терапию (периндоприл-ивабрадин) и больными группы сравнения (периндоприл-бисопролол). У 20,0% больных, получающих трехкомпонентную терапию, наблюдалась нормализация диастолической функции ЛЖ в отличие от больных, получающих двухкомпонентную терапию (6,67%) и группы сравнения, в которой нормализация диастолической функции не отмечена. На фоне лечения у пациентов всех групп наблюдался регресс гипертрофии ЛЖ, достоверно больший при назначении трехкомпонентной терапии. При этом у 30,0% больных, получающих периндоприл-бисопролол-ивабрадин, отмечена нормализация геометрии ЛЖ. В группе больных, получающих двухкомпонентную терапию и в

группе сравнения, нормализация геометрии ЛЖ наблюдалась у 26,67% и 10,0% больных соответственно.

Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии как в трехкомпонентной комбинации, так и в сочетании с периндоприлом, оказывает благоприятное влияние на маркеры ВКС, более выраженное, чем при приеме периндоприла и бисопролола. Это приводит к снижению среднесуточной ЧСС, увеличению SDNN, HRVti и CBBP, уменьшению желудочковой эктопической активности при отсутствии достоверных изменений среднесуточного интервала QTc и среднесуточной дисперсии интервала QTcd. Максимальный эффект влияния на маркеры ВКС наблюдается при использовании трехкомпонентной терапии.

4.4. Динамика структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

По данным сфигмоплетизмографии на фоне лечения отмечено достоверное снижение R-PWV и L-PWV во второй (-9,58 [-13,21;-2,46]% и -6,66 [-12,05;-4,08]% соответственно) и первой (-7,91[-12,57;-4,85]% и -8,50[-13,40;-2,21]% соответственно) группах больных, в то время как в третьей группе эти показатели напротив увеличились – на 5,51 [0,99;9,25] и 5,49 [1,65;10,65] соответственно ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{mg}<0,001$). Группы с включением ивабрадина по динамике R-PWV и L-PWV значимо не различались ($p_{1-2}=0,375$ и $0,172$ соответственно). После лечения в второй группе больных индекс CAVI1 снизился достоверно больше – на 15,22[22,57;8,43]%, чем в первой -7,41[-15,97;-4,08]% и третьей группе -6,14[-7,75;-4,70]% ($p_{mg}<0,001$). Δ PWVcf в первой группе составила -21,29[-27,07;-15,07]%, во второй: -21,51 [-28,80;-8,25]% и в третьей: -14,20[-24,06;-5,28]% ($p_{mg}<0,001$) без достоверных различий между первой и второй группой ($p_{1-2}=0,524$). Также отмечена достоверно большая положительная динамика PWV и

C-PWV ($p_{mg}<0,001$, $<0,001$) во второй группе больных, где эти показатели снизились на 22,03 [33,38;16,39]% и 24,15 [28,57;16,12]% соответственно по сравнению с первой - на 11,70 [21,23;4,32]% и 10,11[1,51;6,52]% соответственно и третьей группой – на 1,89 [4,41;8,18]% и 1,28 [0,81;1,70]% соответственно. Индекс аугментации C-AI после лечения снизился достоверно больше в первой группе больных - на 21,28 [27,09;14,10]% в сравнении со второй – на 9,38[14,26;5,26]% и третьей – на 2,64 [0,41;3,48]% группами ($p_{mg}<0,001$). Индекс аугментации R-AI после лечения снизился достоверно больше во второй группе больных - на 19,55 [28,46;6,58]% в сравнении со первой – на 19,19 [24,89;13,09]% и третьей – на 9,55 [22,25;0,99]% группами ($p_{mg}<0,001$) без значимых различий между первой и второй группами($p_{1-2}=0,125$) (табл.50).

Таблица 50

Динамика показателей сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии по группам обследуемых

Параметр	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
	П+И	П+Б+И	П+Б				
$\Delta R-PWV$, %	-9,58 [-13,21;-2,46]	-7,91 [-12,57;-4,85]	5,51 [0,99;9,25]	0,375	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta L-PWV$, %	-6,66 [-12,05;-4,08]	-8,50 [-13,40;-2,21]	5,49 [1,65;10,65]	0,172	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta CAVI_1$, %	-7,41 [-15,97;-4,08]	-15,22 [-22,57;-8,43]	-6,14 [-7,75;-4,70]	0,018	<0,001	0,015	<0,001
ΔPWV_{cf} , %	-21,29 [-27,07;-15,07]	-21,51 [-28,80;-8,25]	-14,20 [-24,06;-5,28]	0,524	<0,001	<0,001	<0,001
ΔPWV , %	-11,70 [-21,23;-4,32]	-22,03 [-33,38;-16,39]	-1,89 [-4,41;-8,18]	0,010	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta C-PWV$, %	-10,11 [-1,51;-6,52]	-24,15 [-28,57;-16,12]	-1,28 [-0,81;-1,70]	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta C-AI$, %	-21,28 [-27,09;-14,10]	-9,38 [-14,26;-5,26]	-2,64 [-0,41;-3,48]	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta R-AI$, %	-19,19 [-24,89;-13,09]	-19,55 [-28,46;-6,58]	-9,55 [-22,25;-0,99]	0,125	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Оценка динамики усредненных показателей СМАД в ходе лечения показала достоверно большее уменьшение среднесуточного САД($p_{mg}<0,001$) и ДАД($p_{mg}<0,001$), среднего дневного и ночного САД и ДАД ($p_{mg}<0,001$), а также среднесуточного пульсового давления ($p_{mg}<0,001$) во второй группе в сравнении с первой и третьей группами (табл.51).

Таблица 51

**Динамика усредненных показателей суточного мониторингирования
артериального давления по группам на фоне лечения**

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ САД среднее суточное, %	-19,4±0,4	-21,1±0,4	-11,8±0,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ САД среднее дневное, %	-20,9±0,3	-21,0±0,2	-11,4±0,1	0,100	<0,001	<0,001	<0,001
Δ САД среднее ночное, %	-11,9±0,1	-15,9±0,4	-2,8±0,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее суточное, %	-10,6±0,6	-12,9±0,4	-4,3±0,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее дневное, %	-8,6±0,2	-8,3±0,9	-0,9±0,1	0,083	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее ночное, %	-12,3±0,3	-12,5±0,4	-7,20±0,10	0,027	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Пульсовое давление среднесуточное, %	-18,1±0,1	-20,1±0,1	-7,1±0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Достоверно большая положительная динамика показателей variability АД на фоне лечения отмечена у пациентов, принимавших комбинацию ивабрадина, бисопролола и периндоприла. В данной группе снижение variability САД ($p_{mg}<0,001$) и ДАД ($p_{mg}<0,001$) за день было значимо больше – на 22,00±0,50% и 23,70±0,30% соответственно в сравнении с первой - на 21,00±0,40% и 22,60±0,50% соответственно и третьей - на 1,90±0,20% и 8,10±0,10% соответственно. Динамика variability САД ($p_{mg}<0,001$) и ДАД ($p_{mg}<0,001$) за ночь была достоверно меньше в 3-й группе: -9,30±0,10% и -

10,00±0,10% соответственно по сравнению с первой: -23,00±0,40% и -20,70±0,10% и второй: -23,10±0,30% и -20,50±0,60% соответственно ($p_{1-2}=0,244$ и $p_{1-2}=0,057$) (табл.52).

Таблица 52

Динамика показателей вариабельности артериального давления по данным суточного мониторингирования артериального давления по группам на фоне лечения

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ Вариабельность САД за день,%	-21,0±0,4	-22,0±0,5	-1,9±0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Вариабельность САД за ночь,%	-23,0±0,4	-23,1±0,3	-9,3±0,1	0,244	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Вариабельность ДАД за день, %	-22,6±0,5	23,7±0,3	-8,1±0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Вариабельность ДАД за ночь,%	-20,7±0,1	-20,5±0,6	-10,0±0,1	0,057	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg}^* - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Анализ типов суточных кривых АД после лечения выявил увеличение числа пациентов категории «Dipper» во всех трех группах, но без достоверных различий ($p_{mg}=0,158$). Также наблюдалось недостоверное уменьшение количества больных категории «Non-dipper» в первой и второй группах, при этом в третьей группе их количество увеличилось ($p_{mg}=0,452$). Также отмечено уменьшение количества больных в категориях «Night-peaker» в первой и третьей группах и «Over-dipper» в первой и второй группах без достоверных различий между группами ($p_{mg}=0,953$ и $p_{mg}=0,743$ соответственно) (табл.53).

**Динамика типов суточных кривых артериального давления по группам
после лечения**

Параметр	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)		p_{mg}
	П+И		П+Б+И		П+Б		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
«Non-dipper», абс./%	11/36,67	8/26,67	12/40,00	8/26,67	12/40,00	13/43,33	0,452
	$p=0,405$		$p=0,273$		$p=0,793$		
«Night- peaker», абс./%	6/20,00	5/16,67	4/13,33	4/13,33	5/16,67	3/10,00	0.953
	$p=0,739$		$p=1,0$		$p=0,448$		
«Over-dipper», абс./%	2/6,67	1/3,33	2/6,67	1/3,33	3/10,00	3/10,00	0,743
	$p=0,554$		$P=0,554$		$p=0$		
«Dipper», абс./%	11/36,67	16/53.33	12/40,00	17/56,67	10/33,33	11/36,67	0,158
	$p=0,195$		$p=0,197$		$p=0,787$		

Примечание: p_{mg}^ - p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.*

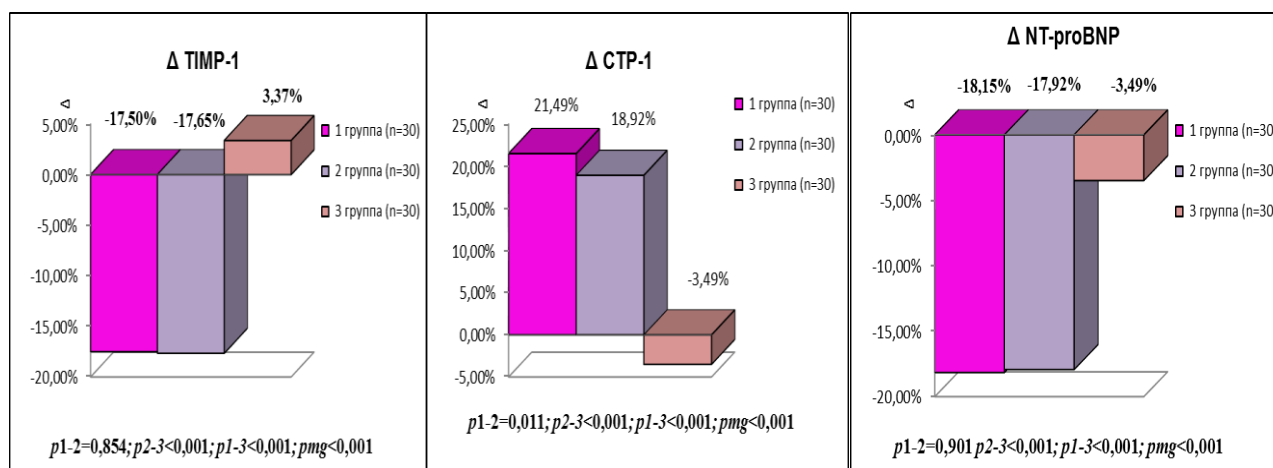
Таким образом, включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается достоверным улучшением структуры и функции артериальной стенки за счет снижения ее жесткости, оцениваемой по уменьшению индекса САVI1 и СПВ в КФС, увеличения ее эластичности и растяжимости, что подтверждается снижением СПВ в аорте и сонной артерии. При сравнении динамики показателей сосудистого ремоделирования в группах с ивабрадином, отмечено достоверно большее улучшение эластичности и растяжимости артерий у пациентов, получавших 3-х компонентную терапию. У пациентов, получающих периндоприл-бисопролол-ивабрадин, наблюдалось достоверно большее снижение среднесуточного САД и ДАД, средненочного САД и ДАД и среднесуточного пульсового АД, снижение вариабельности САД и ДАД за день по сравнению с пациентами, получающими периндоприл-ивабрадин и периндоприл-бисопролол. Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН сопровождается тенденцией к нормализации

циркадного ритма АД за счет уменьшения числа пациентов категории «Non-dipper» и «Over-dipper» и увеличения числа пациентов категории «Dipper».

4.5. Динамика показателей эндогенного коллагенолиза и маркера миокардиального стресса - N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

Анализ уровня маркеров эндогенного коллагенолиза после лечения выявил их достоверную положительную динамику в группах с включением ивабрадина. TIMP-1 достоверно снизился во второй группе - на $17,50 \pm 3,87\%$, в первой группе – на $17,65 \pm 2,18\%$, в то время как в третьей группе этот показатель увеличился – на $3,37 \pm 1,44\%$ ($p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). Достоверных различий между первой и второй группами не получено ($p_{1-2} = 0,854$). СТР-1 во второй группе увеличился достоверно больше на $21,49 \pm 4,06\%$, чем в первой группе - на $18,92 \pm 3,51\%$ ($p_{1-2} = 0,011$). В третьей группе обнаружено негативное достоверное уменьшение уровня СТР-1 – на $2,92 \pm 1,31\%$ после лечения ($p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$).

Анализ динамики уровня NT-proBNP выявил его достоверное уменьшение в первой ($-18,15 \pm 7,38\%$) и во второй ($-17,92 \pm 6,85\%$) группах в сравнении с третьей группой ($-3,49 \pm 1,46\%$) ($p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{mg} < 0,001$). Первая и вторая группа по динамике NT-proBNP достоверных различий не имели ($p_{1-2} = 0,901$ (рис.12).



Таким образом, включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается достоверной положительной динамикой показателей изменения внеклеточного коллагенового матрикса (TIMP-1 и CTP-1) и NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. Достоверно большее увеличение уровня CTP-I наблюдается при назначении трехкомпонентной терапии.

4.6. Динамика показателей функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина

После лечения отмечено достоверное снижение уровня креатинина сыворотки крови ($p_{mg} < 0,001$), клиренса креатинина ($p_{mg} < 0,001$) и увеличение СКФ ($p_{mg} = 0,014$) в группах с включением ивабрадина по сравнению с третьей группой, без значимых различий между первой и второй группами ($p_{1-2} = 0,626$; $p_{1-2} = 0,228$ и $p_{1-2} = 0,052$ соответственно) (табл.54).

**Динамика показателей функционального состояния почек по группам
обследуемых на фоне лечения**

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}^*
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ Креатинин сыворотки, %	11,74 $\pm$ 3,87	12,23 $\pm$ 3,88	5,98 $\pm$ 2,12	0,626	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ККр (Сосг.-G.),%	10,29 $\pm$ 3,11	11,41 $\pm$ 4,13	6,09 $\pm$ 2,31	0,228	<0,001	<0,001	<0,001
Δ СКФ (MDRD), %	7,12 $\pm$ 2,94	8,71 $\pm$ 3,26	3,72 $\pm$ 1,47	0,052	<0,001	<0,001	0,014

Примечание: p_{mg}^* - *p multigroup* – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таким образом, включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии характеризуется достоверным улучшением показателей функционального состояния почек.

4.7. Побочные эффекты исследуемых препаратов

В ходе терапии наблюдались следующие побочные эффекты ивабрадина: зрительные нарушения (фотопсии) - у 10 (11,1%) больных, среди них у 6(20,0%) из первой группы и 4 (13,3%) из второй группы; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 ударов в 1 минуту) у 28 (31,1%) пациентов, среди них 9(30,0%) пациентов из группы периндоприл-ивабрадин, 11(36,7%) пациентов из группы периндоприл-бисопролол-ивабрадин и 8(26,7%) пациентов из группы периндоприл-бисопролол. Побочные эффекты бисопролола в виде гипотензии (снижение систолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже) наблюдались у 2(2,2%) пациентов из третьей группы (6,7%); астении у 3(3,3%) пациентов, из них у 1 (3,3%) пациента из второй группы и 2(6,7%) пациента из третьей группы. Также у 1(3,3%) больного из третьей группы (1,1% от общего количества больных) была

отмечена эректильная дисфункция. Выявленные побочные эффекты не потребовали отмены препаратов или дополнительного лечения.

Клинические примеры.

Пример 1. Больной Н., 56 лет(продолжение).

Основной: ИБС. ПИКС (2002). Стенокардия напряжения III ФК. Преходящая желудочковая экстрасистолия (L I).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., Артериальная гипертензия 3 степени с коррекцией до АГ 1 степени, риск 4. ХОБЛ, GOLD I, вне ухудшения. Избыточная масса тела.

Осложнения: ХСН IIБ/III ФК. ДН 1 ст.

Больной был включен в первую исследуемую группу (периндоприл-ивабрадин). Средняя доза периндоприла составила 8 мг/сутки, ивабрадина 12,5 мг/сутки. Больной продолжал прием аспирина 75 мг/сутки, верошпилона 25 мг/сутки, фуросемида 20 мг/сутки, симвастатина 10 мг/сутки, коротко действующих бета2-агонистов ситуационно.

После лечения отмечена положительная клиническая динамика. Среднее количество приступов стенокардии уменьшилось до 2 раз в неделю, потребность в короткодействующих нитратах составила 3 таблетки в неделю.

При объективном обследовании: АД – 120/87 мм рт.ст., пульс – 63 удара в 1 минуту, ритмичный,. Легкая пастозность стоп. Печень пальпируется на 1,0 см ниже края реберной дуги. Клиническая оценка ХСН: 5 баллов по шкале ШОКС, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы - 347 м.

В общем анализе крови – Нв – 130 г/л, креатинин сыворотки крови – 108 мкмоль/л, ККр(Соср.-G.) – 57,4 мл/мин, СКФ(MDRD) – 61,0 мл/мин/1,73 м².

При эхокардиографическом обследовании в динамике: КСО ЛЖ – 74 мл, КДО ЛЖ – 136 мл, КСР – 41 мм, КДР – 53 мм, ЛП – 35 мм, ФВ ЛЖ – 44,8%, ИММЛЖ – 136 г/м², ОТС - 0,39, ТМЖП -10,8мм, Е/А-0,78, DT- 239 мсек, IVRT -118 мсек, S/D -0,8 мсек, Аг - 0,22 см/сек, PV Ar dur -135 мсек, SFPV -36%. В динамике

улучшение систолической функции ЛЖ, уменьшение размеров и объемов ЛЖ, снижение ИММЛЖ. Сохраняется диастолическая дисфункция I типа.

Показатели сфигмографии в динамике: R-PWV – 16,6 м/с, L-PWV – 16,8 м/с, CAVI1 – 8,9, PWV – 4,8 м/с, C-PWV – 0,3 м/с, PWVcf - 5,4 м/с, C-AI – 0,39, R-AI – 1,18.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови после лечения составил 1890 пг/мл, СТР-1 – 0,3 нг/мл, TIMP-1 – 138 нг/мл.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со среднесуточной ЧСС – 69 в 1 минуту, нарушения ритма представлены единичными желудочковыми экстрасистолами (8). Показатели вариабельности ритма сердца: SDNN – 90,6 мс, HRVti – 28,2, CVBP -834,6 мс.

СМАД: снижение вариабельности САД за день и ночь, в динамике определялся «Dipper» тип суточной кривой АД.

Таким образом, у пациента на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина отмечено уменьшение тяжести ХСН и стабильной стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке, положительная динамика структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ (уменьшение ИММЛЖ, улучшение систолической функции ЛЖ) и артериальной стенки (снижение в динамике PWVcf, CAVI1, PWV), улучшение показателей функционального состояния почек (в динамике снижение уровня креатинина сыворотки крови, увеличение СКФ и клиренса креатинина). Регресс структурно-функциональных изменений органов-мишеней сопровождался у данного больного положительными сдвигами в системе эндогенного коллагенолиза (снижение TIMP-1) и уменьшением уровня маркера миокардиального стресса NT-proBNP. Повышение вариабельности ритма сердца, снижение среднесуточной ЧСС, вариабельности АД также могут свидетельствовать об улучшении прогноза у данного больного.

Пример 2. Больная С., 61 год(продолжение).

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., Артериальная гипертензия 3 степени с коррекцией до АГ 1 степени, риск 4. Ожирение 1 ст.

Осложнения: ХСН IIА/II ФК.

Больная была включена во вторую исследуемую группу (периндоприл-бисопролол-ивабрадин). Средняя доза периндоприла составила 4 мг/сутки, бисопролола 5 мг/сутки и ивабрадина 10 мг/сутки, продолжала прием аспирина 75 мг/сутки.

После лечения отмечена положительная клиническая динамика. Среднее количество приступов стенокардии уменьшилось до 1-2 раз в неделю, потребность в короткодействующих нитратах составила 3 таблетки в неделю. Количество баллов по шкале ШОКС составило 3,5 балла, тест 6-минутной ходьбы – 372 м. При объективном обследовании: АД 130/80 мм рт.ст., пульс 58 ударов в 1 минуту.

В общем анализе крови – Нв – 132 г/л, креатинин сыворотки крови – 84,0 мкмоль/л, ККр(Соср.-G.) – 78,6 мл/мин, СКФ(MDRD) – 60,0 мл/мин/1,73 м².

При эхокардиографическом обследовании в динамике: КСО ЛЖ – 44 мл, КДО ЛЖ – 95 мл, КСР – 34 мм, КДР – 45 мм, ЛП- 32 мм, ФВ ЛЖ – 55%, ИММЛЖ – 123 г/м², ОТС- 0,55, ТМЖП-12,3 мм, Е/А-1,0, DT- 184 мсек, IVRT -76 мсек, S/D -1,22 мсек, Ar - 0,30 см/сек, PV Ar dur -104 мсек, SFPV - 62 %. В динамике уменьшение ИММЛЖ. Зоны асинергии не выявлены. Улучшение диастолической функции ЛЖ до нормы.

Показатели сфигмографии после лечения: R-PWV – 13,9 м/с, L-PWV – 13,3 м/с, САVI1 – 6,8, PWV – 5,4 м/с, С-PWV – 0,3 м/с, PWVcf– 7,2 м/с, С-AI – 1,06, R-AI – 1,08.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 152 пг/мл, С-концевой телопептид коллагена 1 типа – 0,8нг/мл, ТИМП – 118 нг/мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ: синусовый ритм со среднесуточной ЧСС – 60 в 1 минуту. Показатели вариабельности ритма сердца: SDNN – 122,1 мс, HRVti – 32,0, CBBP -828,8 мс.

При анализе СМАД в динамике выявлено снижение среднесуточных САД и ДАД, вариабельности САД за день и ночь, но сохранялся «Night-peaker» тип суточной кривой АД.

Таким образом, у пациентки на фоне трехкомпонентной терапии (периндоприл-бисопролол-ивабрадин) отмечено уменьшение тяжести ХСН и стабильной стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке, положительная динамика структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ (уменьшение ИММЛЖ, нормализация диастолической функции ЛЖ) и артериальной стенки (снижение в динамике PWVcf, CAVI1, PWV, C-PWV, R-AI и C-AI), улучшение показателей функционального состояния почек (в динамике снижение уровня креатинина сыворотки крови, увеличение СКФ и клиренса креатинина). Регресс структурно-функциональных изменений органов-мишеней сопровождался у пациентки положительными сдвигами в системе эндогенного коллагенолиза (снижение TIMP-1 и повышение СТР-1) и уменьшением уровня маркера миокардиального стресса NT-proBNP. Повышение вариабельности ритма сердца, снижение среднесуточной ЧСС, вариабельности АД также могут свидетельствовать об улучшении прогноза у данной больной.

Таким образом, на фоне комплексной 6-месячной терапии с включением ивабрадина отмечено достоверное улучшение клинического состояния больных, характеризующееся уменьшением тяжести ХСН, что выражалось снижением ФК ХСН, уменьшением количества баллов по шкале ШОКС, увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

На фоне трехкомпонентной (периндоприл-бисопролол-ивабрадин) 6-месячной терапии отмечено достоверное улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ в сравнении с больными, получающими двухкомпонентную терапию (периндоприл-ивабрадин) и больными группы сравнения (периндоприл-бисопролол). При назначении трехкомпонентной терапии наблюдался достоверно больший регресс гипертрофии ЛЖ,

сопровожающийся у 30,0% больных нормализацией геометрии ЛЖ. Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии как в трехкомпонентной комбинации, так и в сочетании с периндоприлом, оказывает благоприятное влияние на маркеры ВКС, более выраженное, чем при приеме периндоприла и бисопролола.

Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается также достоверным улучшением структуры и функции артериальной стенки, в большей степени выраженным у пациентов, получавших трехкомпонентную терапию. При назначении трехкомпонентной терапии наблюдается достоверно большее снижение среднесуточного САД и ДАД за счет снижения их средненочных значений, среднесуточного пульсового АД, снижение вариабельности АД за день в сравнении с пациентами, получающими периндоприл-ивабрадин и периндоприл-бисопролол. Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН сопровождается тенденцией к нормализации циркадного ритма АД за счет уменьшения числа пациентов категории «Non-dipper» и «Over-dipper» и увеличения числа пациентов категории «Dipper».

Назначение ивабрадина в составе двух- или трехкомпонентной терапии у больных ХСН ишемической этиологии характеризуется также достоверным улучшением показателей функционального состояния почек.

После 6 месяцев терапии с включением ивабрадина отмечена достоверная положительная динамика маркеров эндогенного коллагенолиза и NT-proBNP как маркера миокардиального стресса. Достоверно большее увеличение уровня СТР-I наблюдается при назначении трехкомпонентной терапии.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концепция сердечно-сосудистого континуума, сложившаяся в последние годы, подразумевает непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до развития ХСН [164]. Каскад сердечно-сосудистого континуума может развиваться по различным сценариям. От воздействия факторов риска - АГ, дислипидемии, СД 2 типа и т.д., до ИБС с развитием ИМ, аритмий и ХСН или по более короткому пути с возникновением фатальных нарушений ритма и ХСН у больных АГ даже без ИБС и перенесенного ИМ [37]. Самой частой причиной ХСН в Европе и в России в последние годы стала ИБС, которая встречается у 60–70% стационарных больных и ассоциируется прежде всего с нарушением систолической функции ЛЖ [27,30]. Нелеченная систолическая дисфункция со временем ведет к прогрессированию симптомов, растяжению полости левого желудочка, падению ФВ ЛЖ и имеет неблагоприятный прогноз [238,409] .

В нашей работе пациенты со сниженной ФВ имели достоверно более высокий ФК ХСН, характеризующийся по мере увеличения уровня NT-proBNP достоверно большим количеством баллов по шкале ШОКС, меньшей дистанцией 6-минутной ходьбы и достоверным повышением среднесуточной ЧСС. Пациенты данной группы имели достоверно более высокий ФК стенокардии и большую частоту КШ в анамнезе. Нами показано, что наличие у больных ХСН в анамнезе КШ достоверно увеличивает относительный риск развития систолической дисфункции ЛЖ в 5,5 раз, что согласуется с литературными данными [10,36,73].

Неотъемлимой составляющей сердечно-сосудистого континуума является ремоделирование органов-мишеней, в первую очередь миокарда, почек, артерий. Ремоделирование левого желудочка при ИБС играет ведущую роль в формировании ХСН и проявляется изменением его геометрии, прогрессирующим ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ [364,416]. По результатам нашего исследования установлено, что по мере увеличения ГЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии нарастает тяжесть диастолической

дисфункции и проявляется тенденция к увеличению размеров левого желудочка с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ. Хорошо известно, что ГЛЖ ассоциируется с развитием диастолической дисфункции как у больных АГ, так и ИБС[194]. Однако нарастание тяжести диастолической дисфункции по мере увеличения ИММЛЖ при ИБС – противоречивый факт, и зависит от состояния систолической функции левого желудочка[71]. В ряде литературных источников было отмечено, что при снижении ФВ ЛЖ на фоне концентрической ГЛЖ прогрессирует диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ[269,322], обусловленная уменьшением пассивной растяжимости миокарда и нарушением активной миорелаксации, что в конечном счете ведет к дилатации миокарда ЛЖ. При сохраненной ФВ гипертрофия миокарда ЛЖ также способствует его дисфункции в связи с неадекватным наполнением, несмотря на высокое диастолическое давление, с последующим прогрессивным снижением ударного объема [62].

Результаты работы показали, что по мере нарастания ИММЛЖ наблюдается достоверное увеличение уровня маркера миокардиального стресса - NT-proBNP, а относительный риск развития ГЛЖ достоверно возрастает при увеличении уровня NT-proBNP>400 пг/мл. Известно, что BNP высокочувствителен к нарастанию миокардиального стресса, который согласно закону Лапласа, прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Пусковым фактором повышенной экспрессии BNP является растяжение кардиомиоцитов в ответ на перегрузку объемом и повышенное давление заполнения ЛЖ[251,303]. Irzanski R. с соавт. (2007) показали, что у больных АГ уровень BNP тесно коррелирует с ИММЛЖ, толщиной задней стенки ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, ОТС, причем высокие концентрации BNP могут быть маркером, в первую очередь, концентрической ГЛЖ [230].

Анализ уровня маркеров дисбаланса ЭЦМ в зависимости от выраженности ГЛЖ выявил, что по мере нарастания ИММЛЖ у больных ХСН наблюдается значимое увеличение маркера ингибирования деградации коллагена -TIMP1 и

тенденция к снижению маркера деградации коллагена СТР1 в пределах нормы. В литературе имеются работы, подтверждающие роль TIMP1 как предиктора ГЛЖ только у пациентов с АГ [311] и у пожилых лиц без признаков ИБС, ХСН и сосудистой патологии [211]. Нами установлено, что при повышении уровня TIMP1 у больных ХСН достоверно возрастает относительный риск повышения NT-proBNP, что позволяет объединить систему натрийуретических пептидов и систему эндогенного коллагенолиза в единую патогенетическую цепь. В литературе также имеются указания на прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и TIMP-1 у больных ХСН [204]. Кроме этого, установлено, что BNP продуцируется кардиальными фибробластами и индуцирует синтез ММП1-3, ММП14 и TIMP2 [440].

Эндотелиальная дисфункция и развитие в последующем сосудистого ремоделирования признаны неотъемлемыми звеньями ХСН как финального этапа сердечно-сосудистого континуума [12,52,72,74,349].

Известно, что повышенная жесткость артериальной стенки, оцениваемая по интегральному показателю структурно-функционального состояния артерий - СПВ коррелирует с диастолической и систолической функцией ЛЖ [192,227,427,463] и рассматривается в настоящее время как предиктор прогноза ХСН [16,334].

В работе установлено, что по мере снижения ФВ ЛЖ и увеличения уровня NT-proBNP у больных ХСН ишемической этиологии усугубляются структурно-функциональные изменения артерий, характеризующиеся увеличением жесткости сосудистой стенки, снижением ее эластичности и растяжимости, сопровождающиеся деформацией экстрацеллюлярного матрикса артерий. Литературные данные также указывают на усугубление сосудистого ремоделирования по мере увеличения тяжести ХСН [35,51]. Нами установлено, что относительный риск развития систолической дисфункции ЛЖ достоверно связан с повышением индекса CAVI1 и уровня TIMP-1. Вероятность повышения индекса CAVI1, СПВ в каротидно-фemorальном сегменте и аорте, увеличения

уровня TIMP-1 достоверно увеличивается при повышении уровня NT-proBNP более 700 пг/мл.

Нами показано, что по мере нарастания ГЛЖ у обследуемых больных ХСН наблюдается достоверное увеличение жесткости сосудистой стенки, снижение ее эластичности и растяжимости. Относительный риск развития ГЛЖ достоверно возрастает при повышении СПВ в аорте, СПВ в каротидно-фemorальном сегменте и увеличении индекса CAVI1. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что повышенная жесткость артериальной стенки, сосудистая нагрузка и нарушенное вентрикуло-сосудистое взаимодействие являются важными патогенетическими звеньями развития ХСН, во многом определяя ремоделирование миокарда ЛЖ. Повышение жесткости артерий приводит к увеличению скорости отраженной волны и преждевременному завершению сокращения ЛЖ, что ведет к увеличению постнагрузки на сердце, повышению жесткости миокарда, формированию гипертрофии ЛЖ, ухудшению коронарной перфузии [95,113,142,162,191,237,250,349,385].

По результатам работы установлено, что выраженность сосудистого ремоделирования у больных ХСН ишемической этиологии усугубляется при наличии почечной дисфункции. При этом относительный риск снижения СКФ у больных ХСН достоверно увеличивается при повышении индекса CAVI1, СПВ в аорте, увеличении уровня NT-proBNP и TIMP-1.

Данных о выраженности сосудистого ремоделирования в зависимости от почечной функции у больных ХСН в доступной литературе нами не найдено. Однако есть многочисленные доказательства взаимосвязи между прогрессированием ХБП и повышением жесткости артерий [89,254,437,460]. Основными патофизиологическими механизмами сосудистого ремоделирования при ХБП считают эндотелиальную дисфункцию, активацию РААС, повышение продукции эндотелина, деформацию ЭЦМ, хроническое воспаление, кумуляцию AGE (конечных продуктов гликирования) [117,149,175,233,341].

Установлено, что возникновение анемии у больных ХСН является одной из детерминант неблагоприятных исходов [61,65,259,331,392,449]. Ведущее значение в развитии анемии при ХСН придают формированию кардиоренального синдрома, обусловленного гипоперфузией почек в результате снижения сердечного выброса [399]. Кардио-ренальные отношения и взаимодействие их с анемией представляют в настоящее время в виде треугольника и обозначают термином кардио-ренальный анемический синдром, при чем каждая из составляющих треугольника может запустить или усугубить течение остальных составляющих [400].

В нашей работе мы показали, что у больных ХСН ишемической этиологии выраженность сосудистого ремоделирования, оцененная по показателям жесткости артериальной стенки и уровню маркеров дисбаланса ЭЦМ, коррелирует с наличием анемии. При снижении гемоглобина достоверно возрастает относительный риск повышения индекса CAVI1, СПВ в аорте, СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, увеличения уровня NT-proBNP и TIMP-1. В доступной нам литературе не было найдено данных о взаимосвязи анемии с показателями жесткости артериальной стенки и уровнем маркеров дисбаланса ЭЦМ у больных ХСН ишемической этиологии. Лишь в работе Srivistava PN. и соавт. (2006) имеются сведения о корреляции анемии с повышенным уровнем NT-proBNP в когорте больных СД 2 типа с диастолической дисфункцией ЛЖ [405].

В многочисленных исследованиях показано, что повышение ЧСС является ведущим симптомом ХСН [102,423], маркером прогрессирования поражения органов-мишеней у больных ХСН [91,93,264] и является независимым прогностическим фактором [240,247,417]. В работе было показано, что по мере повышения не только офисной ЧСС, но и среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии наблюдается достоверное снижение систолической функции ЛЖ, оцененной по ФВ ЛЖ и КСО; преобладание эксцентрической ГЛЖ; усугубление диастолической дисфункции ЛЖ. Установлено, что относительный риск развития и прогрессирования диастолической дисфункции и миокардиального стресса нарастал по мере увеличения среднесуточной ЧСС.

В работе впервые показана взаимосвязь повышения среднесуточной ЧСС у больных ХСН и выраженности сосудистого ремоделирования, характеризующегося увеличением жесткости сосудистой стенки, снижением ее эластичности и растяжимости без достоверных различий по уровню маркеров дисбаланса ЭЦМ. Повышение СПВ в аорте ассоциируется с увеличением среднесуточной ЧСС. В литературе имеются лишь данные о взаимосвязи повышенной ЧСС и жесткости артерий в эксперименте [309,406], а также у пациентов с АГ и здоровых лиц [82,412].

Результаты работы показали, что степень тяжести ГЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируется с увеличением представительства и выраженностью маркеров ВКС: более низкой вариабельностью ритма сердца и ФВ ЛЖ, возрастанием желудочковой эктопической активности, повышением среднесуточного пульсового АД. Риск развития ГЛЖ достоверно возрастает при снижении SDNN, повышении средненочного САД и среднесуточного пульсового АД и увеличении уровня NT-proBNP.

Известно, что риск ВКС зависит от выраженности ГЛЖ и систолической дисфункции левого желудочка [376]. По данным Е.С. Stecker и соавт. (2006) риск ВКС увеличивается по мере снижения ФВ ЛЖ в диапазоне низких значений, а при сохраненной ФВ – зависит от наличия других факторов риска ВКС [407].

Полученные данные о взаимосвязи увеличения желудочковой эктопической активности по мере нарастания ИММЛЖ согласуются с исследованием Kunisek J. и соавт. (2008), которые показали, что частота желудочковых аритмий не зависит от типа ремоделирования левого желудочка, а связана со степенью выраженности ГЛЖ у больных АГ [272]. Снижение ВРС у больных ХСН, как независимый прогностический фактор смертности и осложнений, подтверждается многочисленными исследованиями [177,195,345,369].

В работе также установлено, что по мере увеличения ИММЛЖ у больных ХСН достоверно снижается уровень SDNN - доказанного предиктора прогноза у больных ХСН [345,369]. Нами показано, что по мере увеличения ИММЛЖ достоверно чаще регистрируется SDNN<100 мс.

Взаимосвязь ГЛЖ с изменением вариабельности ритма сердца установлена и не вызывает сомнений [58]. Однако, по данным литературы нами не было найдено зависимости показателей вариабельности ритма сердца от увеличения ИММЛЖ у больных ХСН. Тем не менее, есть сведения о том, что регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии у больных АГ приводит к увеличению вариабельности ритма сердца и, в том числе, показателя SDNN [459]. Наличие эктопической желудочковой активности и снижение вариабельности ритма при ГЛЖ связывается с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии и фиброза, а также опосредованно за счет снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации симпатической нервной системы [193,202,241,255,317].

Среди электрофизиологических параметров значительную роль в развитии ВКС играет удлинение интервала QTc (более 440 мс), увеличение его дисперсии QTdc (более 50 мс), а также продолжительности комплекса QRS [274,346]. В нашей работе не было выявлено достоверных различий по этим показателям в зависимости от тяжести ГЛЖ. Вероятно, отсутствие взаимосвязи между представленными электрофизиологическими параметрами и ИММЛЖ связано с тем, как предполагают J. Klimas и соавт. на примере экспериментальных животных, что пролонгация интервала QTc и его дисперсии зависит не столько не от ММЛЖ, сколько от уровня АД [258]. В другом исследовании было показано, что удлинении дисперсии QT связано, как с толщиной стенок левого желудочка, так и с индексом кальцификации коронарных артерий [356].

Значимость пульсового АД как предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего и пожилого возраста доказана в многочисленных крупномасштабных исследованиях [70,90,156,284,354,378]. Результаты нашей работы показали, что по мере увеличения ИММЛЖ у больных ХСН достоверно увеличивается среднесуточное пульсовое АД за счет увеличения средненочного САД. Также при повышении этих показателей достоверно возрастает относительный риск развития ГЛЖ. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Известно, что увеличение жесткости крупных артерий

обуславливает более ранний возврат отраженной пульсовой волны, что приводит к увеличению САД и уменьшению ДАД [285]. Высокий уровень пульсового АД обуславливает большее растяжение артерий в течение сердечного цикла и более интенсивное разрушение волокон эластина, способствует ГЛЖ, приводит к увеличению потребления кислорода миокардом, обуславливает уменьшение коронарного кровотока, создавая предпосылки к возникновению ишемии миокарда [343,378].

Улучшение прогноза больных ХСН неразрывно связано с регрессом ремоделирования органов-мишеней [268]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования доказали значимое влияние на ремоделирование ЛЖ нейрогуморальных антагонистов – ИАПФ [180,260,362,428,473] и сартанов [304,472], БАБ [208,287,347], антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона [441], петлевых диуретиков [5,297,474,479].

В литературе имеются убедительные доказательства нефропротективных свойств ИАПФ [55,313,365,432], БРА [18,98,306,390,391,453], БАБ [172,200,232,370,469].

Известны доказательства вазопротективного эффекта ИАПФ [63,67,68,109,307,308,388,433,438,470], БРА [45,54,60,116,333,359,360,443,457], БАБ [1,24,215,319,468], антагонистов минералокортикоидных рецепторов [136,276,

165]. Однако, существуют определенные ограничения в применении данных препаратов при ХСН, сопряженные с их побочными эффектами или наличием противопоказаний к их назначению [7,29,121,124,173,217,342,394].

Поэтому продолжается поиск новых препаратов для лечения больных ХСН, способных предотвратить или замедлить поражение органов-мишеней, и в конечном счете улучшить прогноз таких больных.

Ивабрадин (кораксан, фирма «Сервье») – селективный ингибитор If-каналов клеток синусового узла уже зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения больных ХСН и ИБС. Результаты многоцентрового рандомизированного

исследования BEAUTIFUL (2008) показали, что на фоне приема ивабрадина у больных ИБС (имеющих в анамнезе ИМ или реваскуляризацию коронарных сосудов, или сужение коронарных артерий на 50% и более при ангиографическом исследовании) с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40% и КДР ЛЖ более 56 мм) уменьшается сердечно-сосудистая смертность [102]. Результаты крупномасштабного исследования SHIFT продемонстрировали достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН у больных с ФВ ЛЖ менее 35% и ЧСС в покое более 70 ударов в минуту на фоне приема ивабрадина [418]. Результаты данных исследований послужили основанием для включения ивабрадина в Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 [173]. В нашей работе показано, что включение ивабрадина в 6-месячную комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии также сопровождается значимым улучшением течения ХСН, что выражается снижением ФК ХСН, уменьшением количества баллов по шкале ШОКС, увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

На фоне трехкомпонентной (периндоприл-бисопролол-ивабрадин) терапии отмечен достоверное улучшение функционального ремоделирования левых отделов сердца и диастолической функции ЛЖ в сравнении с больными, получающими двухкомпонентную терапию (периндоприл-ивабрадин) и больными группы сравнения (периндоприл-бисопролол). На фоне лечения у пациентов всех групп наблюдался регресс гипертрофии ЛЖ, достоверно больший при назначении трехкомпонентной терапии. Полученные нами данные согласуются с результатами суб-исследований BEAUTIFUL и SHIFT влияния ивабрадина на процессы ремоделирования ЛЖ у больных ХСН, показавших достоверное снижение КСО ЛЖ на фоне приема ивабрадина, которое ассоциировалось со степенью снижения офисной ЧСС покоя у обследуемых больных [110] и не зависело от этиологии ХСН, величины ФВ ЛЖ и применения БАБ [425].

Ранее в экспериментальных работах был продемонстрирован положительный эффект ивабрадина на анатомическое и электрическое ремоделирование сердца у животных с ХСН [78,302,324,332]. В литературе имеются единичные работы, посвященные влиянию ивабрадина на ДДЛЖ у больных ИБС и ХСН [19,32] и экспериментальных животных [78].

Нами установлено, что включение ивабрадина в терапию больных ХСН ишемической этиологии оказывает благоприятное влияние на маркеры ВКС: в динамике отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС, достоверное повышение уровня SDNN, HRVti и CBBP, подавление эктопической желудочковой активности. В ряде клинических исследований ранее было отмечено повышение SDNN на фоне приема ивабрадина [423]. Вероятно, действие ивабрадина на ВРС связано непосредственно с его механизмом снижения ЧСС в результате ингибции If-каналов клеток синусового узла и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки, а также с опосредованным воздействием препарата на нейрогуморальные системы, прежде всего РААС [324,445]. Известно также, что ивабрадин способен обеспечивать улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка за счет подавления Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности [302].

Анализ динамики желудочковой эктопической активности в нашей работе показал, что при назначении ивабрадина достоверно больше снижалось общее количество ЖЭ за сутки, уменьшалось среднее количество парных и политопных ЖЭ на одного больного. Известно, что в ремоделированном миокарде желудочков имеет место гиперэкспрессия HCN-каналов[88] и феномен «up-regulation» If тока [410]. Повышенная импульсация пейсмекерного тока в ремоделированном миокарде дает возможность предположить вклад If-каналов в аритмогенез в желудочках и, соответственно, возможный антиаритмический эффект ивабрадина [224]. Подавление ивабрадином желудочковых нарушений ритма может обуславливаться несколькими основными эффектами препарата: антиангинальным и антиишемическим; повышением глобальной и локальной

сократимости миокарда ЛЖ, а по нашим данным и за счет регресса ГЛЖ и улучшения его геометрии. В экспериментальной работе I. Kocsz и соавт. было найдено, что ивабрадин с электрофизиологических позиций можно отнести к IC и III классу антиаритмических препаратов по классификации Williams и Harrison (1983) [265]. Следует отметить важный момент, что применение ивабрадина в составе комплексной терапии у обследованных нами больных не сопровождалось такими негативными эффектами, которые имеются у антиаритмиков III класса, как увеличение длительности QTc и QTcd в течение суток. Результаты работы позволяют сделать вывод о том, что ивабрадин не только безопасен, но и обладает позитивными свойствами при применении его у больных ИБС и ХСН при наличии желудочковых нарушений ритма [296,324].

Нами впервые показано, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается достоверным улучшением структуры и функции артериальной стенки за счет снижения ее жесткости, увеличения ее эластичности и растяжимости, особенно у больных, получавших 3-хкомпонентную терапию. В ряде экспериментальных исследований на животных и в единичных клинических работах отмечен положительный эффект ивабрадина на эндотелиальную дисфункцию [77,130,160,351], а также антисклеротический, антиоксидантный эффекты [157,404].

Также в нашей работе показан минимальный антигипертензивный эффект ивабрадина у больных ХСН с АГ, более выраженный в комбинации с ИАПФ и БАБ, чем в сочетании только с ИАПФ, который сопровождался позитивным влиянием на суточный профиль АД и вариабельность АД, как в дневные, так и ночные часы. Влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. В большинстве исследований было отмечено, что данный препарат не обладает гипотензивным эффектом [270,332]. Тем не менее, в ряде других работ имеются указания на снижение ДАД и среднего АД, увеличение пульсового АД при применении ивабрадина [94,377,426]. Литературных данных о влиянии ивабрадина на суточный профиль и вариабельность АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нами не найдено. Реализация антигипертензивного эффекта при

приеме ивабрадина в комплексной терапии может быть представлена следующими предположениями. Во-первых, уровень приверженности больных к терапии ИАПФ, бета-адреноблокаторами до включения в исследование по группам обследуемых не оценивался. Строгий динамический контроль и наблюдение за больными в ходе настоящего исследования могли обеспечить высокий уровень комплаентности не только при приеме ивабрадина, но и других препаратов, снижающих АД. Во-вторых, ивабрадин может обладать и самостоятельным минимальным эффектом, обеспечивающим снижение АД за счет таких его опосредованных механизмов, полученных в ряде экспериментальных работ, как подавление активности РААС, за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и AT1-рецепторов к ангиотензину II [324,445], уменьшение выработки маркеров оксидативного стресса и улучшение функции эндотелия [130], прежде всего, в сосудах эластического типа [160].

Результаты нашего исследования показали достоверное улучшение показателей функционального состояния почек при включении ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН. В литературе найдены единичные сведения о возможном нефропротективном эффекте ивабрадина в эксперименте [87,273].

Результаты ряда клинических исследований показали, что многие биомаркеры ХСН, в том числе маркеры миокардиального стресса (BNP, NT-proBNP), маркеры ремоделирования ЭЦМ (ММП, TIMP) могут рассматриваться как потенциальные цели терапии больных ХСН [97]. В нашей работе установлено, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии сопровождается достоверной положительной динамикой показателей дисбаланса ЭЦМ (TIMP-1 и СТР-1) и NT-proBNP как маркера миокардиального стресса.

По результатам работы можно предположить, что положительное влияние ивабрадина на функцию почек, артериальную стенку, ГЛЖ у больных ХСН связано как со способностью ивабрадина обеспечивать профилактику интерстициального фиброза, что было найдено в исследовании, так и с влиянием

его на нейрогуморальные механизмы, в частности, на РААС и симпатическую нервную систему, оксидативный стресс, апоптоз, воспаление.

Результаты проведенной работы подтверждают, что на ранних этапах развития ХСН формируется взаимосвязанное ремоделирование органов-мишеней, характеризующееся вентрикуло-артериальным негативным взаимодействием, неблагоприятным вазо- и кардиоренальным синдромом, усугубляющимся при наличии анемии. Одним из ключевых патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней при ХСН мы рассматриваем дисбаланс в системе эндогенного коллагенолиза, запускаемый активацией РААС, СНС, цитокинов, ростовых факторов, BNP и других триггеров в ответ на повышение функциональной нагрузки на орган (рис. 13).

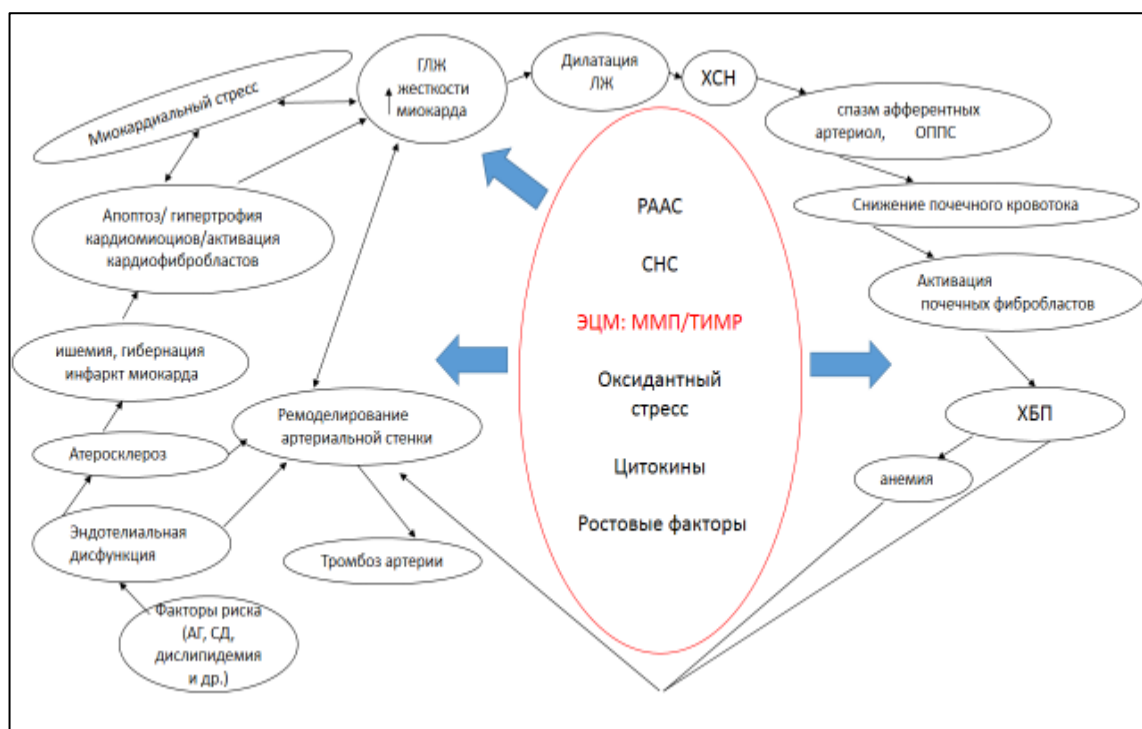


Рис.13. Схема взаимосвязей ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности

Известно, что гомеостаз ЭЦМ поддерживается в первую очередь строго контролируемым балансом между функционированием ММП и ТИМП [327]. Нарушение этого баланса приводит либо к преобладанию синтеза коллагена над деградацией, что ведет к фиброзу и повышению жесткости органа (миокард,

сосуды, почки) [84,186], либо к преобладанию деградации коллагена над синтезом, что ведет к разрушению коллагеновых волокон и снижению растяжимости, в частности, миокарда и в конечном итоге к дилатации желудочков [295]. Имеются данные, что накопление протеолитических продуктов ММП-опосредованной деградации коллагена отрицательно влияет на почечные сосуды и может способствовать ухудшению почечной функции [76,467]. Не исключается, что накопление протеолитических продуктов ММП-опосредованной деградации коллагена во всех скомпрометированных органах-мишенях, усугубляет их повреждение. Взаимоотношения ЭЦМ и ММП очень сложны и могут быть разнонаправленными в зависимости от модели и стадии повреждения органа[294,419].

Применение ивабрадина в комплексной терапии ХСН по результатам нашей работы показало значимый регресс ремоделирования органов-мишеней при ХСН, что имеет важное значение для улучшения прогноза таких больных.

ВЫВОДЫ

1. При развитии и прогрессировании ХСН ишемической этиологии формируется взаимосвязанное ремоделирование органов-мишеней, характеризующееся негативным вентрикуло-артериальным взаимодействием, неблагоприятным вазо- и кардиоренальным синдромом, усугубляющимся при наличии анемии, одним из патогенетических механизмов которого является трансформация эндогенного коллагенолиза.
2. По мере снижения фракции выброса левого желудочка, возникновения и прогрессирования его диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда, увеличения миокардиального стресса, уменьшения скорости клубочковой фильтрации почек, при наличии анемии нарастает степень выраженности структурно-функциональной перестройки артериальной стенки, характеризующаяся снижением ее эластичности, растяжимости и увеличением истинной жесткости за счет неблагоприятной деградации коллагена в межклеточном матриксе.
3. Формирование определенной геометрии и выраженность ГЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии взаимосвязаны не только с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью АД, маркерами внезапной кардиальной смерти, но и с нарастанием напряженности миокардиального стресса, прогрессированием как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, структурно-функциональной перестройкой артериальной стенки за счет деформации межклеточного матрикса сердца и артерий с увеличением риска образования фиброза. Тяжесть почечной дисфункции не зависит от выраженности ГЛЖ.
4. Повышение среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируется с достоверным снижением систолической функции ЛЖ, усугублением его диастолической дисфункции, более выраженным ремоделированием артериальной стенки и нарастанием напряжения миокардиального стресса ЛЖ при отсутствии взаимосвязи с маркерами

экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Развитие и выраженность ГЛЖ, почечной дисфункции не зависит от среднесуточной ЧСС.

5. Возникновение и прогрессирование почечной дисфункции у больных ХСН ишемической этиологии коррелирует не только с изменениями проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки, но и взаимосвязано со степенью выраженности миокардиального стресса и дисбалансом эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матриксных металлопротеиназ.

6. Развитие анемии у больных ХСН ишемической этиологии формируется в условиях более высокого миокардиального стресса и изменений межклеточного матрикса органов-мишеней, направленных на увеличение риска коллагенообразования.

7. Назначение ивабрадина в комплексной терапии ХСН ишемической этиологии как в комбинации с бета-адреноблокаторами, так и без них, обеспечивает не только улучшение клинической симптоматики ХСН, но и проявляет кардио-, вазо- и нефропротективный эффекты за счет снижения напряженности миокардиального стресса и оптимизации дисбаланса эндогенного коллагенолиза.

8. Кардиопротективный эффект ивабрадина в комплексной терапии ХСН ишемической этиологии характеризуется как улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка, так и регрессом ГЛЖ, благоприятным влиянием на маркеры внезапной кардиальной смерти, подавлением желудочковой эктопической активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм диагностики поражения органов-мишеней при ХСН и мониторинга за их состоянием в качестве дополнительного компонента обследования данных больных необходимо включение объемной сфигмоплетизмографии для выявления поражений артериальной стенки с оценкой ее жесткости, эластичности и растяжимости.
2. Обязательным компонентом обследования больных ХСН ишемической этиологии следует считать определение уровня TIMP-1 – как интегрального маркера структурной перестройки сердца, артерий, почек и мишени для медикаментозной терапии с целью ее регресса и замедления прогрессирования.
3. Тактика наблюдения за больными ХСН ишемической этиологии должна включать мониторинг показателей функционального состояния почек и уровня гемоглобина, как предикторов прогноза данных больных.
4. Среднесуточную ЧСС следует рассматривать как фактор риска прогрессирования ХСН ишемической этиологии и ремоделирования органов-мишеней и рутинный параметр эффективности лечения.
6. В комплексную терапию ХСН ишемической этиологии рекомендовано включение ивабрадина как в комбинации с БАБ, так и без него, что обеспечивает не только клиническое улучшение, но и регресс ремоделирования органов-мишеней при ХСН при благоприятном профиле его переносимости.
7. Наиболее оптимальным режимом лечения больных ХСН ишемической этиологии для обеспечения регресса ремоделирования органов-мишеней и улучшения течения ХСН является комбинация ивабрадина с ИАПФ и БАБ при условии переносимости БАБ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ артериальная гипертензия
АД артериальное давление
АТ-II – ангиотензин-II
БАБ бета-адреноблокаторы
БРА антагонисты рецепторов ангиотензина II
ГЛЖ гипертрофия левого желудочка
ДАД диастолическое артериальное давление
ИАПФ ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС ишемическая болезнь сердца
ИМ инфаркт миокарда
ИММЛЖ индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ индекс массы тела
ЖЭ желудочковые экстрасистолы
КДО конечный диастолический объем
КДР конечный диастолический размер левого желудочка
КСР конечный систолический размер левого желудочка
КСО конечный систолический объем
КШ коронарное шунтирование
ЛЖ левый желудочек
ЛП левое предсердие
ММЛЖ масса миокарда левого желудочка
РААС ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ОТС ЛЖ относительная толщина стенок левого желудочка
САД систолическое артериальное давление
СВВР средневзвешенная вариация ритмограммы
СДЛА среднее давление легочной артерии
СИ суточный индекс

СИ ЛЖ сердечный индекс левого желудочка
СКФ скорость клубочковой фильтрации
СПВ скорость пульсовой волны
ТЗС ЛЖ толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП толщина межжелудочковой перегородки
УИ ударный индекс левого желудочка
УО ударный объем левого желудочка
ФВ фракция выброса
ФК функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН хроническая сердечная недостаточность
ЧСС частота сердечных сокращений
ЭКГ электрокардиография
ЭхоКГ эхокардиография
AI augmentation index (индекс аугментации)
CAVI1 кардио–лодыжечный сосудистый индекс
СТР-1 С-концевой телопептид коллагена 1 типа
С-PWV скорость пульсовой волны в сонной артерии
HRVti триангулярный индекс
L-PWV плече-лодыжечная СПВ слева
ММР матриксные металлопротеиназы
NT-proBNP N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PWV скорость пульсовой волны в аорте
PWVcf скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте
QTc среднесуточный скорректированный интервал QT
QTcd среднесуточная скорректированная дисперсия интервала
R-PWV плече-лодыжечная СПВ справа
SDNN стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов RR за рассматриваемый период наблюдения
TIMP-1 тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Стратегия лечения больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях: фокус на эндотелий / Агеев Ф.Т., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А. и соавт. // Сердце. – 2009 -№ 1 (8). – С.44-47.
2. Агеев Ф. Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Агеев Ф.Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. и др.// Сердечная недостаточность. – 2006. - № 7(3). – С.112–115.
3. Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента /Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю, Беленков Ю.Н. //доступно на www.medport.info.
4. Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. // Русский медицинский журнал. – 2000. - №15-16. - С.622-626.
5. Азизова А.Г. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка / Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. // Сердечная Недостаточность. – 2011. - №6(68). - С.326-332.
6. Алехин М.Н. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Алехин М.Н., Седов В.П. Тер.арх. – 1996. - № 9. – С.23-25.
7. Амосова К.М. Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: новые возможности / Амосова К.М. // Серце і судини. - 2005. - №4. – С.8-14.

8. Арутюнов Г.П. Патологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью /Арутюнов Г.П. // Серд. недост. 2008. - №9(5). – С.234-250.
9. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и почечный континуум / Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. //Клиническая нефрология. – 2009. - № 2. – С.43-51.
- 10.Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход /Ю.Н. Беленков //Сердечная недостаточность.- 2002- № 4- С.161-163.
- 11.Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. - Медиа Медика, М., 2000. - 266 с.
- 12.Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотен-зинпревращающего фермента / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.// Кардиология. – 2001.- №5. – С.100-104.
- 13.Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. –432 с.
- 14.Беленков Ю.Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации - данные ЭПОХА–ХСН(часть 2) / Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. // Сердечная Недостаточность. – 2006. - №7(3). – С.3–7.
- 15.Воронков Л.Г. Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности / Воронков Л.Г. // Сердечная недостаточность. – 2011. - №2. – С. 9-19.
- 16.Илюхин О.В. Прогностическая значимость скорости распространения пульсовой волны у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Илюхин О.В., Илюхина М.В., Лопатин Ю.М. // Сердечная недостаточность. – 2003. - № 4(3). – С.145-47.
- 17.Илюхин О.В. Скорость пульсовой волны как маркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС / Илюхин О.В., Илюхина

- М.В., Тарасов Д.Л. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 5(103). – С.12-17.
- 18.Карпов Ю.А. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (Флаг, Фасон, Фагот) // Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. // Серд. недост. – 2003. - № 4(5). – С.2-6.
 - 19.Кастанаян А.А. Оценка влияния ивабрадина на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Кастанаян А.А., Зубкова А.А., Белицкий А.П. и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 5(2). – С.286-290.
 - 20.Киршина Н.С. Факторы риска хронической болезни почек в формировании почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью / Киршина Н.С., Пименов Л.Т. // Клиническая нефрология. - 2011. - №3. – С.61-64.
 - 21.Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевальде С.В. // Клиническая нефрология. – 2011. - №6. – С.9-15.
 - 22.Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. - Москва, 2007. - 432с.
 - 23.Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления /А.О.Конради //Артериальная гипертензия. – 2012. - №6(18). – С.577-583.
 - 24.Коптева В.В. Влияние конкора на жесткость сосудистой стенки и уровни АД в бассейнах верхних и нижних конечностей / Коптева В.В., Милягин В.А., Милягина И.В. // Русский Медицинский журнал. – 2008. - №.16(7). –С.500-503.
 - 25.Кузьмин О.Б. Клиническая эффективность бета-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом / Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. // Серд. Недост. – 2011. - № 6(68). – С.373-376.

- 26.Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции / Лопатин Ю.М. // Сердечная недостаточность. – 2003. - № 4(2). – С.105-106.
- 27.Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков Сердечная недостаточность. — 2006. - № 67(4). – С.164-171.
- 28.Милягин В.А. Современные методы определения жесткости сосудов / Милягин В.А., Комиссаров В.Б. // Артериальная гипертензия. - 2010. Т.16.- № 2.-135-143.
- 29.Мухин Н.А. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения / Мухин Н.А., Фомин В.В, Моисеев С.В., Хамхоева М.С. // Consilium Medicum. – 2008. - № 10(9). С.69-74.
- 30.Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная недостаточность. – 2010. - № 11(1). – С.3-62.
- 31.Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. – 2013. - 200 с., доступно на [cardiosite](http://cardiosite.ru).
- 32.Недоруба Е. А. Влияние ивабрадина на функциональное состояние левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14. / Недоруба Елена Александровна. - Ростов-на-Дону, 2010. – 22 с.
- 33.Нигматуллина Р.Р. Состояние симпато-адреналовой системы у больных хронической сердечной недостаточностью / Нигматуллина Р.Р., Кириллова В.В., Джорджикия Р.К. и др. // Клин. Мед. -2009. -№ 87(4). –С.32-36.
- 34.Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. // Сердце. – 2006. - № 5(2). – С.65-69.
- 35.Осмоловская Ю.Ф. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия

- микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации // Осмоловская Ю.Ф., Мареев В.Ю., Глечан А.М., Балахонова Т.В. // Сердечная недостаточность. – 2011. - №5(67). – С.270-276.
36. Погурельская Е.П. Клинико-гемодинамические предикторы эффективности восстановительного лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом после проведения аортокоронарного шунтирования и аневризмэктомии / Погурельская Е.П., Следзевская И.К., Бабий Л.Н. // <http://www.ukrcardio.org/journal.php> (апрель 2009).
37. Подзолков В.И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / Подзолков В.И., Булатов В.А. // РМЖ. – 2008. - №16(11).- С.1517-1523.
38. Ратманова А. Ингибиторы РААС в нефропротекции. Целесообразна ли комбинация ингибиторов АПФ и БРА? / Ратманова А.// www.medreview.com.ua.
39. Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью / Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. // Рос кардиол журн. – 2005. – № 2.- С.26-31.
40. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). - М., 2007. - 76с.
41. Российские рекомендации ВНОК «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска». – М., 2008. - 24 с.
42. Российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. – М. ,2008. - 40с.
43. Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии(третий пересмотр). – М., 2008. – 32 с.
44. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. - 2003; 138с.
45. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией / Сисакян А.С. // Болезни сердца и сосудов. – 2008. №1. – С. 38-42.

- 46.Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца / Соболев А.В., Рябыкина Г.В. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2005. – с.183-215.
- 47.Сукманова И.А. Показатели функции эндотелия, морфо-функциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической хронической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп / Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. // Сердечная недостаточность. – 2010.- №3. – С.72–75.
- 48.Фомин В.В. Кардиоренальный анемический синдром: возможности коррекции с помощью железа сахарата / Фомин В.В., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю. // Клиническая Нефрология. - 2011. - №4. – С.73-77.
- 49.Чухнин Е.В. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений / Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Морозова Н.И. // Фундаментальные исследования. – 2011. - № 9(3). – С.558-560.
- 50.Шутов А.М. Влияние анемии и сниженной функции почек на диастолическую функцию у больных пожилого возраста / Шутов А.М., Тармонова Л.Ю. // Сердечная недостаточность. – 2007. - №8(2). - С86-88.
- 51.Ярлова Е.С., Влияние сосудистого ремоделирования на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Ярлова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В. // Медицинские науки.Фундаментальные исследования. – 2012. - №7. – С.432-436.
- 52.Abhayaratna W. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients ≥ 65 years of age / Abhayaratna W, Barnes M, O'Rourke M. // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. - P.1387-1392.
- 53.ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes work group statements from the 7th ADQI consensus conference // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol.25. - №7. – P.2077-2089.
- 54.Agata J. Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension /Agata J., Nagahara D., Kinoshita S., et al. Circ J. – 2004. - Vol.68. - №12. – P.1194-1198.

55. Agodoa LY. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial / Agodoa LY., Appel L., Bakris GL., et al. // JAMA. – 2001. - Vol.285. - №21. – P.2719-2728.
56. Ahmed A. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study / Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W., et al. // Am J Cardiol. – 2007. - Vol.99. – P.393–398.
57. Ali K. Irbesartan improves arterial compliance more than Lisinopril / Ali K., Rajkumar C., Fantin F., et al. // Vasc Health Risk Manag. – 2009. - Vol.5. - № 4. – P.587–592.
58. Alter P. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy-relation to left ventricular mass and etiology / Alter P., Grimm W., Vollrath A., et al. // Am Heart J. – 2006. – Vol.151. - № 4. – P.829-836.
59. Amann K. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? / Amann K., Wolf B., Nichols C., et al. Hypertension. – 1997. - Vol.29. – P.770-775.
60. Anan F. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension //Anan F., Takahashi N., Ooie T., et al. // Eur J Clin Pharmacol. - 2005. - Vol.61. - №5–6. – P.353-359.
61. Anand IS. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT / Anand IS., Kuskowski MA., Rector TS., et al. // Circulation. – 2005. - Vol.112. – P.1121-1127.
62. Andersen MJ. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction / Andersen MJ., Ersbøll M., Bro-Jeppesen J., et al. // Circ Heart Fail. - 2012. - Vol.5. - №4. – P.444-451.
63. Anderson TJ. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) / Anderson TJ., Elstein E., Haber H., et al. // J Am Coll Cardiol.- 2000. - Vol.35. – P.60-66.

64. Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic function, and hemodynamic staging / Anker SD., Doehner W., Rauchhaus M., et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P.1991-1997.
65. Anker SD. Anaemia in chronic heart failure / Anker SD., von Haehling S. // Bremen: UNI-MED, 2009. – 79 p.
66. Anwaruddin S. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study // Anwaruddin S., Lloyd-Jones DM., Baggish A., et al. J // *Am Coll Cardiol*. – 2006. - Vol.47. – P.91–97.
67. Asmar R. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study / Asmar R., Topouchian J., Pannier B, et al. // *J Hypertens*. – 2001. - Vol.19. - №4. – P.813-818.
68. Asmar RG. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril / indapamide combination in hypertensive patient. A comparison with atenolol / Asmar RG, London GM, O'Rourke M.E, et al. // *Hypertension*. – 2001. - Vol.38. - №4. – P.922-926.
69. Attina T. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond / Attina T., Camidge R, Newby DE., Webb DJ. // *Heart*. – 2005. - Vol.91. – P.825–831.
70. Avanzini F. High pulse pressure and low mean arterial pressure: two predictors of death after a myocardial infarction / Avanzini F., Alli C., Bocanneli A., et al. // *J Hypertens*. – 2006. – Vol.24. – P.2377-2385.
71. Azevedo P.S. Early echocardiographic predictors of increased left ventricular end-diastolic pressure three months after myocardial infarction in rats / Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F., et al. // *Med Sci Monit*. – 2012. – Vol.18. - №7. – P.253-258.
72. Bachetti T. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: some new basic mechanisms / Bachetti T. // *Ital Heart J*. – 2000. - Vol.1. – P.656–661.

73. Bader H. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: an independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients / Bader H., Garrigue S., Lafitte S., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2004. - Vol.43. – P.248—256.
74. Bank AJ. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity / Bank AJ., Lee PC., Kubo SH. // J Card Fail. – 2000. - Vol.6. – P.29–36.
75. Barison A. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects / Barison A., Vergaro G., Pastormerlo LE., et al. // Curr Pharm Des. – 2011. – Vol.17. -№28. – P.3062-3073.
76. Basile DP. Angiostatin and matrix metalloprotease expression following ischemic acute renal failure / Basile DP., Fredrich K., Weihrauch D. // Am J Physiol Renal Physiol . – 2004. - Vol.286. – P.893–902.
77. Baumhäkel M. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice // Baumhäkel M., Custodis F., Schlimmer N., et al. // Atherosclerosis. – 2010. - Vol.212. – P.55-62.
78. Becher P.M. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade / Becher P.M., Lindner D., Miteva K., et al. // Hypertension. – 2012. – Vol.59. -№5. – P.949-957.
79. Bedard K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology / Bedard K, Krause KH. // Physiol Rev. - 2007. - Vol.87. - №1. – P.245-313.
80. Beere PA. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis / Beere PA., Glagov S., Zarins CK. // Science. – 1984. - Vol.226. – P.180-182.
81. Belonje A. Veldhuisen endogenous erythropoietin and outcome in heart failure // Belonje A., Voors A, van der Meer P., et al. // Circulation. – 2010. - Vol.121. – P.245-251.
82. Benetos A. Determinants of accelerated progression arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period /

- Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J-M. // *Circulation*. – 2002. - Vol.105. - P.1202-1207.
83. Benetos A. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population / Benetos A., Safar M., Rudnichi A., et al. // *Hypertension*. – 1997. - Vol.30. – P.1410-1415.
84. Benjamin M.M. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease / Benjamin M.M., Khalil R.A.// *EXS*. – 2012. - Vol.103. – P.209-279.
85. Berkin K.E. Essential hypertension: the heart and hypertension / Berkin K.E., Ball S.G. // *Hypertension*. – 2001. - Vol.86. – P.467-475.
86. Berry CE. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / Berry CE., Hare JM. // *J Physiol*. – 2004. - Vol.555. –P.589-606.
87. Beytur A. Dose-dependent protective effect of ivabradine against ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats / Beytur A., Binbay M., Sarihan M. E. et al. // *Kidney Blood Press Res*. – 2012. - Vol.35. - №2. –P.114-119.
88. Biel M. Cardiac NCN channels: structure, function, and modulation / Biel M., Scheider A., Wahl C. // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2002. - Vol.12. –P.206-213.
89. Blacher J. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // Blacher J., Guerin AP., Pannier B., et al. // *Circulation*. – 1999. - Vol.99. – P. 2434-2439.
90. Blacher J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / Blacher J., Staessen JA., Girerd X., et al. // *Arch Intern Med*. – 2000. - Vol.160. –P.1085-1089.
91. Blankestijn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease / Blankestijn P.J. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2004.- Vol.19. - №6. – P.1354–1357.
92. Bode-Böger SM. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease / Bode-Böger SM., Scalera F., Kielstein JT., et al. // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. - Vol.17.- P.1128-1113.

93. Bohm M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH / Bohm M., Reil J.C., Danchin N., et al. // *J Hypertens.* - 2008. - Vol.26. - №1. – P.18–25.
94. Borer JS. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor / Borer JS, Le Heuzey JY. // *Am J Ther.* - 2008. - Vol.15. - №5. – P.461-473.
95. Borlaug B. Ventricular-vascular interaction in heart failure / Borlaug B., Kass D. // *Heart Fail Clin.* – 2008. - Vol.4. - №1. –P.23–36.
96. Brady NR. A wave of reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release in a sea of excitable mitochondria / Brady NR., Hamacher-Brady A., Westerhoff HV., Gottlieb RA. // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. - Vol.8. – P.1651-1665.
97. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / Braunwald E. // *New Engl. J. Med.* 2008. – Vol.358. - P.2148-2159.
98. Brenner BM. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / Brenner BM., Cooper ME., De Zeeuw D., et al. // *N Engl J Med.* – 2001. - Vol.345. –P.861–869.
99. Briasoulis A. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease / Briasoulis A., Tousoulis D., Papageorgiou N., et al. // *Curr Top Med Chem.* – 2012. - Vol.12. - №10.- P.1214-1221.
100. Brown DW. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of Hypertension / Brown DW., Giles WH., Croft JB. // *Am Heart J.* – 2000. - Vol.140. -№6. –P.848-856.
101. Brucks S. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome / Brucks S., Little WC., Chao T., et al. // *Am J Cardiol .* – 2004. - Vol.93.- P.1055-1057.
102. Bruguera Cortada Jᅀ Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice / Bruguera Cortada J., Varela A. // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2009. - Vol.9 (Supp. 1). – P.9-12.

103. Butler J. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients / Butler J., Forman DE., Abraham WT., et al. // *Am Heart J.* – 2004. - Vol.147. - №2. – P. 331–338.
104. Böhm M. Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the nonfailing and failing human myocardium: implications for the medical treatment of heart failure / Böhm M., La Rosee K., Schmidt U., et al. // *Clin Investig.* – 1992. - Vol.70. – P.421-425.
105. Campbell R.C. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / Campbell R.C., Sui S., Filippatos G., et al // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. - Vol.24. –P.186–193.
106. Campobasso CP. Sudden cardiac death and myocardial ischemia indicators: a comparative study of four immunohistochemical markers / Campobasso CP., Dell'Erba AS, Addante A., et al. // *Am J Forensic Med Pathol.* – 2008. - Vol.29. - №2. –P.154-61.
107. Carson P. Effect of valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT / Carson P., Tognoni G., Cohn JN. // *J Card Fail.* – 2003. - Vol. 9. – P.164–171.
108. Catania JM. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies // Catania JM., Chen G., Parrish AR. // *Am J Physiol Ren Physiol.* – 2007. - Vol.292. – P. 905-911.
109. Ceconi C. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / Ceconi C., Fox KM., Remme WJ., et al. // *Cardiovasc Res.* – 2007.- Vol.73. – P.237–246.
110. Ceconi C. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL / Ceconi C., Freedman S.B., Tardif JC., et al. // *Int J Cardiol.* – 2011. - Vol.146. - №3. - P.408–414.
111. Chae CU. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly / Chae CU., Pfeffer MA., Glynn RJ., et al. // *JAMA.* – 1999/ - Vol.281. – P. 634-639.

112. Channon KM. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors / Channon KM., Guzik TJ. // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. - ol.53. - 4 Pt 1. - P.515-524.
113. Chantler P. Arterial-ventricular coupling with aging and disease / Chantler P., Lakatta E. // *Front Physiol.* – 2012. - Vol.3.- P.90.
114. Chatterjee B. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists / Chatterjee B., Nydegger UE., Mohacsi P. // *Eur J Heart Fail.* – 2000. - Vol.2. – P.393-398.
115. Chen F. From form to function: the role of Nox4 in the cardiovascular system / Chen F., Haigh S, Barman S., Fulton DJ. // *Front Physiol.*- 2012. - Vol.3. - № 412. – P. 4-12.
116. Cheng XW. Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice / Cheng XW., Song H., Sasaki T., et al. // *Hypertension.* – 2011. - Vol.7. - № 5. – P. 981-989.
117. Chung AW. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease / Chung AW., Yang HH., Kim JM., et al. // *Circulation.* – 2009. - Vol.120. – P.792-801.
118. Chung AW. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease / Chung AW., Yang HH., Sigrist MK., et al. // *Cardiovasc Res.* – 2009.- Vol.84. – P. 494–504.
119. Cicoira M. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure / Cicoira M., Rossi A., Bonapace S., et al. // *J Card Fail.* – 2004. - Vol.10. – P.403-411.
120. Cody RJ. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease / Cody RJ. // *Am J Cardiol.* – 1997. - Vol.80. - № 9B. – P. 9-14.

121. Cody RJ. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure / Cody RJ., Kubo SH., Pickworth KK. // Arch. Intern. Med. – 1994. -Vol. 154. – P.1905—1914.
122. Cohen N. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance / Cohen N., Gorelik O., Almozni-Sarafian D., et al. // Clin. Nephrol. 2004. - Vol.61. – P.177-184.
123. Cohn JN. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / Cohn JN., Tognoni G.N. // Engl J Med.- 2001. -Vol.345. – P.1667–1675.
124. Cooper HA. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction / Cooper HA., Dries DL., Davis CE., et al. // Circulation. – 1999. - Vol.100. – P.1311—1315.
125. Cornish TC. Glomerular protein levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are lower in diabetic subjects / Cornish TC., Bagnasco SM., Macgregor AM., et al. // J Histochem Cytochem. – 2009. - Vol.57. – P. 995–1001.
126. Cosin J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / Cosin J., Diez J. on behalf of the TORIC investigators // Eur J Heart Failure. – 2002. - Vol.4. –P.507—573.
127. Cruz DN. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndrome / Cruz DN., Fard A., Clementi A., et al. // Semin Nephrol.- 2012. - Vol.32. -№ 1. – P.79-92.
128. Cruz DN. Epidemiology and outcome of cardio-renal syndrome / Cruz DN., Gheorghiade M., Palazzuoli A., et al. // Heart Fail Rev. – 2011 . - Vol.16. - № 6. – P.531-42.
129. Cucoranu I. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts / Cucoranu I., Clempus R., Dikalova A., et al. // Circ. Res. – 2005. - Vol.97. – P. 900–907.
130. Custodis F. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in Apolipoprotein E deficient mice

- / Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N., et al. // *Circulation*. – 2008. - Vol.117. - P.2377-2387.
131. Damman K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / Damman K., Navis G., Voors A.A., et al. // *J Card Fail.* – 2007. - Vol.13/ - № 8. – P. 599–608.
 132. Dammanahalli KJ. Endothelins and NADPH oxidases in the cardiovascular system / Dammanahalli KJ., Sun Z. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2008. - Vol.35. - № 1. – P.2-6.
 133. Daniels LB. Natriuretic peptides / Daniels LB., Maisel AS. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. - Vol.50. – P. 2357-2368.
 134. Das SR. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study / Das SR., Drazner MH., Dries DL., et al // *Circulation*. – 2005. - Vol.112. – P. 2163–2168.
 135. Das SR. Relationship of lower hematocrit to progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure (from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction prevention trial) / Das SR., Dries DL., Drazner MH., et al. // *Am J Cardiol*. – 2005. - Vol.96. – P.827-831.
 136. Davies J. Spironolactone reduces brachial pulse wave velocity and PIIINP levels in hypertensive diabetic patients / Davies J., Gavin A., Band MM., et al. // *British journal of clinical pharmacology*.- 2005. - Vol.59. - № 5. – P.520-523.
 137. De Berrazueta JR. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure / De Berrazueta JR., Guerra-Ruiz A., Garcia-Unzueta MT., et al // *Eur J Heart Fail*. – 2010. – Vol.12. – P.477– 483.
 138. Deardorff R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / Deardorff R., Spinale F. // *Biomark Med*. – 2009. - Vol.3. – № 5. - P. 513–523.
 139. Del Ry S. C-type natriuretic peptide and its relation to non-invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure / Del Ry S., Maltinti M., Cabiati M., et al. // *Peptides*. – 2008. - Vol.29. - № 1. –P. 79–82.

140. Demir M. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients / Demir M., Acarturk E., Inal T., et al. // Cardiovasc Pathol. – 2007. - Vol.16. – P.69 –74.
141. Deo R. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study / Deo R., Katz R., Shlipak MG., et al. // Hypertension. 2011. - Vol.58. - № 6. – P.1021-1028.
142. Desai A. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Desai A., Mitchell G., Fang J., Creager M J. // Card Fail 2009. - Vol.15. - № 8. – P. 658-664.
143. Desai A. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / Desai C.S., Ning H., Lloyd-Jones D.M. // Heart. – 2012. - Vol.98. - № 4. – P. 330-334.
144. Deschamps A. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation / Deschamps A., Spinale F. // Cardiovasc Res. – 2006. - Vol.6. - № 9. – P. 666-676.
145. Detivaud I. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function / Detivaud I., Nemeth E., Boudjema K., et al. // Blood. – 2005. - Vol.106. – P.746-748.
146. Devereux RB. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparasion to necropsy findings / Devereux RB., Alonso DR., Lutas EM., et al. // Am J Cardiol. – 1986. - Vol.57. – P. 450-458.
147. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis / Devereux R.B. // J Am Coll Cardiol. – 1995. - Vol.25. – P. 885-887.
148. Devereux R.B. Therapeutic options in minimizing LVH / Devereux R.B. // Am Heart J. – 2000. - Vol.139. – P. 9–14.
149. Dhaun N. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease / Dhaun N., Goddard J., Webb DJ.// J Am Soc Nephrol. – 2006. -Vol.17. – P. 943-955.

150. Di Bona G.F. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function / Di Bona G.F. // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 2001. - Vol.940. –P. 395-406.
151. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / Diaz A., Bourassa MG., Guertin MC., et al. // *Eur Heart J.* – 2005. -Vol.26. –P. 967-74.
152. Dickstein K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan / Dickstein K., Kjekshtus J. // *Lancet.* – 2002. -Vol.360. –P. 752–760.
153. Díez J. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients / Díez J., Querejeta R., Lopez B., et al. // *Circulation.*- 2002. - Vol.105. – P.2512–2517.
154. Dimopoulos K. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E., et al.// *Circulation.* – 2008. - Vol. 117. –P. 2320-2328.
155. Doerries C. Critical role of the NADPH oxidase subunit p47phox for left ventricular remodeling/dysfunction and survival after myocardial infarction / Doerries C., Grote K., Hilfiker-Kleiner D., et al. // *Circ. Res.* – 2007. - Vol.100. – P. 894–903.
156. Domanski MJ. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction / Domanski MJ., Mitchell GF., Norman JE., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. -Vol.33. –P.951-958.
157. Dominguez-Rodriguez A. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy / Dominguez-Rodriguez A., Blanco-Palacios G., Abreu-Gonzalez P. // *World J Cardiol.* – 2011. - Vol.3. - №4. – P.101-104.
158. Doughty RN. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease / Doughty RN., Whalley GA., Gamble G., et al. // *J Am Col Cardiol.*- 1997. - Vol.29. –P.1060-1066.

159. Doughty RN. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after vol. acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo substudy / Doughty RN., Whalley GA., Walsh HA., et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.109 . – P. 201-206.
160. Drouin A. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice / Drouin A., Gendron ME., Thorin E., et al. // *Br J Pharmacol*. – 2008. - Vol.154 - № 4/ -P.749-757.
161. Dupont M. Revisiting the cardio-renal hypothesis: the pivotal role of the kidney in congestive heart failure / Dupont M., Shrestha K., Tang WHW. // *Eur J Heart Fail*. – 2011. - Vol.13. – P.820–822.
162. Duprez D. Arterial stiffness/elasticity in the contribution to progression of heart failure / Duprez D. // *Heart Fail Clin*. – 2012. - Vol.8. -№ 1. - P.135-141.
163. Dworakowski R. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-derived superoxide and vascular endothelial dysfunction in human heart failure / Dworakowski R., Walker S., Momin A., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2008. - Vol.51. – P. 1349–1356.
164. Dzau VJ. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions / Dzau VJ., Antman EM., Black HR., et al. // *Circulation*. – 2006. - Vol.114. – P. 2871–2891.
165. Edwards NC. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial / Edwards NC., Steeds RP., Stewart PM., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. - Vol.54. – P.505-512.
166. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // *N Engl J Med*. – 1991. - Vol.325. – P. 293–302.
167. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet* 1999. -Vol.353. – P.2001-2007.
168. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The

- CONSENSUS Trial Study Group // N Engl J Med. – 1987. - Vol.316. –P.1429–1435.
169. El-Sherif N. Pathophysiology, risk stratification, and management of sudden cardiac death in coronary artery disease / El-Sherif N., Khan A., Savarese J., Turitto G. // Cardiol J. – 2010. - Vol.7. -№1. – P. 4-10.
 170. Engel G. Prognostic significance of PVCs and resting heart rate / Engel G., Cho S., Ghayoumi A., et al. // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2007. -Vol. 12. - № 12. –P. 121.
 171. Erbel R. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure / Erbel R., Budoff M. // Eur Heart J. – 2012. - Vol.33. - №10. –P.1201-1213.
 172. Erdmann E. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure / Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., et al. // Eur J Heart Fail.- 2001. -Vol.3. - № 4Ю – P.469–479.
 173. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // European Heart Journal. – 2012. -Vol.33. – P.1787–1847.
 174. Fan D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / Fan D., Takawale A., Lee J., Kassiri Z. // Fibrogenesis & Tissue Repair. - 2012. - Vol.5. –P.1-13.
 175. Farkas K. Impairment of skin microvascular reactivity in hypertension and uraemia / Farkas K., Nemcsik J., Kolossváry E., et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2005. - Vol.20. – P.1821-1827.
 176. Faul C. Fibroblast growth factor 23 and the heart / Faul C. // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2012. - Vol.21. –№ 4. –P. 369-375.
 177. Fei L. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure / Fei L., Keeling PJ., Gill GS. // Br. Heart J. – 1994. - Vol.71. –P. 322- 328.
 178. Felker GM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure / Felker GM., Kirkwood FA., Gattis WA., Christopher MO. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. - Vol.44. –P. 959-966.

179. Feola M. Plasma brain natriuretic peptide predicts short-term clinical outcome in heart failure patients with restrictive diastolic pattern / Feola M., Aspromonte N, Rosso GL, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2007. - Vol.6 (Suppl.1). – P.37.
180. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / Ferrari R. Perindopril and remodeling in elderly with acute myocardial infarction investigators // *Arch Intern Med.* – 2006. -vol.166. –P. 659-666.
181. Ferri CC. Prostaglandin E2 mediates cellular effects of interleukin-1 β on parvocellular neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus / Ferri CC., Ferguson AV. // *J Neuroendocrinol.* – 2005. -Vol.17. –P.498–508.
182. Fischer D. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / Fischer D., Rossa S., Landmesser U., et al. // *Eur Heart J.* – 2005. -Vol.26. – P.65–69.
183. Flather MD. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / Flather MD., Shibata MC., Coats AJ., et al. // *Eur Heart J.* – 2005. - Vol.26. –P. 215–225.
184. Flather MD. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group / Flather MD., Yusuf S., Kober L. // *Lancet.* – 2000. - Vol.355. –P.1575–1581.
185. Floras J. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model / Floras J. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. -Vol.54. - №5. –P. 375-385.
186. Fontana V. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension / Fontana V., Silva P., Gerlach R., Tanus-Santos J. // *Clin Chim Acta.* – 2012. -Vol.413. -№7-8. – P.656-662.

187. Fox K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial / Fox K., Ford I., Steg PG., et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators // *Lancet*. – 2008. -Vol.372. –P. 817-821.
188. Fosbol EL. Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction: The DIAMOND study / Fosbol EL., Seibak M., Brendorp B., et al. // *Int J Cardiol*. – 2010. - Vol. 140. - № 3. –P. 279-286.
189. Frantz S. Tissue inhibitor of metallopro-teinas levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality / Frantz S., Störk S., Michels K., et al. // *Eur J Heart Fail*. -2008. - Vol.10. -№ 4. –P. 388-395.
190. French BA. Mechanisms of post-infarct left ventricular remodeling drug discovery today / French BA., Kramer MC. // *Dis mech*. – 2007. -Vol.4. -№ 3. – P.185-196.
191. Frenneaux M. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling / Frenneaux M., Williams L. // *Prog Cardiovasc Dis*.- 2007. - vol 49. -№ 4. – P.252-262.
192. Fukuta H. Impact of arterial load on left ventricular iastolic function in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease / Fukuta H., Ohte N., Wakami K, et al. // *Circ J*.- 2010. -Vol.74.- P.1900-1905.
193. Gaetano AL. The electrocardiogram as a prognostic tool for predicting major cardiac events / Gaetano AL. // *Progress in cardiovascular disease*. - 2007. -vol.50. - № 2. - P. 87-111.
194. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient / Galderisi M. // *Am J Hypertens*. – 2011. -Vol.24. -№ 5. – P.507-517.
195. Galmier M. Depressed frcquency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure/ Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. // *Eur Heart J*.- 1999. -Vol.20(Suppl.). –P.117.

196. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / Ganau A., Devereux RB., Roman MJ, et al. // J Am Coll Cardiol. – 1992. -Vol.19. - № 7. – P.1550-1558.
197. Garg R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / Garg R., Yusuf S.; for the collaborative Group on ACE Inhibitor Trials // JAMA. -1995. -Vol.273. – P.1450-1456.
198. George J. Erythropoietin and outcome prediction in patients with heart failure: the plot thickens... / George J.// Eur Heart J. – 2008. -vol.29. –P.1481-1482.
199. George J. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers / George J., Patal S., Wexler D., et al. // Arch Intern Med.- 2005.- Vol.165. –P.1304-1309.
200. Ghali J.K. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) / Ghali J.K., Wikstrand J., Van Veldhuisen D.J. et al. // J. Card. Fail. – 2009. -Vol.15. -№ 4. –P. 310–318.
201. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / Giordano F.J. J Clin Invest. – 2005. -Vol.115. – P. 500-508.
202. Goldberger JJ. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention / Goldberger JJ., Cain ME., Hohnloser SH., et al. // Circulation. – 2008.- Vol.118. -№ 14.-P.1497-1518.
203. Goldfarb M. Compensated heart failure predisposes to outer medullary tubular injury: studies in rats / Goldfarb M., Abassi Z., Rosen S. // Kidney Int. – 2001. - Vol.60. –P. 607–613.

204. González A. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction / González A., López B., Querejeta R., et al. // *Hypertension*. – 2010. -Vol.55. –P.1418-1424.
205. Grassi G. Sympathetic activation in congestive heart failure / Grassi G., Bolla G., Quarti-Trevano F., et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2008. -Vol.10.- №12. – P.1186-1191.
206. Griendling KK. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / Griendling KK., Minieri CA., Ollerenshaw JD., Alexander RW. // *Circ. Res*. – 1994. -Vol.74. – P. 1141–1148.
207. Grieve DJ. Oxidative stress in heart failure: more than just damage / Grieve DJ., Shah AM. // *Eur Heart J*. – 2003. - Vol.24. –P. 2161-2163.
208. Groenning BA. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure / Groenning BA., Nilsson JC., Sondergaard L., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. -Vol.36. –P.2072-2080.
209. Gutierrez C. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment / Gutierrez C., Blanchard DG. // *Am Fam Physician*. – 2004. -Vol. 69. –P. 2609-2616.
210. Halley CM. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / Halley CM., Houghtaling PL., Khalil MK., et al. // *Arch Intern Med*. - 2011. - Vol.171/- № 12.- P.1082-1087.
211. Hansson J. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study / Hansson J., Lind L., Hulthe J., Sundström J. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2009. - Vol. 16. -№ 3. – P.297-303.
212. Hasenfuss G. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in failing and nonfailing human myocardium / Hasenfuss G., Reinecke H., Studer R., et al. // *Circ Res*. – 1994. - Vol.75. –P.434-442.
213. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North

- American society of pacing and electrophysiology // Eur Heart J. – 1996. - Vol.17. – P. 354-381.
214. Hecker L. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury / Hecker L., Vittal R., Jones T., et al. // Nat. Med. 2009. –Vol.15. –P.1077–1081.
 215. Hedblad B. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) / Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., et al. // Circulation. – 2001. -Vol.103. –P. 1721-1726.
 216. Heitzer T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure / Heitzer T., Baldus S., von Kodolitsch Y., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. -Vol.25. – P. 1174–1179.
 217. Heusch G. α -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans / Heusch G., Baumgart D., Camici P., et al. //Circulation. – 2000. - Vol.101. –P. 689-694.
 218. Heymes C. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure / Heymes C., Bendall JK., Ratajczak P., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2003. - Vol.41. -№ 12. – P. 2164-2171.
 219. Hillege H.L. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., et al. // Circulation. – 2006. - Vol.113. –P.671–678.
 220. Hjalmarson A. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group / Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., et al. // JAMA. – 2000. - Vol.283. –P.1295-1302.
 221. Hokamaki J. Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure / Hokamaki J., Kawano H., Yoshimura M., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2004.- Vol.43. –P.1880-1885.

222. Holzendorf V. Comparison of eight schemes to classify diastolic dysfunction in the DIASTCHF cohort (DIASTCompare): concordance, outcome and prognosis / Holzendorf V., Gelbrich G., Wachter R., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. - Vol. 61. - № 10. –P.678.
223. Hood WB Jr. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis / Hood WB Jr., Dans AL., Guyatt GH., et al. // J Card Fail 2004. - Vol.10. –P.155–164.
224. Hoppe UC. A hyperpolarisation-activated inward current (If) in ventricular myocytes from normal and failing human hearts / Hoppe UC., Jansen E., Sudkamp M., et al. // Circulation. – 1998. -Vol.97. – P.55–65.
225. Hoshida S. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives / Hoshida S., Kario K., Hoshida Y., et al. // Am J Hypertens. – 2003.- Vol.16. -№6. – P.434-438.
226. Hu K. tPA protects renal interstitial fibroblasts and myofibroblasts from apoptosis / Hu K., Lin L., Tan X., et al. // J Am Soc Nephrol. – 2008. -Vol.19. –P. 503–514.
227. Ikonomidis I. Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension / Ikonomidis I., Tzortzis S., Papaioannou T., et al. // J Hum Hypertens.- 2008. -Vol.22. –P.687-698.
228. Ingellson E. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure / Ingellson E., Bjorklund-Bodegard K., Lind L., et al. // JAMA. – 2006. - Vol.295. -№ 24. –P.2859-2866.
229. Iqbal N. Cardiac biomarkers: New tools for heart failure management / Iqbal N., Wentworth B., Choudhary R.,et al. // Cardiovasc Diagn Ther. – 2012. -Vol.2. -№2. – P.147-164.
230. Irzmanski R. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension / Irzmanski R., Barylski M., Banach M., et al. // Med Sci Monit. – 2007. -Vol.13. - №10. – P.449-456.

231. Ismail S. NOX4 mediates hypoxia-induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells: the role of autocrine production of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor binding protein-3 / Ismail S., Sturrock A., Wu P., et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2009. - Vol.296. – P.489–499.
232. Ito H. Differential effects of carvedilol and metoprolol on renal function in patients with heart failure / Ito H., Nagatomo Y., Kohno T., et al. // *Circ J.* – 2010. - Vol.74.- №8. – P.1578-1583.
233. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions / Jacob MP. // *Biomed Pharmacother.* – 2003. - Vol.57.- P.195-202.
234. Jansson A. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes / Jansson A., Rosjo H., Omland T., et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P. 25-32.
235. Januzzi JL. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnea in the emergency department) study / Januzzi JL., Peacock WF., Maisel AS., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. -Vol.50. –P.607-613.
236. Januzzi JL. Natriuretic peptides, ejection fraction, and prognosis: parsing the phenotypes of heart failure / Januzzi JL. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. -Vol.61. - №14. –P.1507-1509.
237. Jaroch J. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension / Jaroch J. Łoboz G., Bociąga Z., et al. // *Kardiologia Pol.* – 2012. - Vol.70. - №3. – P.223-231.
238. Jhund PS. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people / Jhund PS., Macintyre K., Simpson CR., et al. // *Circulation.* – 2009. - Vol.119. –P.515–523.

239. Joannides R. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance hemodialysis / Joannides R., Bakkali E.H., Le Roy F., et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 1997. -Vol.12. –P. 2623-2628.
240. Johansson JK. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study / Johansson JK., Niiranen TJ., Puukka PJ., Jula A.M. // *Hypertension.* - 2012. -Vol.59. -№2. –P. 212-218.
241. John B.T. Global remodeling of the ventricular interstitium in idiopathic myocardial fibrosis and sudden cardiac death / John B.T., Tamarappoo B.K., Titus J.L. et al. // *Heart Rhythm.* – 2004. - Vol.1. – P.141–149.
242. Kameda K. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease / Kameda K., Matsunaga T., Abe N., et al. // *Eur Heart J.* - 2003.- Vol.24.- P.2180-2185.
243. Kane GC. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure / Kane GC., Karon BL., Mahoney DW., et al. // *JAMA.* – 2011. -Vol.306.- P.856–863.
244. Kang YM. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure / Kang YM., Zhang ZH., Xue B., et al. // *Am J Physiol.* - 2008.- Vol.295. -№1.- P.227-236.
245. Kannel W. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study / Kannel W., Gordon T., Offut D. // *Ann Intern Med.* – 1969. - Vol. 71. - P.89–105.
246. Kannel W. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience / Kannel W. // *J Hypertens.* - 1991.- vol.9. - P.3-9.
247. Kapoor J.R. Role of heart rate as a marker and mediator of poor outcome for patients with heart failure / Kapoor J.R., Heidenreich P.A. // *Curr Heart Fail Rep.* - 2012.- Vol.9. -№2.- P.133-138.
248. Karemaker JM. Analysis of blood pressure and heart variability: theoretical consideration and clinical applicability. Clinical autonomic disorders. Evaluation and management / Karemaker JM. // In: Low PA. – ed. Boston etc.: Little Brown and Co.1993. – P.315-330.

249. Katholi RE. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications / Katholi RE., Couri DM. // International Journal of Hypertension. – 2011. - Article ID 495349. –P.1-10.
250. Kawaguchi M. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations / Kawaguchi M., Hay I., Fetters B., et al. // Circulation.- 2003. - Vol.107. -№5. – P.714-720.
251. Kazanegra R. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study / Kazanegra R., Cheng V., Garcia A., et al. // J Car Fail. – 2001.- Vol.7. – P. 21-29.
252. Kehat I. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation / Kehat I., Molkentin JD. // Circulation. – 2010. Vol.122. – P.2727-2735.
253. Kim H. TIMP-1 deficiency does not attenuate interstitial fibrosis in obstructive nephropathy / Kim H., Oda T., Lopez-Guisa J., et al. // J Am Soc Nephrol. – 2001.- Vol.12. –P.736–748.
254. Kimoto E. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease / Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., et al. // J Am Soc Nephrol.- 2006. Vol.17. –P. 2245-2252.
255. Kirsten HWJ. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue / Kirsten HWJ., Tusscher T., Panfilov AV. // Europace. – 2007. - Vol.9 (suppl 6). –P.38-45.
256. Kittleson MM. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels / Kittleson MM., St. John ME., Bead V., et al. // Heart. – 2007. - vol.93. –P. 365-367.
257. Kitzman DW. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis / Kitzman DW., Little WC. // Circulation. – 2012. -Vol.125. –P. 743-745.
258. Klimas J. Prolonged QT interval is associated with blood pressure rather than left ventricular mass in spontaneously hypertensive rats / Klimas J., Stankovicova T., Kyselovic J., Bacharova L. // Clin Exp Hypertens.- 2008. -vol.30. -№7. – P.475-485.

259. Komajda M. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET / Komajda M., Anker SD., Charlesworth A., et al. // *Eur Heart J.* – 2006.- Vol. 27. – P.1440-1446.
260. Konstam MA. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators / Konstam MA., Kronenberg MW., Rousseau MF., et al. // *Circulation.* - 1993 Vol.88. – P.2277-2283.
261. Konstam MA. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy / Konstam MA., Patten RD., Thomas I., et al. // *Am Heart J.* - 2000. -Vol.139. – P.1081-1087.
262. Konstam MA. Reliability of ventricular remodeling as a surrogate for use in conjunction with clinical outcomes in heart failure / Konstam MA. // *American Journal of Cardiology.* – 2005.- Vol.96. -№6. – P.867–871.
263. Konstam MA. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / Konstam MA., Neaton JD., Dickstein K., et al. // *Lancet.* – 2009. -Vol. 374. - №9704. – P.1840-1848.
264. Koomans H.A., Blankestijn P.J., Joles J.A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake – up call. *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004; vol.15. -№ 3. – P.524–527.
265. Koncz I. Electrophysiological effects of ivabradine in dog and human cardiac preparations: potential antiarrhythmic actions / Koncz I., Szél T., Bitay M., et al. // *Eur J Pharmacol.* - 2011. - Vol.668. - №3. – P. 419-426.
266. Koren M. Changes in LVH predict risk in essential hypertension / Koren M., Ulin R., Laragh J., Devereux R. // *Circulation.* – 1990. – Vol. 83(suppl III). – P.27-29.
267. Kragelund C. Biology of the natriuretic peptides / Kragelund C, Omland T. // *Cardiovascular Biomarkers* / D. Morrow. – Toyowa: Humana Press, 2006. – Chapt. 21. – P. 345-370.

268. Kramer D.G. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach / Kramer D.G., Trikalinos T.A., Kent D.M., et al. // J Am Coll Cardiol.- 2010. - Vol 56. –P. 392-406.
269. Krishnamoorthy A. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up / Krishnamoorthy A., Brown T., Ayers C.R., et al. // Am J Cardiol 2011. – Vol. 108. -№7. – P.997-1001.
270. Kröller-Schön S. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress / Kröller-Schön S., Schulz E., Wenzel P., et al. // Basic Res Cardiol. – 2011. – Vol. 106. -№6. – P.1147-1158.
271. Krum H. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPENICUS Study / Krum H., Roecker EB., Mohacsi P., et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. –P.712-718.
272. Kunisek J. Influence of the type and degree of left ventricular hypertrophy on the prevalence of ventricular arrhythmias in patients with hypertensive heart disease / Kunisek J., Zaputović L., Mavrić Z., et al. // Med Klin (Munich). - 2008. - Vol. 103. -№10. – P.705-711.
273. Kupresa M. Ivabradine as a heart rate-lowering agent in a patient with end-stage renal failure after heart transplantation / Kupresa M., Trzos E., Wierzbowska-Drabik K., et al. // Kardiologia Pol. – 2010. – Vol. 68. - №6. – P.684-686.
274. Kurl S. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men / Kurl S, Mäkitallio TH, Rautaharju P, et al. // Circulation.- 2012.- Vol. 125. - № 21. - P. 2588-2594.
275. Kuroda J. NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart / Kuroda J., Ago T., Matsushima S., et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2010. - Vol. 107. - № 35. – P.15565-15570.

276. Lacolley P. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone / Lacolley P., Labat C., Pujol A., et al. *Circulation*. – 2002. - Vol. 106. –P. 2848-2853.
277. Lahtinen AM. Common Genetic Variants Associated with Sudden Cardiac Death: The FinSCDgen Study / Lahtinen AM., Noseworthy PA., Havulinna AS., et al. // *PLoS One*. - 2012. - Vol. 7. -№7. - P.41675.
278. Lai T. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / Lai T., Fallon J.T., Liu J. // *Cardiovasc. Pathol.* – 2000. - Vol. 9. –P. 323-335.
279. Lamb EJ. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function / Lamb E.J, Vickery S., Price CP. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. -Vol. 48. –P.1060 –1061.
280. Lang R M. Recommendations for chamber quantification / Lang RM., Bierig M., Devereux RB. et al. // *Eur J Echocardiography*. – 2006. - Vol. 7. –P. 79-108.
281. Laplante MA. Endothelin mediates superoxide production in angiotensin II-induced hypertension in rats / Laplante MA., Wu R., Moreau P., de Champlain J. // *Free Radic. Biol. Med.* - 2005; Vol.38. –P. 589–596.
282. Lassègue B. Vascular NAD(P)H oxidases: Specific features, expression, and regulation / Lassègue B., Clempus RE. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. - Vol. 285. –P. 277–297.
283. Lauhio A. Urinary matrix metalloproteinase -8, -9, -14 and their regulators (TRY-1, TRY-2, TATI) in patients with diabetic nephropathy / Lauhio A., Sorsa T., Srinivas R., et al. // *Ann Med*. – 2008. - Vol. 40. – P. 312–320.
284. Laukkanen JA. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death / Laukkanen JA., Jennings JR., Kauhanen J., et al. // *Am J Cardiol*. – 2012.- Vol. 110. – №3. – P.378-382.
285. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Bortel LV. // *Eur Heart J*. – 2006. - Vol. 27. – P. 2588–2605.

286. Le Meur Y. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements / Le Meur Y., Lorgeot V., Comte L., et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2001.- Vol. 38. – P.510-517.
287. Lechat P. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials / Lechat P., Packer M., Chalon S., et al. // *Circulation.* – 1998. - Vol. 98.- P.1184–1191.
288. Lee SR. Novel Biomarkers for Cardio-renal Syndrome / Lee SR., Jeong KH. // *Electrolyte Blood Press.* – 2012.- Vol. 10. -№ 1.- P.12–17.
289. Levy B.I. Endotelium-dependent mechanical properties of carotid artery in WKY and SHR: role of angiotensin converting enzyme inhibition / Levy B.I., Benessiano J., Poitevin P., Safar M.E. // *Circ Res.*- 1990.- Vol. 66. - P. 321-328.
290. Levy B.I. Role of the endothelium in the mechanical response of the carotid arterial wall to calcium blockade in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats / Levy B.I., El Fertak L., Pieddeloup C., et al. // *J Hypertens.*- 1993.- Vol. 11. – P.57-63.
291. Levy D. Prognostic implications of echocardiographically – determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / Levy D., Garrison R., Savage D., et al. // *N Engl J Med.*- 1990. - Vol. 322.- P.1561 –1566.
292. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis / Liu Y. // *Nat Rev Nephrol.* - 2011. - Vol. 7. – P.684–696.
293. Lopez B. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / Lopez B., Gonzalez A., Beaumont J., et al. // *J Am Coll Cardiol.*- 2007.- Vol. 50. –P. 859–867.
294. Lopez B. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases / López B., González A., Díez J. // *Circulation.* - 2010. -Vol. 121. –P.1645-1654.
295. Lopez B. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensives with heart failure / Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. - Vol. 48. –P. 89 –96.

296. López B. on behalf of the study investigators Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina / López-Bescós L., Filipova S., Martos R. // *Cardiology*. – 2007. - Vol. 108.- P. 387-396.
297. López B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type 1 turnover in chronic heart failure / López B., Querejeta R., González A., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. -Vol. 43. -№ 11. – P.2028-2035.
298. Lu X. PPAR(gamma) regulates hypoxia-induced Nox4 expression in human pulmonary artery smooth muscle cells through NF-(kappa)B / Lu X., Murphy T. C., Nanes MS., Hart CM. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. – 2010. - Vol. 299.- P.559–566.
299. Lu Y. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes NIH3T3 fibroblast proliferation by activating p-Akt and cell cycle progression / Lu Y., Liu S., Zhang S., et al. // *Mol Cells*. – 2011. – Vol. 31. – P. 225–230.
300. Luchner A. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal Pro-BNP / Luchner A., Hengstenberg C., Löwel H., et al. // *Hypertension*. – 2005. –Vol. 46. -№1. – P.118-123.
301. Lund GK. Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging / Lund GK., Stork A., Muellerleile K., et al. // *Radiology*. - 2007. – Vol.245. - №1. - P.95-102.
302. Maczewski M. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca²⁺ handling in the post-infarction rat heart / Maczewski M., Mackiewicz U. // *Cardiovasc Res*. – 2008. – vol. 79.- №1. – P.42-51.
303. Maeda K. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction / Maeda K., Tsutamoto T., Wada A., et al. // *Am Heart J*. – 1998. – Vol.135. –P. 825-832.

304. Maejima Y. Telmisartan, a unique ARB, improves left ventricular remodeling of infarcted heart by activating PPAR gamma / Maejima Y., Okada H., Haraguchi G., et al. // *Lab Invest.* - 2011. - Vol. 91. - № 6. - P. 932–944.
305. Maisel A, Mueller C, Kirkwood AJ, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10: 824-839.
306. Makino H. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study / Makino H., Haneda M., Babazono T., et al. for the INNOVATION Study Group // *Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31. - № 4. - P. 657-664.
307. Mallareddy M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis / Mallareddy M., Parikh CR., Peixoto AJ. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2006. – Vol. 8. - № 6. – P.398–403.
308. Mancini G.BJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / Mancini G.BJ, Henry G., Macaya C., et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 258-265.
309. Mangioni AA. Heart rate dependence of arterial istensibility in vivo / Mangioni AA., Mircoli L., Giannattasio C. // *J Hypertens.* -1996. – Vol.14. – P.897-901.
310. Manso AM. Integrines, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: potential implications for cardiac remodeling / Manso AM., Elsherif L., Kang S-M., Ross RS. // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 69. - №3. - P. 574-584.
311. Marchesi C. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis / Marchesi C., Dentali F., Nicolini E., et al. // *J Hypertens.* – 2012. – Vol.30. - №1. – P.3-16.

312. Marti CN. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / Marti CN., Gheorghiade M., Kalogeropoulos AP. // J Am Coll Cardiol. – 2012. –Vol. 60. - №16.- P. 1455-1469.
313. Maschio G. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group / Maschio G., Alberti D., Janin G., et al. // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334. - №15.- P.939-945.
314. Masson S. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data / Masson S., Latini R., Anand IS., et al. // Clin Chem. – 2006. –Vol. 52. – P.1528-1538.
315. Matsusaka I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice / Matsusaka I., Hymes J., Ischikawa I. // J Am Soc Nephrol. – 1996 - Vol. 7. –P. 2025–2043.
316. Matsushima H. Urinary albumin and TGF-b1 levels as renal damage indices in patients with congestive heart failure / Matsushima H., Yoshida H., Machiguchi T., et al. // Clin Exp Nephrol.- 2002. –Vol. 6. – P.21–29.
317. Mauss O. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function / Mauss O., Klingenhoben T., Ptaszynski P., et al. // J Electrocardiol. – 2005. - Vol. 38. – P.106-112.
318. McCullough PA. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study / McCullough PA., Duc P., Omland T., et al. // Am J Kidney Dis. – 2003. –Vol. 41/ - №3. – P.571–579.
319. McEniery CM. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo / McEniery CM., Schmitt M., Qasem A., et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 4. - № 3.- P.305-310.
320. Metra M. The role of the kidney in heart failure / Metra M., Cotter G., Gheorghiade M., et al. // Eur Heart J. – 2012. – Vol.33. - №17. – P.2135-2142.

321. Meyer B. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide / Meyer B., Mortl D., Strecker K., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P.1011– 1018.
322. Milani R.V. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction / Milani R.V., Drazner M.H., Lavie C.J. et al. // Am J Cardiol. – 2011. – Vol.108. - №7. – P.992-996.
323. Miller K. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life / Miller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. // Eur J Heart Fail. – 2003. – Vol.5 - №6. – P.793-801.
324. Milliez P. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure / Milliez P. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009.- Vol. 296. – P. 435-441.
325. Mollnau H. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling / Mollnau H., Wendt M., Szocs K., et al. // Circ. Res. – 2002. –Vol. 90. – P.58–65.
326. Moon J. Left ventricular hypertrophy determines the severity of diastolic dysfunction in patients with nonvalvular atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function // Moon J., Rim SJ., Cho IJ., et al. // Clin Exp Hypertens. – 2010. –Vol.32. - № 8. – P.540-546.
327. Moore L. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure / Moore L., Fan D., Basu R., et al. // Heart Fail Rev. – 2012. – Vol. 17. – P.693–706.
328. Moran A. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure / Moran A., Katz R., Smith NL., et al. // J Card Fail.- 2008. –Vol.14. - №1. – P.19–26.
329. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / Mosterd A, Hoes AW. // Heart. – 2007. – Vol. 93. -№9. – P.1137–1146.
330. Mottram P. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease / Mottram P., Haluska B., Leano R., et al. // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P.1551-1556.

331. Mozaffarian D. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE) / Mozaffarian D., Nye R., Levy WC. // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol.41. – P.1933-1939.
332. Mulder P. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure / Mulder P., Barbier S., Chagraoui A., et al. // Circulation. – 2004. – Vol.109. – P.1674-1679.
333. Munakata M. Effects of valsartan and nifedipine coat–core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients / Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T., et al. // Am J Hypertens. – 2004. – Vol. 17. -№ 11. - P.1050-1055.
334. Murego T. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure / Murego T., Nagamoto Y., Nagae A., et al. // Circ J. – 2009. –Vol.73. - № 4. – P.673-680.
335. Myerburg RJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease / Myerburg RJ., Junttila MJ.// Circulation. – 2012. –Vol.125. -№ 8. – P.1043-1052.
336. Nagaya N. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P.865–870.
337. Nagaya N. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure // Nagaya N., Satoh T., Nishikimi T., et al. // Circulation. – 2000. – Vol.101. - P.498-503.
338. Nagueh SF. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Nagueh SF., Appleton CP., Gillebert TC., et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. –Vol. 22. - №2. – P.107-133.
339. Naito Y. Serum concentration of carboxy-terminal telopeptide of collagen type I following treatment in patients with systolic versus diastolic heart failure // Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M., et al. //J. Card. Fail. – 2007. – Vol.13. -№ 6. (Suppl.1). – P.40.

340. Naruse M. Effect of AT1 receptor antagonist and spironolactone on cardiac expression of ET-1 mRNA in SHR-SP / Naruse M., Tanabe A., Hara Y., Takaji S., Imaki T., Takano K. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44. – P.1–3.
341. Nemcsik J. Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease / Nemcsik J., Kiss I., Tislér A. // World J Nephrol. - 2012. – Vol.6. -№ 1. – P. 25-34.
342. Neuberg GW. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure / Neuberg GW., Miller AB., O'Connor CM., et al. // Am. Heart J. – 2002. – Vol.144.- P.31-38.
343. Nichols W.W. McDonald's blood flow in arteries / Nichols W.W., O'Rourke M.F.// 4th ed. – London: Arnold, 1998. – 564 p.
344. Noble MIM. The Interval-Force Relationship of the Heart: Bowditch Revisited / Noble MIM., Seed WA (eds) // Camb. Univ. Press. – 2011. - 388 p.
345. Nolan J. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure. Results of the UK-Heart / Nolan J., Batin PD. Andrews R., et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P.1510-1516.
346. Oikarinen L. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study / Oikarinen L., Nieminen MS., Viitasalo M., et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43.- №5. –P. 1029-1034/
347. Olsen SL. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study / Olsen SL., Gilbert EM., Renlund DG., et al. // J. Am. Col. Cardiol. – 1995. – Vol.25. – P.1225-1231.
348. Omland T. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial / Omland T., Sabatine MS., Jablonski KA., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol.50. – P. 205-214.
349. Ooi H. Arterial stiffness and vascular load in heart failure / Ooi H., Chung W., Biolo A. // Congest Heart Fail. - 2008. –Vol. 14. - №1. – P.31-36.
350. Opasich C. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure /

- Opasich C., Cazzola V., Scelsi L., et al. // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P.2232-2237.
351. Orea-Tejeda A. Effect of ivabradine on endothelial function in diastolic and right heart failure patients / Orea-Tejeda A., Balderas-Muñoz K., Castillo-Martínez L. // Cardiology Research Practice. – 2013. - Art ID 603913. – P. 1-5.
 352. Owan TE Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / Owan TE., Hodge DO., Herges RM., et al. // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 251-259.
 353. Palazzuoli A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin / Palazzuoli A., Masson S., Ronco C., Maisel A. // Heart Fail Rev. – 2014. – Vol. 19. - №2. – P. 267-284.
 354. Panagiotakos D.B. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study / Panagiotakos D.B., Kromhout D., Menotti A. et al. // Arch Intern Med. – 2005. – Vol.165. – P.2142–2147.
 355. Paoletti E. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey / Paoletti E., Specchia C., Di Maio G., et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2004. – Vol.19. - №7. – P.1829-1834.
 356. Pan NH. Coronary calcium score from multislice computed tomography correlates with QT dispersion and left ventricular wall thickness / Pan NH., Yang HY., Hsieh MH., Chen YJ. //Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23. - №3. – P.155-160.
 357. Pathak A. Approach of theautonomic nervouse system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? / Pathak A., Fourecade J., Castel A. // Eur Heart J. – 2000. – Vol.21(Suppl.). – P.331.
 358. Paulus WJ. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / Paulus WJ., Tschöpe C., Sanderson JE., et al. // Eur Heart J. – 2007.-Vol. 28. -№ 20. – P. 2539-2550.

359. Peters S. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the ValPREST trial / Peters S., Gotting B., Trummel M., et al. // *J Invasive Cardiol.* – 2001. – Vol.13. – P.93-97.
360. Peters S. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation- results of the VALVACE trial Intern / Peters S., Trummel M., Mayners W., et al. // *J Cardiol.* – 2005. –Vol. 98. – P.331-335.
361. Pfeffer M.A. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme / Pfeffer M.A., et al. // *Lancet.* – 2003. –Vol. 362. – P. 759–766.
362. Pfeffer M.A. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction / Pfeffer MA., Lamas GA., Vaughan DE., et al. // *N Engl J Med.* – 1988. –Vol. 319. – P. 80-86.
363. Pfeffer M.A. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / Pfeffer MA., McMurray JJ., Velazquez EJ., et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol.349. - №20. – P.1893–1906.
364. Pieske B. Reverse remodeling in heart failure – fact or fiction? / Pieske B. // *Eur Heart J.* - 2004.- Vol.6 (suppl D). – P. 66-78.
365. Pisoni R. Inhibitors of the renin-angiotensin system reduce the rate of GFR decline and end-stage renal disease in patients with severe renal insufficiency / Pisoni R., Faraone R., Ruggenenti P., et al. // *J Nephrol.* – 2002. – Vol.15. -№4. – P.428-430.
366. Pitt B. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol.348. – P.1309–1321.
367. Pitt B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / Pitt B., Zannad F., Remme WJ., et al. // *N Engl J Med.* – 1999. –Vol.341. – P. 709–717.

368. Polidori MC. Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity / Polidori MC., Pratico D., Savino K., et al. // J Card Fail. – 2004. – Vol.10. – P.334-338.
369. Ponikovski P. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure / Ponikovski P., Anker SD., Chua TP. // Eur. Heart J. -1997. – Vol. 18(Suppl.). – P.577.
370. Poole-Wilson PA. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial / Poole-Wilson PA., Swedberg K., Cleland JG., et al. // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.7–13.
371. Prasad A. Abnormal coronary microvascular endothelial function in humans with asymptomatic left ventricular dysfunction / Prasad A., Higano ST., Al Suwaidi J., et al. // Am Heart J. – 2003. –Vol.146. – P. 549 –554.
372. Querejeta R. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / Querejeta R., Lopez B., Gonzalez A., et al. // Circulation. – 2004Vol.110. – P.1263–1268.
373. Rajagopalan S. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone / Rajagopalan S., Kurz S., Münzel T., et al. // J Clin Invest. – 1996. –Vol. 97.- P.1916-1923.
374. Ratcliffe MB. Non-ischemic infarct extension: A new type of infarct enlargement and a potential therapeutic target / Ratcliffe MB // J Am Coll Cardiol. – 2002.- Vol.40. – P.1168–1171.
375. Redfield MM. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / Redfield MM., Rodeheffer RJ., Jacobsen SJ., et al. // J Am Coll Cardiol. - 2002. – Vol.40. – P.976–982.
376. Reinier K. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease / Reinier K., Dervan C., Singh T., et al. // Heart Rhythm. -2011. – Vol.8 - №8. - P. 1177-1182.

377. Riccioni G. Ivabradine: from molecular basis to clinical effectiveness / Riccioni G. // *Adv Ther.* – 2010.- Vol.27. - №3.- P.160-167.
378. Roman MJ. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / Roman MJ., Devereux RB., Kizer JR. // *Hypertension.* – 2007. – Vol.50.- P.197-203.
379. Ronco C. Cardio-renal syndromes report from consensus conference of acute dialysis quality initiative / Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31.- №6. – P. 703-711.
380. Safar ME. Central pulse pressure and mortality in end stage renal failure / Safar ME., Blacher J., Pannier B., et al. // *Hypertension.* – 2002. - Vol. 39.- P. 735-738.
381. Sanders JS. Urinary matrix metalloproteinases reflect renal damage in anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated vasculitis / Sanders JS., Huitema MG., Hanemaaijer R., et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.*- 2007. – Vol.293. – P.1927–1934.
382. Sanders JS. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis / Sanders JS., van Goor H., Hanemaaijer R., et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004.- Vol. 19.- P.1412–1419.
383. Sands SA. The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes // Sands SA., Reid KJ., Windsor SL., Harris WS. // *Lipids.* – 2005.- Vol.40. - №4. – P.343-347.
384. Santoso A. Validity plasma B-type natriuretic peptide (BNP) for diastolic heart failure in Bali / Santoso A., Yolanda M., Donosepoetro M. // *Heart, Lung and Circulation.* – 2008. – Vol.17(Suppl.1). – P.39–40.
385. Sasayma S. Coupling between the heart and arterial system in heart failure /Sasayma S., Asanoi H. // *Am J Med.* – 1991.- Vol. 90(5B). – P. 14-18.
386. Senior R. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction / Senior R., Basu S., Kinsey C., et al. // *Am Heart J.* -1999. –Vol. 137. –P. 646-652.

387. Seshiah PN. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: Upstream mediators / Seshiah PN., Weber DS., Rocic P., et al. // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – P. 406–413.
388. Shahin Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / Shahin Y., Khan JA., Chetter I. // *Atherosclerosis.* – 2012. - Vol.221. - №1. – P.18-33.
390. Shahinfar S. Losartan: lessons learned from the RENAAL study / Shahinfar S., Lyle P.A., Zhang Z., et al. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2006. –Vol. 5. – P. 623–630.
391. Sharma AM. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease / Sharma AM., Hollander A., Koster J. on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group // *Clinical Nephrology/* - 2005. – Vol.63.- №4. – P. 250-257.
392. Sharma AM. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial / Sharma R., Francis DP., Pitt B., et al. // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol.25. – P.1021-1028.
393. Shechter M. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure / Shechter M., Matetzky S., Arad M., et al.// *Eur J Heart Fail.* – 2009. –Vol.11. –P. 588–593.
394. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency / Shlipak M.G. // *Ann Intern Med.* – 2003. –Vol.138. -№ 11. – P.917–924.
395. Shrestha K. Prognostic value of plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic systolic heart failure: importance of diastolic function / Shrestha K., Tang WH., Tong W., et al. // *J. Card. Fail..* – 2007. –Vol.13. -№6 (Suppl. 2). – P.104.

396. Sidlo J. On the use of biochemical markers in diagnostics of sudden cardiac death / Sidlo J., Parrák V., Kvasnicka P., et al. // *Soud Lek.* – 2008. – Vol.53. - №3. – P.31-34.
397. Silverberg DS. The cardio-renal syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations / Silverberg DS., Wexler D., Blum M., Iania A. // *Clin. Nephrol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 93-102.
398. Silverberg DS. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia / Silverberg DS., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. // *Semin Nephrol.* – 2006.- Vol.26. – P.296-306.
399. Silverberg DS. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure / Silverberg DS., Wexler D., Iaina A. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. - № 6. – P.681-686.
400. Silverberg DS. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization / Silverberg DS., Wexler D., Blum M., et al. // *Clinical nephrology.* – 2002. –Vol.58 (Suppl 1). – P.37-45.
401. Smiseth OA. Diastolic heart failure / Smiseth OA., Tendera M.// London: Springer Verlag. - 2008. -349 p.
402. Soeki T. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction / Soeki T., Kishimoto I., Okumura H., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol.45. – P. 608–616.
403. Sonoda M. A one-year study of the antiatherosclerotic effect of the angiotensin-II receptor blocker losartan in hypertensive patients. A comparison with angiotension-converting enzyme inhibitors / Sonoda M., Aoyagi T., Takenaka K., et al. // *Int. Heart J.* – 2008. –Vol. 49. -№1. –P. 95–131.
404. Speranza L. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease / Speranza L., Franceschelli S., Riccioni G. // *Molecules.*- 2012. –Vol. 17. -№ 5.- P. 4924-4935.

405. Srivistava PN. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / Srivistava PN., Thomas MC., Calafiore P., et al. // Clin Sci. – 2006. – Vol.110. – P.109-116.
406. Stanley AG. Mechanical strain-induced human vascular matrix synthesis: the role of angiotensin II / Stanley AG., Patel H., Knight AL. // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.- 2000. – Vol.1. – P. 32-35.
407. Stecker EC. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study / Stecker EC., Vickers C., Waltz J., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol.47.- № 6. – P.1161-1166.
408. Steinborn W. Anemia in chronic heart failure – frequency and prognostic impact / Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. // Clin. Nephrology. – 2003. - Vol. 60 (Suppl. 1). – P.103-107.
409. Stewart S. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) / Stewart S., Ekman I., Ekman T., et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2010. –Vol.3. – P.573–580.
410. Stilli D. Myocardial remodeling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats / Stilli D., Sgifo A., Macchi E., et al. // Amer J Physiol. 2001. - Vol. 280. - P.142-150.
411. Sturrock A. Transforming growth factor-beta1 induces Nox4 NAD(P)H oxidase and reactive oxygen species-dependent proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells / Sturrock A., Cahill B., Norman K., et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol.290. – P. 661–673.
412. Su HM. Effects of heart rate on brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial pressure index in patients without significant organic heart disease / Su HM., Lee KT., Chu CS., et al. // Angiology. – 2007. –Vol. 58. – P. 67-74.
413. Sugiura T. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure / Sugiura T., Takase H., Toriyama T., et al. // J Card Fail. – 2005. – Vol.11. – P. 504-509.

414. Sultana R. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension / Sultana R., Sultana N., Rashid A., et al. // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2010. – Vol.22. - № 4.- P.155-158.
415. Susantitaphong P. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis / Susantitaphong P., Sewaralthahab K., Balk EM., et al. // Am J Hypertens. – 2013. – Vol.26. - № 3. – P. 424-441.
416. Sutton M.J. Left ventricular remodeling after myocardial infarction / Sutton M.J., St. John, Norman S. // Circulation. - 2004. – Vol.101. – P. 2981-2986.
417. Swedberg K. The beat goes on: on the importance of heart rate in chronic heart failure / Swedberg K., Komajda M. // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. - № 9. –P. 1044-1045.
418. Swedberg K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / Swedberg K., Komajda M., Behm M., et a. Lancet. – 2010. – Vol. 376. - № 9744. – P.875-885.
419. Tan RJ. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases / Tan RJ., Liu Y.// Am J Physiol Renal Physiol. – 2012. – Vol. 302. - № 11.- P.1351–1361.
420. Tang WH. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure / Tang WH., Brennan ML., Philip K., et al. // Am J Cardiol. – 2006.- Vol. 98. – P.796-799.
421. Tang WH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / Tang WH., Francis GS., Morrow DA., et al. // Circulation. – 2007. – Vol.116. -№ 5. – P.99-109.
422. Tanindi A. Heart rate variability in patients hospitalized for decompensated diastolic heart failure at admission and after clinical stabilization / Tanindi A., Olgun H., Celik B., Boyaci B. // Future Cardiol. – 2012. – Vol.8. -№3. –P. 473-482.
423. Tardif JC. The If current inhibitor ivabradine significantly increases heart rate variability compared with amlodipine in patients with chronic stable angina /

- Tardif JC., Camm J., Le Heuzey JY. // Abstracts Can Cardiolvasc. Congress. – 2006. P.686.
424. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor / Tardif JC.// Br Med Bull. – 2009. –Vol. 90. – P. 71-84.
 425. Tardif JC. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy / Tardif JC., O'Meara E., Komajda M., et al. on behalf of the SHIFT Investigators // Eur Heart J. – 2011. – vol. 32. -№ 20. – P. 2507-2515.
 426. Tardif JC. Efficacy of If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial / Tardif JC., Ponikowski P., Kahan T. // Eur Heart J. – 2009. – Vol.30. – P. 540-548.
 427. Tartiere J. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure / Tartiere J., Logeart D., Safar M., Cohen-Solal A. // J Hum Hypertens. – 2006. – Vol. 20. -№ 3. – P.213-219.
 428. Tayebjee MH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) / Tayebjee MH., Nadar S., Blann AD., et al.// Am J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. -№ 9. –P. 764–769.
 429. Teichholz LE. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy / Teichholz LE., Kreulen T., Herman MV., Gorlin R. // Am J Cardiol. – 1976. – Vol.37. - P.7-11.
 430. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. – 1999. - Vol.353. – P.9–13.
 431. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group // N Engl J Med. – 1997. – Vol.336. – P.525–533.

432. The EUCLID study group randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normo-albuminuria or microalbuminuria // *Lancet*.- 1997. –Vol. 349.- P.1787-1792.
433. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
434. Tiyyagura SR. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future / Tiyyagura SR., Pinney SP. // *Mt Sinai J Med*. – 2006. – Vol. 73. - № 6. – P.840-851.
435. Tojo A. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl Salt-sensitive rat with heart failure / Tojo A., Onozato ML., Kobayashi N., et al. // *Hypertension*. – 2002. - Vol. 40. – P. 834-839.
436. Tomiyama H. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease / Tomiyama H., Tanaka H., Hashimoto H., et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. –Vol. 212. – P. 345–350.
437. Townsend R. Arterial stiffness, kidney function, and chronic kidney disease progression / Townsend R., Tomiyama H. // *Pulse*. – 2013. – Vol.1. – P.123–130.
438. Tropeano A-I. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / Tropeano A-I., Boutouyrine P., Pannier B., et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. -№1. – P.80-86.
439. Tsai WC. Association of increased arterial stiffness and p wave dispersion with left ventricular diastolic dysfunction / Tsai WC., Lee KT., Kuo HF., et al. // *Int J Med Sci*. – 2013. – Vol. 10. - № 11. – P. 1437-1444.
440. Tsuruda T. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases / Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley BK., et al. *Circ Res*. – 2002. – Vol. 91. – P.1127–1134.
441. Tsutamoto T. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure / Tsutamoto T.,

- Wada A., Maeda K., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P.1228-1233.
442. Tsutamoto T. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure / Tsutamoto T., Wada A., Sakai H., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol.47. –P. 582– 586.
443. Tzemos N. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study / Tzemos., Lim PO., MacDonald TM. Cardiovasc Ther. – 2009. – Vol. 27. -№ 3. – P.151-158.
444. Udelson JE. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction / Udelson JE., Feldman AM., Greenberg B., et al. // Circ Heart Fail. – 2010. –Vol. 3. –P. 347-353.
445. Ulu N. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure / Ulu N., Henning RH., Goris M., et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2009. –Vol. 53. - № 1. - P. 9-17.
446. Umetani K. 24 Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades / Umetani K., Singer D., McCarty R., et al. // JACC. – 1997. – Vol.31. -№ 3. – P.593-601.
447. Ungvari Z. Role of oxidative-nitrosativestress and downstream pathways invarious forms of cardiomyopathy and heart failure / Ungvari Z., Gupte SA., Recchia FA., et al. // Curr Vasc Pharmacol. – 2005. – Vol. 3. – P.221-229.
448. Vaccarino V. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly / Vaccarino V., Holford TR., Krumholz HM. // J Am Coll Cardiol. - 2000. – Vol. 36. -№ 1. – P.130-138.
449. Valeur N. TRACE Study Group. Anaemia is independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction / Valeur N., Nielsen OW., McMurray JJ., et al. // Eur J Heart Fail. - 2006. – Vol. 8. – P.577-584.

450. Vallance P. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure / Vallance P., Leone A., Calver A., et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 572-575.
451. Vallet P. Neuronal expression of the NADPH oxidase NOX4, and its regulation in mouse experimental brain ischemia / Vallet P., Charnay Y., Steger K, et al. *Neuroscience*. – 2005. – Vol.132. – P. 233–238.
452. Verma A. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / Verma A., Meris A., Skali H., et al. // *J Am Coll Cardiol Img*. - 2008. – Vol. 1. – P. 582-591.
453. Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / Viberti G., Wheeldon NM. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 672–678.
454. Vickery S. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy / Vickery S., Price CP., John RI., et al. // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46. -№ 4. – P.610–620.
455. Vilahur G. Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction / Vilahur G., Juan-Babot O., Peña E., et al. // *J Mol Cell Cardiol*.- 2011. – Vol. 50. - № 3. – P.522-533.
456. Voutilainen S. Circadian variation of left ventricular diastolic function in healthy people / Voutilainen S., Kupari M., Hipellainen M., et al. // *Heart*. – 1996. – Vol.75. – P.35-39.
457. Vyssoulis GP. Beneficial effect of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on arterial stiffness: the role of smoking / Vyssoulis GP., Karpanou EA., Kyvelou SM., et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – Vol. 10. - № 3. – P. 201–207.
458. Wachter R. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure / Wachter R., Schmidt-Schweda S., Westermann D., et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P.3027-3036.

459. Wang HB. Effects of heart rate variability and smoothness index on the reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy / Wang HB., Shi Q., Zhang C.// Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2011. –Vol. 91. -№ 12. – P.832-835.
460. Wang HB. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease / Wang MC., Tsai WC., Chen JY., Huang JJ. // Am J Kidney Dis. – 2005. –Vol. 45. – P. 494-501.
461. Wang MT. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study / Wang MT., Su CY., Chan AL., et al. // J Clin Pharmacol. – 2010. – Vol.70. -№ 2. – P.258-267.
462. Weber T. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction / Weber T., Auer J., O'Rourke M., et al. // Heart. 2006. – Vol.92. – P.1616-1622.
463. Weber T. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction / Weber T., O'Rourke M.F, Ammer M., et al. // Am J Hypertens. – 2008. – Vol.21. – P.1194-1202.
464. Weinberg EO. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / Weinberg EO., Shimpo M., Hurwitz S., et al. // Circulation 2003. – Vol. 107. – P.721-726.
465. Wen H. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system / Wen H., Gwathmey JK., Xie LH. // World J Hypertens. – 2012.- Vol. 2. - № 4. - P. 34-44.
466. Westenbrink BD. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well / Westenbrink BD., Visser FW., Voors AA., et al. // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P.166–171.
467. Wickstrom SA. Endostatin signaling and regulation of endothelial cell-matrix interactions / Wickstrom SA., Alitalo K., Keski-Oja J. // Adv Cancer Res. – 2005. –Vol. 94. – P.197–229.

468. Wiklund O. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study / Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J., et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol.33. –P. 572-577.
469. Willenheimer R. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III / Willenheimer R., van Veldhuisen DJ., Silke B., et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.112.- № 16. – P.2426–2435.
470. Williams B. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / Williams B., Lacy PS., Thorn SM., et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. -№ 9. –P.1213-1225.
471. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease / Wolf G. // *Nephrol Dial Transplant*. – 1999. –Vol. 14 (Suppl. 1). – P. 42–44.
472. Wong M. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study / Wong M., Staszewsky L., Latini R., et al. for the Val-HeFT investigators // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 40. - № 5. – P. 970–975.
473. Yamamoto D. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors / Yamamoto D., Takai S. // *Curr Med Chem*. – 2009. – Vol. 16.- № 11. – P.1349–1354.
474. Yamato M. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure / Yamato M., Sasaki T., Honda K., et al. // *Circ J*. – 2003. – Vol. 67. - № 5. – P. 384-390.
475. Yang J. Disruption of tissue-type plasminogen activator gene in mice reduces renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy / Yang J., Shultz RW., Mars WM., et al. // *J Clin Invest*. – 2002. – Vol.110. P. 1525–1538.

476. Yoshida H. Characterization of cardiac myocyte and tissue beta-adrenergic signal transduction in rats with heart failure / Yoshida H., Tanonaka K., Miyamoto Y. // *Cardiovasc.Res.* – 2001. – Vol.50 – P. 34-45.
477. Yoshida H. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure / Yoshida H., Yashiro M., Liang P., et al. // *Kidney Int.* – 1998. –Vol. 53. – P. 880–891.
478. Zabalgoitia M. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients < 65 to ≥65 years of age / Zabalgoitia M., Ruhman SNU., Haley WE., et al. // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol.82. - P. 604-608.
479. Zamboli P. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial / Zamboli P., De Nicola L., Minutolo R., et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. -№ 5. – P.1575-1583.
480. Zannad F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / Zannad ., McMurray JJ., Krum H., et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P.11–21.
481. Zhang ZH. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins / Zhang ZH., Wei SG., Francis J., Felder RB. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 916–927.
482. Zhang Zl. Research advances in B-type natriuretic peptide and its clinical application in the patients with cardiovascular diseases / Zhang Zl., Mao JY. // *CAMS.* – 2012. – Vol. 34. -№ 2. – P.183-189.
483. Zile MR. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? / Zile MR., Gaasch WH., Carroll JD., et al. // *Circulation.* – 2001. –Vol.104. - № 7.- P. 779–82.

484. Zorov DB. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review / Zorov DB., Juhaszova M., Sollott SJ. // *Biochim Biophys Acta*. – 2006. – Vol. 1757. – P.509-517.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Рисунок 2. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Рисунок 3. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 4. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 5. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Рисунок 6. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня гемоглобина крови.

Рисунок 7. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Рисунок 8. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у

больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Рисунок 9. Продолжительность среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Рисунок 10. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина.

Рисунок 11. Динамика среднесуточных интервалов QT, QTc и QTcd по группам на фоне комплексного лечения.

Рисунок 12. Динамика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида на фоне терапии по группам.

Рисунок 13. Схема взаимосвязей ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Таблица 2. Характеристика сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Таблица 3. Характеристика сопутствующей терапии больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Таблица 4. Клинико-anamnestическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 5. Характеристика сопутствующей терапии и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с сохраненной

фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 6. Клинико-анамнестическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 7. Характеристика сопутствующей терапии и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 8. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Таблица 9. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 10. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 11. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 12. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня гемоглобина крови.

Таблица 13. Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Таблица 14. Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Таблица 15. Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Таблица 16. Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Таблица 17. Показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Таблица 18. Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 19. Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 20. Показатели диастолической функции левого желудочка по данным трансмитрального кровотока и спектра легочного венозного потока у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 21. Виды желудочковых нарушений ритма у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 22. Показатели вариабельности ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 23. Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 24. Показатели суточного мониторирования артериального давления в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии.

Таблица 25. Показатели вариабельности артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка.

Таблица 26. Распределение больных хронической сердечной недостаточностью по типам суточных кривых артериального давления в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка.

Таблица 27. Показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

Таблица 28. Клинико-анамнестическая характеристика групп больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до лечения.

Таблица 29. Характеристика сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии.

Таблица 30. Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от сопутствующей терапии на момент включения в исследование.

Таблица 31. Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии по группам обследуемых до лечения.

Таблица 32. Показатели функционального ремоделирования левых отделов сердца по группам обследуемых до лечения.

Таблица 33. Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до лечения.

Таблица 34. Показатели вариабельности ритма сердца и среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd и до лечения.

Таблица 35. Виды желудочковых нарушений ритма сердца по группам до лечения.

Таблица 36. Характеристика показателей сосудистого ремоделирования по группам обследуемых до лечения.

Таблица 37. Характеристика исходных средних показателей суточного мониторингирования артериального давления по группам.

Таблица 38. Характеристика исходных показателей вариабельности артериального давления по данным суточного мониторингирования артериального давления по группам обследуемых.

Таблица 39. Исходное распределение типов суточных кривых АД по группам обследуемых.

Таблица 40. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида по группам до лечения.

Таблица 41. Показатели функционального состояния почек по группам обследуемых до лечения.

Таблица 42. Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от среднесуточных доз антиишемических препаратов в конце исследования.

Таблица 43. Динамика показателей систолической функции левого желудочка на фоне комплексной терапии.

Таблица 44. Динамика показателей структурной перестройки левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения.

Таблица 45. Динамика геометрии левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения.

Таблица 46. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексного лечения.

Таблица 47. Динамика типа диастолической дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексного лечения.

Таблица 48. Динамика показателей суточной вариабельности ритма по группам обследуемых на фоне комплексного лечения.

Таблица 49. Динамика желудочковых нарушений ритма сердца по группам на фоне комплексного лечения.

Таблица 50. Динамика показателей сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии по группам обследуемых.

Таблица 51. Динамика усредненных показателей суточного мониторинга артериального давления по группам на фоне лечения.

Таблица 52. Динамика показателей вариабельности артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления по группам на фоне лечения.

Таблица 53. Динамика типов суточных кривых артериального давления по группам после лечения.

Таблица 54. Динамика показателей функционального состояния почек по группам обследуемых на фоне лечения.