

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК: 616.12-001.64-036.12-02:616.839

ЮСУПОВ АДАМБАЙ МАММАТЖАНОВИЧ

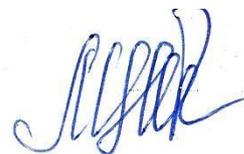
**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ.**

5A510103-Терапия

Диссертация написана для получения  
академической степени магистра

Науч. Руководитель д.м.н.

Мухамедова М.Г.



Ташкент 2019

## АННОТАЦИЯ

Хроническая сердечная недостаточность – патогенетический синдром, обусловленный несоответствием функциональных возможностей сердечнососудистой системы потребностям организма. В теории возникновения и прогрессирования ХСН значимая роль отводится процессам ремоделирования миокарда, а также нарушениям звеньев нейрогуморальной регуляции.

Настоящее исследование, включившее в себя 80 пациентов ХСН ишемического генеза, проведено с целью изучить активность нейрогуморального звена регуляции, провести оценку состояния центральной гемодинамики, физической работоспособности и качества жизни у данной категории больных и определить связи нейрогуморальной регуляции и процессов ремоделирования сердца при ХСН.

Результаты исследования продемонстрировали, в зависимости от ФК ХСН и состояния систолической функции ЛЖ, активацию нейрогуморальных механизмов регуляции (увеличение МНУП и альдостерона в крови), процессы структурно-функционального ремоделирования сердца (увеличение полостей ЛП, ЛЖ, снижение общей сократительной способности ЛЖ, нарушение активного диастолического расслабления ЛЖ, появление вторичной легочной гипертензии и др.), снижение субъективной оценки качества жизни, объективной оценки клинического состояния и физической работоспособности у пациентов.

Выявлена достоверная взаимосвязь между концентрацией МНУП и альдостерона в периферической крови и дилатацией камер сердца, снижением систолической функции желудочков, нарушением качества жизни и физической работоспособности.

## ABSTRACT

Chronic heart failure is a pathogenetic syndrome caused by the mismatch of the functionality of the cardiovascular system to the needs of the body. In theory, the onset and progression of CHF of the significant role of ommodities of myocardial remodeling, and neurohumoral regulation narusheniyami.

This study, which included 80 patients with CHF of ischemic origin, was conducted to study the activity of neurohumoral regulation, to assess the state of Central hemodynamics, physical performance and quality of life in this category of patients and to determine the relationship of neurohumoral regulation and cardiac remodeling processes in CHF.

The results of the study demonstrated, depending on the CHF FC and the state of LV systolic function, activation of neurohumoral mechanisms of regulation (increase in mnup and aldosterone in the blood), the processes of structural and functional cardiac remodeling (increase in LP, LV cavities, decrease in the overall contractility of LV, violation of active LV diastolic relaxation, the appearance of secondary pulmonary hypertension, etc.), decrease in subjective assessment of quality of life, objective assessment of clinical condition and physical performance in patients.

There was a significant relationship between the concentration of mnup and aldosterone in peripheral blood and dilation of the heart chambers, decreased systolic ventricular function, impaired quality of life and physical performance.

## АННОТАЦИЯ

Сурункали юрак етишмовчилиги – юрак –кон томир тизимини одам организимини функционал кобилиятларини божараолмаганлиги сабабида ривожланадиган патогенетик синдромдир. СЮЕ синдромини ривожланишида миокард ремоделированияси ва нейрогуморал бузилишлар сабаб болади. Куйидаги изланув ишида 80 СЮЕ бор беморлар киргазилган ва беморларда нейрогуморал холатини, марказий гемодинамикани бахолаш максатида, беморларни физик ишга лаёкатлигини ва хаёт сифатини аниклаш максатида утказилмоқда.

Изланув натижасида ЧК систолик функциясини СЮЕ ФК билан боғликлиги ва нейрогуморал регуляцияси билан боғликлиги аникланди. (МНУП ва альдостерон микдори конда ошиши), юрак миокарди ремоделированияси (ЧК, ЧБ бушлигини катталашини ва юрак кискаришини пасайиши, актив дивстолик бушашини бузилиши, упка гипертензиясини ошиши), хаёт сифатини субъектив баҳолашини ва объектив холатини бахолаш сусайишини аниклаб берилди.

Конда МНУП ва альдостерон микдорини ва юрак камералари дилатацияси, коринчалар систолик хажми, хаёт сифати ва физик ишга лаёкатлиги бир бири билан ишонарли боғлиглиги аникланди.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Реформирование сферы здравоохранения в Узбекистане.....	11
1.2.Сердечная недостаточность: определение, эпидемиология, классификация, прогноз.....	12
1.3.Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН ишемического генеза .....	19
1.4. Механизмы нейрогуморальной регуляции сердца при ХСН ишемического генеза .....	23
1.4.1. Нейрогуморальный аспект патогенеза ХСН .....	31
1.5. Роль МНУП в патогенезе ХСН .....	32
1.5.1. Клиническое значение МНУП в диагностике ХСН.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Общая характеристика больных, критерии включения/исключения и постановки диагнозов.....	41
2.2. Протокол обследования пациентов.....	43
2.3. Методы исследования.....	44
2.3.1. Нейрогуморальные факторы .....	44
2.3.2. Структурно-функциональное ремоделирование сердца .....	46
2.3.3. Оценка вегетативного статуса больных.....	48
2.3.4. Качество жизни и клинико-функциональный статус больных .....	49
2.4. Статистическая обработка .....	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	53
3.1.Нейрогуморальная регуляция и показатели электролитов в периферической крови у больных ХСН ишемического генеза.....	53
3.2. Структурно-функциональные показатели состояния сердца у больных	

ХСН ишемического генеза.....	56
3.2.1. Структура и систолическая функция левого желудочка.....	56
3.2.2. Эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка.....	59
3.3. Вегетативный статус у пациентов ХСН ишемического генеза, в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ.....	62
3.4. Клиническая оценка выраженности ХСН.....	64
3.4.1. «Жизнь с сердечной недостаточностью» и шкала оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС) .....	64
3.4.2. Тест шестиминутной ходьбы и функциональный класс ХСН.....	65
3.4.3. Взаимосвязи параметров нейрогуморальной регуляции, структурно- функционального ремоделирования сердечнососудистой системы и клинико- функционального статуса больных ХСН ишемического генеза.....	67
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	79-95

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертензия  
АД - артериальное давление  
АДГ- антидиуретический гормон  
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент  
АРА- антагонисты рецепторов к ангиотензину  
АС- альдостерон  
АТ- ангиотензин  
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота  
ВЗРН- время замедления раннего диастолического наполнения  
ВСР – вариабельность сердечного ритма  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДД - диастолическая дисфункция  
дСН- диастолическая сердечная недостаточность  
ДФ - диастолическая функция  
д-ЭхоКГ -доплер-эхокардиография  
ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка  
иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИМ - инфаркт миокарда  
ИММлж - индексированная масса миокарда левого желудочка  
КГ - контрольная группа  
КДО - конечно-диастолический объем  
КДР – конечно-диастолический размер  
ККДД - канадская классификация диастолической дисфункции  
ККС-калликринин-кининовая система  
КСО – конечно-систолический объем  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
М - среднее арифметическое  
МЖП - межжелудочковая перегородка  
ММлж - масса миокарда левого желудочка сердца  
МНУП- мозговой натрийуретический пептид  
НУП - натрийуретический пептид  
ОСН - острая сердечная недостаточность  
ПИКС–постинфарктный кардиосклероз  
ПНП - предсердный натрийуретический пептид

p - критерий достоверности  
PS - пиковая систолическая скорость кровотока в ППА  
РА - пиковая скорость предсердного наполнения  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РЕ - пиковая скорость раннего наполнения  
РЛА - среднее давление в легочной артерии  
САС - симпатoadреналовая система  
СН - сердечная недостаточность  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ТАМх - средняя скорость кровотока в ПА  
ТДД — тип диастолической дисфункции  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенке левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТФН-толерантность к физической нагрузке  
ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой  
УО - ударный объем  
ФВ — фракция выброса  
ФИР - фаза изоволюмической релаксации  
ФК - функциональный класс  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ШОКС - шкала оценки клинического состояния  
ЭКГ - электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
b- АБ – бета адреноблокаторы  
MLHFQ- миннесотский опросник качества жизни у больных ХСН  
LF – низкие частоты  
LF/HF – симпато-вагальный индекс  
rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разницы между соседними нормальными RR-интервалами  
SDANN -среднее значение стандартных отклонений всех пятиминутных интервалов RR в течение суток  
SDNN - стандартное отклонение среднего значения интервалов RR  
S/D - систолодиастолическое соотношение  
pNN50% – процент последовательных интервалов RR (разница более 50 мс)  
Total – общая мощность спектра  
V Ao- скорость на аорте  
V ЛА-скорость в легочной артерии  
VLF – очень низкие частоты

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Наше исследование посвящено одной из актуальных проблем современной кардиологии на сегодняшний день - хронической сердечной недостаточности. По результатам Фремингемского исследования каждые 10 лет заболевание увеличивается в 2 раза и характеризуется резким ухудшением качества жизни больных, 4 кратным повышением внезапной смерти. «Ущерб от данного заболевания связан не только увеличением числа госпитализаций и повышением затрат на лекарственные средства, но еще определяется потерей трудоспособности больных. В связи с этим, разработка национальных программ по профилактике и лечению сердечнососудистых заболеваний и их внедрение в практику во всем мире имеет большое значение».

Обобщенные данные эпидемиологических исследований показывают, что около 2% населения земного шара страдают ХСН, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет, а заболеваемость – составляет 5-10 случаев на 1000 человек ежегодно [58].

Согласно данным Американской ассоциации сердца, ежегодно регистрируются более 550 тыс. новых случаев заболевания, а количество больных с клиническими признаками ХСН в США составляют более 5 млн. человек [58]. ЕОК сообщает, что, по меньшей мере, около 28 млн. жителей «большой Европы» страдают ХСН, а показатель летальности превышает таковой вследствие онкологической патологии [23]. Крупнейшими исследованиями по изучению распространенности ХСН, проведенных в странах бывшего СНГ, являются ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ).

Результаты этих исследований показали, что распространенность ХСН I – IV ФК составила 7 % случаев (7,9 млн. человек). При этом клинически

выраженная ХСН (II – IV ФК) имела место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек). Также отмечено, что среди мужчин в возрасте до 60 лет распространенность ХСН выше, чем среди женщин [16, 21].

В нашей стране по проблеме ХСН ведут научные исследования Р.Д.Курбанов, А.Г.Гадаев, Т.А.Абдуллаев, У.К.Камилова и др. Как показывает анализ исследований, на сегодняшний день недостаточно изучены аспекты нейрогуморальных механизмов развития ХСН, прогнозирования течения и оценка риска развития заболевания, лечения и реабилитации.

**Цель исследования:** Изучить активность нейрогуморального звена регуляции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

**Задачи исследования:**

1. Изучить активность системы НУП и концентрацию альдостерона в крови больных ХСН ишемического генеза в зависимости от систолической функции ЛЖ.

2. Оценить состояние центральной гемодинамики, физической работоспособности и качества жизни у больных ХСН ишемического генеза.

3. Определить наличие и направление корреляционных связей показателей нейрогуморальной регуляции и структурно-функционального ремоделирования сердечнососудистой системы у больных ХСН ишемического генеза.

4. Оценка вегетативного статуса у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ.

**Научная новизна.**

На основании тщательного анализа результатов клинико-инструментального обследования больных ХСН ишемической этиологии подробно изучено состояние центральной гемодинамики, физической

работоспособности и качество жизни пациентов с ХСН, а также уровень концентрации МНУП и альдостерона в зависимости от тяжести сердечной недостаточности. Определено наличие взаимосвязей показателей нейрогуморальной регуляции и структурно-функционального ремоделирования сердечнососудистой системы у больных ХСН ишемического генеза.

### **Практическая значимость исследования**

В результате исследования проработан алгоритм раннего определения неблагоприятных предикторов клинического течения заболевания у больных с учетом показателей нейрогуморальных факторов и показателей дисфункции ЛЖ сердца. Проведена оценка клинического статуса пациентов с разными функциональными классами ХСН.

По данным проведенного исследования продемонстрировано прогностическое значение нейрогуморальных показателей у пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, а также определены взаимосвязи параметров нейрогуморальной регуляции, вегетативного статуса, структурно-функционального ремоделирования сердечнососудистой системы и клиничко-функционального статуса больных различных функциональных классов ХСН ишемического генеза.

### **Опубликованность результатов исследования.**

По теме магистерской диссертации опубликовано 2 тезиса, 1 статья. Результаты исследования доложены на научно-практической конференции молодых учёных ТашПМИ.

### **Структура и объём магистерской диссертации.**

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 92 страницах компьютерного

текста, иллюстрирована таблицами, библиография содержит 148 источников, из них 90 русскоязычной и 58 англоязычной литературы.

# ГЛАВА I

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Реформирование сферы здравоохранения в Узбекистане.

**Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.**

В настоящее время в нашей стране уделяется серьезное внимание созданию самых современных и совершенных условий дальнейшему повышению качества медицинских услуг. Президент нашей страны Шавкат Мирзиёев в каждом своем выступлении еще и еще раз отмечает, что для того, «чтобы наш народ был доволен жизнью, прежде всего, необходимо удовлетворить его потребности в качественных медицинских услугах».

«Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики», - сказал Шавкат Мирзиёев. «В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения».

Последовательно продолжается системная работа по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового и гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг, начало которой осуществлялось под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова. В результате проведенных за годы независимости Узбекистана широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны "О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан" послужил

важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники.

В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах по направлениям: кардиология, хирургия, микрохирургия глаза, урология, терапия и медицинская реабилитация, эндокринология, пульмонология и фтизиатрия, акушерство и гинекология, дерматовенерология, педиатрия и другим. В этих медицинских учреждениях ежегодно проводится около 50 тысяч сложных высокотехнологичных операций, более 600 тысячам пациентов оказывается амбулаторная диагностическая и лечебная помощь. В результате актуальных научных исследований по более чем двадцати направлениям медицины разработано свыше 1000 лечебно-диагностических стандартов.

Так, когда речь идет о здоровье населения, интересах людей, благосостоянии народа, этот вопрос всегда будет оставаться в центре внимания. Начало реализации этих целей было положено в 2017 году, объявленном Президентом нашей страны Шавкатом Мирзиёевым «Годом диалога с народом и интересов человека». (Мирзиёев. Ш.М. 5 января 2017 года.)

## **1.2. Сердечная недостаточность: определение, эпидемиология, классификация, прогноз**

ХСН характеризуется как один из самых тяжелых синдромов, являющийся неминуемым финалом, практически, всех ССЗ. За последние десятилетия в соответствии с ростом знаний в области патофизиологии ХСН было предложено несколько ее определений (Braunwald E, 1977; Denolin H, 1983; Poole-Wilson PA, 1989). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН она определяется как «патофизиологический синдром, при

котором в результате того или иного заболевания сердечнососудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Преимуществом данного определения является то, что ХСН можно также рассматривать как отдельную нозологическую единицу, а не только в качестве синдрома, осложняющего течение различных заболеваний сердечнососудистой системы.

Исходя из приведенного определения, комитет ВНОК и Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) в 2006 году предложили собственную, на наш взгляд, более полную формулировку сердечной недостаточности, согласно которой она представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки и т.д.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое и при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [21].

В данном определении также сделан акцент на то, что ХСН не является результатом только лишь систолической дисфункции, как стереотипно считалось ранее. К тому же отмечено, что нейрогуморальная теория патогенеза ХСН рассматривается в качестве основной.

Касаясь вопросов классификации ХСН, стоит отметить, что она является более унифицированной и подвергалась минимальным пересмотрам по сравнению с другими заболеваниями сердечнососудистой системы. Так, на сегодняшний день достаточно широко используется классификация ХСН согласно функциональным классам, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией сердца еще в 1964 году (табл.1.1). Именно на основании этой классификации отбирались больные в большинстве крупных международных исследований. Данная классификация основывается на описании

выраженности симптомов заболевания. При этом она также удобна для оценки динамики состояния больных на фоне терапии.

Таблица 1.1

Классификация ХСН по NYHA, 1964 г.

<b>Функциональный класс ХСН</b>	<b>Клинические проявления – критерии постановки диагноза</b>
<b>I ФК</b>	Физическая активность (ФА) не ограничена, обычные нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения.
<b>II ФК</b>	Незначительное ограничение ФА, в покое симптомы отсутствуют, но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение
<b>III ФК</b>	Выраженное ограничение ФА, в покое симптомы отсутствуют, но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение.
<b>IV ФК</b>	Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта, симптомы в покое, попытка какой-либо ФА усиливают ощущения дискомфорта.

На постсоветском пространстве терапевты и кардиологи с успехом пользуются еще более «старой» классификацией, предложенной В.Х.Стражеско и Н.Д.Василенко в 1935 году (табл.1.2). Особенностью данной классификации является оценка состояния, основанная на тяжести гемодинамических нарушений. А выделение стадий подчеркивает непрерывное прогрессирование заболевания с течением времени.

Таблица 1.2

Классификация ХСН по В.Х. Стражеско и Н.Д. Василенко (1935 г.)

<b>Стадии недостаточности кровообращения</b>	
<b>I стадия</b>	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН.
<b>II А стадия</b>	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения мало выражены.
<b>II Б стадия</b>	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения
<b>III стадия</b>	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, мозга и т.д.).

Эксперты ЕОК в очередных Рекомендациях по диагностике лечению ХСН от 2008г. предложили классификацию, которая бы характеризовала выраженность симптомов по известной классификации NYHA и стадию заболевания (табл.1.3). Однако одним из ограничений данной классификации является тот факт, что для оценки стадии ХСН необходимо документировать степень органического поражения сердца, в том числе инструментально, что не вполне осуществимо в некоторых звеньях медицинской помощи.

Таблица 1.3

Классификация ХСН по рекомендациям ЕОК (2008г)

<b>Стадии СН согласно АСС/АНА</b>	<b>ФК СН по NYHA</b>

Степень СН в зависимости от выраженности органического поражения сердечной мышцы		Тяжесть СН в зависимости от симптоматики и физической активности	
<b>A</b>	Высокий риск развития СН. Нет документированных и функциональных отклонений; признаков и симптомов СН	<b>I</b>	Физическая активность (ФА) не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения
<b>B</b>	Развившаяся органическая патология ССС с высоким риском развития СН, но без развития её симптоматики	<b>II</b>	Незначительное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение
<b>C</b>	Клинически выраженная СН с предшествующей органической патологией ССС	<b>III</b>	Выраженное ограничение ФА. В покое симптомы <i>отсутствуют</i> . Но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение
<b>D</b>	Прогрессирование патологии ССС и симптоматики СН, несмотря на полноценные терапевтические мероприятия	<b>IV</b>	Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта. Симптомы в покое. Попытка какой-либо ФА усиливает ощущение дискомфорта

На сегодняшний день в нашей стране рекомендуется пользоваться классификацией, предложенной ОССН и утвержденной Российским съездом кардиологов в 2003 году, которая предусматривает объединение классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско-Василенко) и

ФК (по NYHA) (табл.1.4). Выставление в диагнозе не только стадии, но и ФК позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадийность болезни (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки). С другой стороны, как было сказано выше, данная классификация позволяет оценивать состояние пациента в динамике — например, на фоне терапии.

Таблица 1.4

Классификация ХСН по рекомендациям ОССН/ВНОК (2003 г.)

Стадии ХСН		Функциональные классы ХСН	
<b>I</b>	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН.	<b>I</b>	Физическая активность (ФА) не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки и сердцебиения
<b>II А</b>	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выражены умеренно.	<b>II</b>	Незначительное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но обычные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение
<b>II Б</b>	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения.	<b>III</b>	Выраженное ограничение ФА. В покое симптомы отсутствуют. Но даже минимальные физические нагрузки вызывают усталость, одышку или сердцебиение
<b>III</b>	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения	<b>IV</b>	Невозможность выполнения каких-либо движений без развития дискомфорта. Симптомы в покое.

гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, мозга и т. д.)	Попытка какой-либо ФА усиливают ощущения дискомфорта.
---	---

Несмотря на впечатляющие достижения современной кардиологии и фармакологии, прогноз больных, страдающих ХСН, при сохраняющихся высоких показателях смертности остается достаточно неблагоприятным. Так, годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов - 10,3). При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), т.е. за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН [11]. В Европе ХСН является прямой или косвенной причиной до 70% всех госпитализаций больных старше 70 лет. При этом ежегодно госпитализируется 20-30% больных с ХСН. Из них примерно 1/3 нуждается в повторной госпитализации в течение 6-12 мес. [57].

Согласно результатам крупного 23-летнего популяционного исследования, частота госпитализаций по причине ХСН составляла 12,5%, а смертность после ее установления возрастала в 8 раз [36]. Согласно данным статистического комитета ААС, в 2006 году зарегистрировано 282.754 случаев смерти по причине ХСН. При этом частота 1-летней смертности достигала 20%, а 5-летней – 54% и 40%, соответственно среди мужчин и женщин [24]. Однако рассматривать показатель смертности больных ХСН в плоскости цифр, полученных в популяционных исследованиях, не совсем правильно. Уже давно доказано, что прогноз больных ХСН зависит от ряда факторов или предикторов, в связи с чем и разнятся результаты различных исследований. К числу таковых относятся пол больных, этиология ХСН,

коморбидный фон, состояние системной и внутрисердечной гемодинамик, приверженность к терапии и даже влияние сезонности климата [42].

### **1.3. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН ишемического генеза**

В настоящее время значительно расширяется само представление о ХСН ишемического генеза. В теории ее возникновения и прогрессирования появились такие понятия как ремоделирование левого желудочка, гибернированный (hibernation) и, так называемый, «оглушенный» (stunning) миокард, процессы ишемического прекондиционирования (preconditioning) миокарда.

Ремоделирование – это структурно-геометрические изменения сердца, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функций [50]. Современной кардиологией феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик ЛЖ, проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции. По характеру воздействия на миокард различают адаптивное и дезадаптивное ремоделирование. Под адаптивным ремоделированием понимают поддержание нормального сердечного выброса, т.е. дилатацию полости ЛЖ и растяжение жизнеспособного миокарда по закону Франка–Старлинга, также, как и увеличение хроно- и инотропных эффектов за счет стимуляции адренергических рецепторов, направленное на поддержание насосной функции в условиях уменьшения массы сокращающегося миокарда [18]. Функции поврежденных отделов вынуждены на себя брать неповрежденные участки миокарда, в результате адаптации к создавшимся условиям развивается компенсаторная гипертрофия [7]. При адаптивном ремоделировании ЛЖ отмечаются небольшие изменения линейных и

объемных показателей ЛЖ, наличие компенсаторной гиперкинезии интактного миокарда [50].

Гибель большой части миокарда может привести к образованию порочного круга – дилатация, направленная на поддержание насосной функции, будет порождать дальнейшую дилатацию [23].

При дезадаптивном ремоделировании, в свою очередь, отсутствует компенсаторная гиперкинезия интактного миокарда, значимо увеличиваются конечно-диастолический объем ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ и снижается ФВ ЛЖ, происходит истончение стенок ЛЖ, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. Известно, что величина ФВ ЛЖ обладает прогностической значимостью при СН. Выживаемость больных с ХСН находится в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ [23, 24]. Тем не менее, в последние годы увеличивается количество пациентов с ХСН с сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ, что подтверждается данными и отечественных, и зарубежных ученых [27]. Очевидно, что ремоделирование ЛЖ предшествует клинической манифестации ХСН и сопровождает ее.

**Гетерометрическая** компенсация обеспечивается тремя механизмами:

1) механизм Франка-Старлинга. Повышение кровенаполнения полостей камер сердца ведет к увеличению растяжения мышечных волокон, что вызывает и более сильное сокращение сердца во время систолы. Это обусловлено свойством клеток миокарда в определенных пределах повышать силу сокращения в связи с увеличением притока крови. При допустимых перегрузках линейные размеры сердца увеличиваются на 15 – 20 %. Механизм – появление резервных актин-миозиновых мостиков и повышение энергетики сокращения;

2) тоногенная дилатация полостей сердца. Расширение полостей сердца, сопровождаемое увеличением ударного объема, носит название тоногенной дилатации. При этом растягиваются эластические волокна

мышечных и стромальных элементов миокарда и при последующем изгнании крови из желудочков, происходит увеличение силы выброса за счет эластической тяги миокарда;

3) сокращение плеча доставки энергии к кардиомиоцитам (феномен Фролова). Этот механизм предполагает уменьшение расстояния от митохондрий до сократительных элементов вследствие растяжения мышцы. При этом уменьшается плечо доставки энергии к кардиомиоцитам, т.е. повышение энергетики сокращения.

Выделяют острую и хроническую СН; право -, левожелудочковую и бивентрикулярную. С учетом патогенетической миокардиальной модели дифференциацию ХСН необходимо проводить с учетом ведущих механизмов ее развития – СН с преобладающим нарушением систолической или диастолической функции. Для чаще встречающейся хронической СН характерны периодически возникающие эпизоды декомпенсации. Ухудшение наполнения левого желудочка (ЛЖ) потенцирует нарушение его систолической функции. Но существует ряд факторов, которые, изменяя в самом начале условия выброса крови, воздействует преимущественно на диастолическую функцию сердца [78].

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является своевременное определение у больных ХСН на фоне ИБС риска развития угрожающих жизни аритмий и наступления кардиальной смерти [18]. Данные клинических и морфологических исследований доказывают тесную взаимосвязь развития кардиальной смерти с наличием фатальных нарушений ритма, дисфункцией ВНС, нейрогуморальными механизмами, и сниженной ФВ левого желудочка у больных ИБС [24]. Определяющим условием для возникновения фатальных аритмий признается наличие структурной патологии сердца, которое под действием различных функциональных факторов становится электрически нестабильным [74]. Кроме того, существуют данные, согласно которым нестабильность электрофизиологических процессов в миокарде у пациентов, страдающих

ИБС, в первую очередь связана с нарушением регуляции вегетативного и электролитного баланса [4, 27].

#### **1.4. Механизмы нейрогуморальной регуляции сердца при ХСН ишемического генеза**

Сердце иннервируется вегетативной нервной системой (ВНС), состоящей из симпатических и парасимпатических нервов. Симпатические нервы, стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы синусового узла, увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Раздражение блуждающего нерва, в свою очередь, стимулирует М-холинорецепторы синусового узла, вследствие чего развивается брадикардия. Синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся в основном под влиянием блуждающего нерва и, в меньшей степени, симпатического, в то время как желудочки контролируются преимущественно симпатическим нервом [87]. Деятельность ВНС контролируется центральной нервной системой и рядом гуморальных влияний. В продолговатом мозге расположен сердечнососудистый центр, который объединяет парасимпатический, симпатический и сосудодвигательный центры. Регуляция этих центров осуществляется подкорковыми узлами и корой головного мозга. На ритмическую деятельность сердца влияют импульсы, исходящие из сердечно-аортального, синокаротидного и других сплетений. Также на сердечно-сосудистый центр действуют гуморальные нарушения, изменения в крови (парциального давления углекислого газа и кислорода, кислотно-основного состояния), хеморецепторный рефлекс [18].

Нарушение перфузии органов и тканей, а также дисфункция эндотелия приводят к активизации важнейших нейрогуморальных систем организма. Одной из первых в процессе компенсации при нарушении гемодинамики включается симпатикоадреналовая система. Это реализуется в основном в увеличении секреции катехоламинов и направлено на поддержание АД. Последнее при сниженном ударном выбросе достигается путем перевода функционирования сердца в более интенсивный режим работы, а также

проявляется в констрикции артериол, что еще больше усугубляет нарушения перфузии тканей. Чрезмерная стимуляция катехоламинами миокарда через истощение запасов креатинфосфата и АТФ ведет к дальнейшему нарушению сокращения и расслабления миокарда. В настоящее время показано, что базальный уровень норадреналина в крови у больных сердечной недостаточностью коррелирует с показателем смертности.

Литературные данные о роли вегетативной регуляции в аритмогенезе неоднозначны. В последнее время активно обсуждается положение о том, что повышение активности симпатического звена ВНС при ишемии миокарда приводит к возникновению нарушений ритма, тогда как активация парасимпатического звена обладает протективным эффектом [43]. Однако, при гистологическом исследовании миокарда у пациентов, погибших внезапно, было выявлено нарушение автономной регуляции, обширные очаги истощения катехоламинов в адренергических сплетениях миокарда и изменения вегетативных нервных ганглиев. Показано, что ишемические изменения в области нижней стенки левого желудочка вызывают активацию парасимпатического отдела ВНС, а в передней стенке приводят к повышению тонуса симпатических афферентных нервов [8].

Известно, что у больных ИБС, отмечается выраженное ремоделирование миокарда, происходит перестройка вегетативной нервной системы сердца. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симптоадреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела ВНС, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда, что обуславливает увеличение электрической нестабильности, склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма [6, 11, 15, 25], тем самым повышается риск кардиальной смерти.

Нервные и гуморальные регуляторные воздействия на сердце в существенной мере влияют на процессы, происходящие в клетках миокарда.

В норме они обеспечивают реализацию адаптивных реакций, экстренные и долговременные изменения функции сердца в соответствии с потребностями организма. При сердечной недостаточности наибольшую роль в формировании адаптивных и патогенных реакций играют механизмы нервных (симпатических и парасимпатических) влияний на сердце. Развитие сердечной недостаточности характеризуется уменьшением концентрации нейромедиатора симпатической нервной системы (норадреналина) в ткани сердца. Это обусловлено главным образом двумя факторами: во-первых, снижением синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме в них образуется около 80 % медиатора, содержащегося в миокарде), во-вторых, нарушением захвата норадреналина нервными окончаниями из синаптической щели.

Содержание в миокарде нейромедиатора парасимпатической нервной системы – ацетилхолина, а также холинореактивные свойства сердца на различных этапах развития сердечной недостаточности либо существенно не отличаются от нормы, либо несколько повышены.

Одним из главных следствий снижения эффективности симпатических влияний на миокард при сердечной недостаточности является уменьшение степени управляемости и надежности регуляции сердца. Это проявляется, прежде всего, снижением темпа и величины мобилизации его сократительной функции при различных адаптивных реакциях организма, особенно в чрезвычайных условиях. Указанные выше нарушения процессов энергетического обеспечения клеток миокарда, повреждение их мембранного аппарата и ферментных систем, дисбаланс ионов и жидкости, расстройство нейроэффektorной регуляции функции сердца обуславливают в конечном итоге значительное снижение силы и скорости его сокращения, а также расслабления.

В настоящее время взгляды на патогенез СН несколько изменились. Наряду с гемодинамическими нарушениями важная роль отводится нейрогуморальной регуляции. В организме имеет место динамичное

равновесие различных нейрогуморальных систем. Одни вызывают задержку жидкости, вазоконстрикцию, потенцируют процессы пролиферации коллагена (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатико-адреналовая система (САС), вазопрессин и эндотелин). А такие как оксид азота (NO) натрийуретические пептиды (НП), калликринин-кининовая система (ККС) и простаглицлин обладают вазодилатирующим и диуретическим эффектом. У больных сердечной недостаточностью преобладает вазоконстрикция.

Способность гладкомышечных клеток сосудов утилизировать NO, полученный экзогенно, называется эндотелийнезависимой вазодилатацией (Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Lubos E. et al., 2009). Для нормально функционирующего эндотелия характерно сбалансированное образование сосудосуживающих (эндотелин-1, тромбоксан A2, простаглицлин H2) и сосудорасширяющих (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа и др.) субстанций (Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Головченко Ю.И., Трещинская М.А., 2008; Ельский В.Н. и соавт. 2008).

Снижение сердечного выброса (СВ) и системного артериального давления (САД) при ХСН объясняет прогрессирующее уменьшение мозгового кровотока с закономерной последующей активацией вазомоторного центра, отвечающего за нейрогуморальную регуляцию, и почечного (при тяжелой ХСН он составляет лишь 30% от нормы), с развитием ишемии и стимуляцией юктагломерулярного аппарата (ЮГА) почек. Клетки ЮГА, как и клетки других органов-мишеней (сердце, мозг, матка, слюнные железы) участвуют в высвобождении ренина, участвующего в образовании ангиотензина I и ангиотензина II (АТ) [118]. Выработка ренина происходит, во-первых, при стимуляции b-адренорецепторов в клетках ЮГА через нервную систему почек или посредством циркулирующих в крови катехоламинов. Степень растяжения клубочковых артерий – другой путь регуляции ренина. И нельзя не отметить влияние

концентрации ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ), хлора ( $\text{Cl}^-$ ), кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ) и гуморальных факторов (натрийуретический фактор и соматостатин блокируют, а глюкагон и паратиреоидный гормон стимулируют выработку ренина) [68, 118, 123].

В РААС мощным вазоконстрикторным действием обладает ангиотензин II (АТII), осуществляющий свое влияние посредством взаимодействия с несколькими типами рецепторов (наиболее изучены рецепторы первого (АТ1) и второго (АТ2) типа). Стимуляция АТ1-рецепторов приводит к появлению общеизвестных эффектов РААС: вазоконстрикции, задержке  $\text{Na}^+$  и воды, ремоделированию сердца и сосудов.

В настоящее время участие альдостерона в процессах гипертрофии и последующего фиброза миокарда, сосудистой стенки объясняется его «геномными эффектами», то есть способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена типов III и IV, а также накопление других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Альдостерон также индуцирует нарушения эндотелийзависимой вазодилатации за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и снижения сродства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO [103]. Альдостерон также увеличивает захват катехоламинов клетками-мишенями (например, кардиомиоцитами) и одновременно угнетает функцию парасимпатической нервной системы, в частности, ее участие в реализации барорефлекса [31, 147].

Из-за снижения ударного объема, сердечного выброса, гипотонии при активации барорецепторов в предсердиях, дуги аорты и каротидного синуса запускается симпатoadреналовая система (САС). Под ее воздействием усиливается сократимость миокарда, интенсифицируется работа сердца [17, 133, 142].

Увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах под влиянием АС, что повышает осмолярность плазмы, превалирование активности САС и РААС, стимуляция барорецепторов сердца и сосудов обуславливает

усиление выработки антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина). Под воздействием вазопрессина в собирательных трубочках клубочков реабсорбируется осмотически свободная вода. Гиперпродукция АДГ через регуляцию скорости клубочковой фильтрации приводит к задержке жидкости в сосудистом русле и увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК), усиливая преднагрузку на сердце, а также СВ. Но при этом имеет место артериальная и венозная вазоконстрикция [133]. Это же касается и венечных сосудов, что уменьшает насыщение миокарда кислородом и снижает интенсивность метаболических процессов в сердечной мышце [133].

Повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) под влиянием АДГ усиливается потенцированным им же вазоконстрикторным эффектом АТ II в сочетании со стимуляцией САС. Описанные проявления этих так называемых «стрессорных» нейрогуморальных систем носят взаимозависимый характер.

Изначально носящие адаптационно-компенсаторный характер проявления активации САС, РААС, АДГ со временем трансформируются в хроническую гиперактивацию, которая сопровождается развитием и усугублением систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, влекущее за собой снижение СВ, прогрессирование ХСН с вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Клиническими патологическими последствиями становятся: дисфункция и гибель кардиомиоцитов (некроз, апоптоз); ухудшение гемодинамики; провокация ишемии на фоне гипертрофии миокарда, увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикции; аритмогенез за счет гипоксии и гипертрофии миокарда и прогрессирующего ухудшения гемодинамики [129]. Водно-электролитный баланс довольно жестко регулируется активностью различных звеньев РААС. Эта система включает несколько гормонов и множество эффекторных систем.

Противоположными РААС эффектами обладает калликринин-кининовая система (ККС), в частности брадикинин. Увеличивая продукцию

NO и усиливая высвобождение простоциклина, вызывает вазодилатацию в сочетании с антитромбоцитарным эффектом. Способствуя уменьшению зоны некроза и регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ, опосредованно брадикинин проявляет антиаритмическую активность.

В эндотелиальных клетках образуется идентичный NO эндотелиальный релаксирующий фактор. Действие его носит локальный характер из-за короткого (<5 сек) периода полураспада. В гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов под действием NO, через стимуляцию растворимой гуаниловой циклазы, вырабатывается циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ), вызывающий расширение сосудов [34, 93, 118]. Также отмечается торможение адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и пролиферации ГМК сосудов посредством NO, угнетается чрезмерное образование эндотелия. Являясь так называемым физиологическим антагонистом АТ II, NO улучшает натрийурез, увеличивает экскрецию ренина [34, 93].

#### **1.4.1. Нейрогуморальный аспект патогенеза ХСН**

В настоящее время взгляды на хроническую сердечную недостаточность углубились, что позволяет расценивать ее как многокомпонентный метаболический и гормональный дефицитный синдром [127], сопровождающийся анаболическим/катаболическим дисбалансом [95]. Одним из звеньев патогенеза ХСН выделяют оксидативный стресс (ОС), при котором отмечается выраженная диспропорция между уровнем свободных радикалов и антиоксидантными механизмами; выявляется значительное накопление в клетках и тканях таких метаболитов как фрагменты окисленных нуклеотидов в сочетании с модифицированными липидами и белками [37, 51, 53, 121].

Окислительно-восстановительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов при гипоксии миокарда нарушаются. Из-за накопления промежуточных продуктов цикла Кребса, недоокисленных жирных кислот происходит образование свободных радикалов, которые угнетают систему антиоксидантной защиты. Снижение содержания кислорода в клетке

парадоксально ведет к повышению концентрации кислородных радикалов. Реперфузия миокарда после транзиторной ишемии сопровождается выраженной активацией свободнорадикальных процессов. Свободные радикалы повреждающе действуют на кардиомиоциты, их липидный слой, что через последующее патологическое ремоделирование миокарда, приводит к ухудшению его сократительной функции.

Помимо этого, свободные радикалы провоцируют гиперкоагуляцию и усугубляют эндотелиальную дисфункцию (деградация оксида азота), что в конечном итоге снижает вазодилатирующую эффективность медикаментозной терапии.

Существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе ХСН, и один из них – провоспалительные цитокины (ФНО-б, ИЛ-1, ИЛ-6). В настоящее время выделяют два основных их класса, принимающих участие в развитии сердечной недостаточности: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся ФНО-б, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. По своей активности цитокины превосходят такие биологически активные вещества, как гистамин, серотонин, гепарин. В отличие от гормонов они воздействуют на клетки, расположенные рядом (паракринный эффект), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный эффект). Лишь некоторые из них (ФНО-б, ИЛ-1) оказывают сочетанный эффект [20].

Значимыми для прогрессирования ХСН являются так называемые “долговременные” эффекты провоспалительных цитокинов. Проявления их связаны с постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов, ведущих к ремоделированию сердца. Гиперактивация тканевых нейrogормонов, цитокин-индуцированное усиление апоптоза кардиомиоцитов потенцируют развитие и прогрессирование систолической

и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), возникновение и прогрессирование ХСН и ухудшение прогноза этих больных.

## **ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1.**

Таким образом, эпидемиологические, клинические и морфологические данные убедительно доказывают, что регуляция ВНС является одним из наиболее важных механизмов, стабилизирующих электрическую активность сердца. А повреждения внутрисердечных нервных волокон и ганглиев у больных ИБС, могут лежать в основе серьезных нарушений ритма сердца.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **2.1 Общая характеристика больных, критерии включения/исключения и постановки диагнозов.**

В настоящее исследование были включены 80 пациентов (59 мужчин и 21 женщина), в возрасте 40-60 лет (средний возраст  $53,3 \pm 4,9$  лет), наблюдаемых по поводу ХСН ишемического генеза в кардиологическом отделении клиники РСНПМЦТиМР состоящих на учете в консультативной поликлинике. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев с сопоставимыми антропометрическими характеристиками и без признаков поражения сердечнососудистой системы, в том числе вегетативного характера (табл.2.1).

Подразделение на группы было произведено в зависимости от выраженности ХСН согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA) и по результатам проведенного теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). В процессе обследования у 23 больных (28,75%) был диагностирован III функциональный класс (ФК), у 57 (71,25%) - II ФКХСН по NYHA.

Критериями включения больных в исследование служили: характерная клиническая картина ХСН, а также анамнестические и клинические признаки ишемической природы заболевания (перенесенный ОИМ в анамнезе от 6 месяцев до 3 лет, клиническая картина стенокардии напряжения, патологический зубец Q ЭКГ, нарушения региональной сократимости и истончение стенки ЛЖ, выявляемые при ЭхоКГ). В исследование не были включены лица с острыми воспалительными процессами, после хирургических вмешательств и острых нарушений мозгового кровообращения, с сахарным диабетом, заболеваниями печени, хроническими обструктивными заболеваниями легких, с терминальной стадией любой органной недостаточности. Также не включались пациенты, у

которых ХСН носила неишемический характер (клапанные и врожденные пороки сердца, в том числе и гемодинамически значимые дегенеративные поражения аортального и митрального клапанов, идиопатическая, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, инфекционные, радиационные и токсические миокардиты, инфильтративные поражения миокарда).

Клинический статус больных оценивался по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), по системе ШОКС (Шкала оценки клинического состояния). Модифицированная В.Ю. Мареевым шкала основана на балльной оценке основных клинических проявлений ХСН.

Всем больным проводилась электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ с оценкой процессов ремоделирования сердца, комплекс клинических, функциональных и биохимических обследований, включающим исследование концентрации N-концевого фрагмента пептида предшественника МНУП количественным иммунологическим экспресс методом в гепаринизированной крови, определение в периферической крови концентрации электролитов (магний, калий, натрий).

По результатам ЭхоКГ больные, включенные в исследование, были распределены на группы со сниженной и нормальной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ <50% и ФВ ЛЖ ≥50%, соответственно). В группу с ФВ ЛЖ <50% вошли 24 человека, а с ФВ ЛЖ ≥ 50% - 56 человек.

Таблица 2.1

Клиническая характеристика больных, включенных  
в исследование

Показатель	ХСН (n=80)
Возраст, лет	53,3 ± 4,9
Мужчин*	59 (73,75%)

НУНА II*	57 (71,25%)
ПИКС*	58(73%)
АГ I/II/III*	3/48/29 (4/60/36%)
СД II*	32(40%)
ОНМК/ТИА/Лериша/Такаясу/СХАИ*	23 (29%)
Бисопролол *	42(53%)
Бисопролол, мг/сут	3,58±0,25
Карведилол *	38(47%)
Карведилол, мг/сут	17,86± 1,32
Рамиприл *	44 (55%)
Рамиприл, мг/сут	12,97± 2,08
Валсартан *	36 (45%)
Валсартан, мг/сут	98,97±17,97

Примечание: \* - указано количество больных (в скобках - % от общего количества в группе)

## **2.2.Протокол обследования пациентов**

Всем больным, включенным в исследование, проводились:

1. Анамнез и сбор жалоб, клинический осмотр больных с оценкой общего клинического состояния с использованием шкалы ШОКС.

Динамика клинико-функционального состояния оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), использованной в Российском многоцентровом исследовании «ФАСОН» в модификации Мареева В.Ю.

2. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях.
3. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца для определения функционального состояния миокарда.
4. Определение концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (МНУП), альдостерона и электролитов (натрий, калий, магний) в периферической венозной крови.
5. Определение толерантности к физической нагрузке (ТФН) проводилось в процессе теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) по методике Guyatt. Качество жизни оценивалось с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью».
6. Оценка вегетативного статуса проводилась на основании анализа variability ритма в процессе суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Сравнительная оценка исследуемых параметров проводилась между группами пациентов с разной степенью выраженности ХСН, а также между группами с нормальной и сниженной сократительной функцией ЛЖ.

### **2.3. Методы исследования**

#### **2.3.1. Нейрогуморальные факторы**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА.** Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНУП) оценивалась по концентрации N-концевого фрагмента пептида-предшественника МНУП количественным иммунологическим методом в гепаринизованной венозной крови. Использовался аппарат Cobas h 232 с соответствующими тест-полосками (Roche Diagnostic, измеряемый диапазон 60-3000пг/мл). Тест полоски содержат одно моноклональное и одно поликлональное антитело к эпитопам

N-конца белка-предшественника МНУП, помеченные золотом. Антитела формируют сэндвич-комплекс с N-концом предшественника МНУП. В последующем после удаления эритроцитов плазма проходит через детекторную зону, на которой меченные золотом антитела отображаются в виде красной линии. Интенсивность сигнала коррелирует с концентрацией N-конца предшественника МНУП и определяется оптической системой Cobas h 232 и переводится в количественное значение, отображаемое на дисплее прибора. Контроль осуществляется обнаружением контрольной линии, на которой оседают не связанные с белком меченные золотом антитела [138].

Забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся при включении больного в исследование. Кровь набиралась в пробирки с антикоагулянтом (гепарин). В течение 15 минут проводился тест.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА.** Определяли в сыворотке крови иммуноферментным набором для количественного определения альдостерона Diagnostics Biochem Canada Ins.

Метод определения: твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Данный метод основан на иммуноферментном анализе с использованием конкурентного связывания. Немеченый антиген (альдостерон присутствующий в образцах, контролях и стандартах) и меченный ферментом антиген (конъюгат) во время инкубации конкурирует за ограниченное количество сайтов связывания антител, иммобилизованных в лунках микропланшета. Затем, после промывки, добавляется ферментный субстрат. Энзиматическая реакция останавливается добавлением стоп-раствора. Абсорбция измеряется с помощью микропланшетного анализатора. Интенсивность окрашивания, сформировавшегося в ходе энзиматической реакции, обратно пропорционально концентрации альдостерона в образце. Для построения калибровочной кривой используется набор стандартов. Концентрация альдостерона в исследуемых образцах может быть рассчитана непосредственно из калибровочной кривой.

Для оценки безопасности дальнейшего назначения диуретиков на длительный приём исследовалась концентрация электролитов в периферической венозной крови.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ КРОВИ. КАЛИЙ.** Определяли фотометрическим турбидиметрическим тестом на аппарате HUMAN. Метод основан на том, что ионы калия в свободной от белка щелочной среде реагируют с тетрафенилбором (ТФБ) натрия и формируют взвешенную суспензию тетрафенилборона калия. Мутность смеси пропорциональна концентрации калия и считывается фотометрически.

**НАТРИЙ.** Фотометрическое определение натрия в сыворотке Магний-уриилацетатным методом, цветной тест на аппарате HUMAN. Метод основан на том, что натрий осаждается магний-уриилацетатом; оставшиеся в суспензии ионы уриила формируют с тиогликолевой кислотой комплекс желто-коричневого цвета. Разница между холостым бланком по реагенту (без осаждения натрия) и анализом пропорциональна концентрации натрия.

**МАГНИЙ.** Фотометрический колориметрический тест для определения Магния с Анти-Липидным Фактором (АЛФ) на аппарате HUMAN. Метод основан на том, что ионы магния формируют в щелочной среде с ксилидовым синим окрашенный комплекс. Увеличение оптической плотности пропорционально концентрации магния в пробе. Гликольэтердиамин-N, N, N', N'-тетрауксусная кислота (ГЭДТА) используется как маскирующий агент для ионов кальция.

### **2.3.2. Структурно-функциональное ремоделирование сердца**

**Электрокардиография.** Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате BIOSET-600 по 12 стандартным отведениям в положении больного лежа со скоростью лентопротяжного механизма 50 мм/сек. Измерялась продолжительность зубца P, интервалов P-Q, QRS, Q-T и RR. Исследование включало определение ритма, частоты сердечных

сокращений (ЧСС), анализ смещения сегмента ST (депрессия или элевация, в мм), изменения зубца T.

**Ультразвуковое исследование сердца** проводили на ультразвуковом аппарате «Sonoline VerSOpro» (США), имеющего секторные датчики с частотой 2,5 и 3,75 МГц, в одно- и двухмерном режимах, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества.

В М-режиме определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, измерение диаметра аорты, размер полости левого предсердия (ЛП). Все измерения проводились не менее чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усреднялись. Конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ определялись с использованием модифицированного метода Симпсона. Контур эндокарда ЛЖ трассировался в апикальной позиции, 2-х и 4-х камерной проекции.

Вычислялись следующие параметры:

1. Ударный объем (УО) ЛЖ:  $УО = КДО - КСО$ , мл.
2. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ:  $ФВ = УО / КДО \times 100\%$

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по данным доплер - ЭхоКГ. При определении диастолической функции ЛЖ (ДД ЛЖ) использовалась Канадская классификация степени тяжести ДД ЛЖ (табл.2.2).

Таблица 2.2

Канадская классификация степени тяжести ДД ЛЖ по С. Farias и соавт. (1999), С. Carcia и соавт. (1999) [10]

Степень ДД ЛЖ	PE/PA	ВЗРН, мсек	ФИР, мсек	S/D	Z, см/с	Структурные изменения ЛЖ
0	>1,0	<220	<100	<1,0	<35	Нет (-)

1-2	<1,0	>220	=100	>1,0	<35	Нет(-)
3	1,0-2,0	150-200	60-100	<1,0	=35	Есть(+)
4	>2,0	<150	<60	<1,0	=25	Есть(+)

*Примечание:* PE/PA – соотношение скоростей раннего и предсердного транзитрального потоков; ВЗРН – время замедления раннего диастолического наполнения; ФИР – продолжительность фазы изоволюмической релаксации ЛЖ; S/D – соотношение систолической (S) и диастолической (D) антероградных скоростей кровотока в легочных венах; Z-пиковая скорость диастолической ретроградной волны кровотока в легочных венах.

У больных с 1-ой и 2-ой степенями диастолической дисфункции диагностировался гипертрофический тип диастолического наполнения ЛЖ, с 3-ей степенью – псевдонормальный и с 4-ой – рестриктивный тип.

Для оценки степени выраженности вторичной легочной гипертензии, возникающей у больных ХСН ишемического генеза за счет дисфункции левых отделов сердца, нами был избран метод, использующий время ускорения потока в выходном тракте ПЖ с расчетом среднего давления в легочной артерии по формуле, предложенной Kitabatake в 1983г. ( $P_{\text{ср. ла}} = 90 - 0,62 * AT_{\text{впж}}$ , где  $AT_{\text{впж}}$  – время ускорения потока изгнания в выходном тракте ПЖ,  $P_{\text{ср. ла}}$  – среднее расчетное давление в легочной артерии).

### **2.3.3. Оценка вегетативного статуса больных**

Вегетативная функция у исследуемых пациентов оценивалась при проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру с определением временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) согласно рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии (1996). Мониторирование ЭКГ проводилось с использованием системы «.....» (.....) в течение 24 часов. Выявлялось:

1. Циркадный индекс (ЦИ) ЧСС = ЧСС ср. днем / ЧСС ср. ночью.

2. Оценивали статистические показатели временного анализа: SDNN, мс – стандартное отклонение среднего значения интервалов RR в течение суток; SDANN, мс – среднее значение стандартных отклонений всех пятиминутных интервалов RR в течение суток; pNN50, % – процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD, мс – корень квадратный из средней суммы квадратов разницы между соседними нормальными RR-интервалами. При спектральном анализе определяли волновую изменчивость сердечного ритма с расчетом спектральной плотности мощности по частотным диапазонам и индексам: LF – низкие частоты – 0,04–0,15 Гц; HF – высокие частоты – 0,15–0,4 Гц; LF/HF – симпато-вагальный индекс; Total – общая мощность спектра.

Общая BCP оценивалась по показателям SDNN и Total, симпатическая активность – по SDANN, LF, LF/HF, парасимпатическая – по pNN50, rMSSD, HF, гуморальная регуляция – по VLF.

#### **2.3.4. Качество жизни и клинико-функциональный статус больных**

Качество жизни оценивали с помощью методики для оценки качества жизни больных с ХСН, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - MLHFQ [Rector TS, Kubo SH, Cohn JN., 1987] (табл. 2.3).

**Таблица 2.3**

#### **Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ)**

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

1. отеков голеней, стоп?	0,1,2,3,4,5
2. необходимости отдыхать днем?	0,1,2,3,4,5
3. трудности подъема по лестнице?	0,1,2,3,4,5
4. трудности работать по дому?	0,1,2,3,4,5
5. трудности с поездками вне дома?	0,1,2,3,4,5

6.	нарушение ночного сна?	0,1,2,3,4,5
7.	трудности общения с друзьями?	0,1,2,3,4,5
8.	снижения заработка?	0,1,2,3,4,5
9.	невозможности заниматься спортом?	0,1,2,3,4,5
10.	невозможности заниматься хобби?	0,1,2,3,4,5
11.	ограничений в диете?	0,1,2,3,4,5
12.	чувства нехватки воздуха?	0,1,2,3,4,5
13.	необходимости лежать в больнице?	0,1,2,3,4,5
14.	чувства слабости, вялости?	0,1,2,3,4,5
15.	необходимости платить?	0,1,2,3,4,5
16.	побочного действия лекарств?	0,1,2,3,4,5
17.	ощущения себя обузой для родных?	0,1,2,3,4,5
18.	чувства потери контроля?	0,1,2,3,4,5
19.	чувства беспокойства?	0,1,2,3,4,5
20.	страх за будущее и безысходность	0,1,2,3,4,5
21.	чувства депрессии?	0,1,2,3,4,5

**Варианты ответов:** 0 - нет; 1 - очень мало; ...5 - очень много.

**Лучшее качество жизни - 0 баллов; худшее качество жизни - 105 баллов.**

Способность к выполнению физических нагрузок является главным критерием определения тяжести больного с ХСН. Для этого использовалась балльная шкала, предложенная в 2000г. академиком Мареевым В.Ю. Шкала включает 10 симптомов ХСН, оцениваемых в зависимости от выраженности (табл. 2.4). В настоящем исследовании мы изучали выраженность и динамику симптомов в группах, распределенных в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ. Во время осмотра больного врач задает вопросы и проводит физикальное обследование соответственно пунктам 1-10. В карте отмечается число баллов соответственно ответу или результату исследования, которые в итоге суммируются. Всего больной максимально может набрать 20 баллов (критическая ХСН), при этом 0 очков – полное

отсутствие ХСН. Результат может быть представлен как в баллах, так и в процентах от максимума и легко подвергается математической обработке.

Таблица 2.4

Шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС)

<b>Симптомы</b>	<b>Баллы</b>
1. Одышка	0-нет; 1-при нагрузке; 2-в покое
2. Вес	0-не увеличился; 1-увеличился
3. Перебои в работе сердца	0-нет; 1-есть
4. Положение в постели	0-горизонтально; 1-с приподнятым головным концом (2+подушки); 2-просыпается от удушья; 3-сидя
5. Набухшие шейные вены	0-нет; 1-лежа; 2-стоя
6. Хрипы в легких	0-нет; 1-нижние отделы (до 1/3); 2-до лопаток; 3-над всей поверхностью
7. Ритм галопа	0-нет; 1-есть
8. Печень	0-не увеличена; 1-до 5 см; 2-более 5 см
9. Отеки	0-нет; 1-пастозность; 2-отеки; 3-анасарка
10. Артериальное давление	0->120 мм рт.ст.; 1-100-120 мм.рт.ст.; 2-(систолическое) <100 мм.рт.ст.
<hr/>	
<b>Общая (максимальная) сумма баллов</b>	<b>20</b>

**Тест шестиминутной ходьбы.**

В качестве теста с физической нагрузкой использовался ТШХ по методике, описанной Guyatt [35]: в коридоре с ровной поверхностью отмеряли дистанцию в метрах и отмечали ее при помощи меток. Участников исследования просили за 6 мин пройти как можно в максимально быстром темпе дистанцию, двигаясь от одной метки к другой и обратно. При движении допускались остановки для отдыха. По истечении 6 минут

измеряли пройденную дистанцию в метрах и просили больного описать свои субъективные ощущения. До начала пробы и по ее завершении измеряли АД в мм.рт.ст., ЧСС и ЧД в единицу времени (в минуту). Согласно Американским стандартам, по пройденной за 6 минут дистанции состояние пациентов соответствует следующим классам СН: от 426 до 550 м - легкая ХСН (I ФК); от 300 до 425 м - умеренная ХСН (II ФК); от 150 до 300 м - средняя ХСН (III ФК). Те, кто был неспособен преодолеть 150 м, имеют тяжелую стадию ХСН (IV ФК). Определялся ФК СН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

#### **2.4. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА**

Все полученные в исследовании данные заносились в сводные таблицы табличного редактора Excel. Для параметрических показателей после проверки нормальности распределения рассчитывались средняя арифметическая и стандартная ошибка средней. Достоверность различия между группами рассчитывались с использованием критерия Стьюдента для парных измерений. В случае множественных сравнений применялся метод дисперсионного анализа с вычислением критерия F и оценкой его достоверности по таблицам согласно степеням свободы совокупности (G.W.Snedecor, W.G.Cohran, 1978г). Также рассчитывался критерий Стьюдента с коррекцией достоверности с помощью поправки Бонферрони, что делает метод применимым для множественных сравнений. В случае непараметрических величин рассчитывалось частотное распределение признаков, межгрупповые различия оценивались с использованием критерия  $\chi^2$  с проверкой достоверности по таблицам согласно степеням свободы совокупности (J.H.Zar, 1984г). Достоверными считались данные с вероятностью различий менее 5% ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и расчетом достоверности полученных показателей.

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Нейрогуморальная регуляция и показатели электролитов в периферической крови у больных ХСН ишемического генеза

У больных ХСН ишемического генеза на момент включения в исследование отмечалось значительное увеличение концентрации МНУП в периферической крови по сравнению с КГ ( $p < 0,001$ , табл. 3.1). При этом концентрация МНУП была значительно выше у больных с низкой сократительной функцией ЛЖ ( $p < 0,001$  достоверность различия между группами с низкой и сохранной ФВ ЛЖ). Также у больных ХСН отмечалось значительное увеличение уровня альдостерона в периферической крови ( $p < 0,001$  с КГ), что отражает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лежащую в патогенезе прогрессирования ХСН. Концентрация альдостерона также была выше у больных со сниженной ФВ по сравнению с больными с сохранной систолической функцией ЛЖ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.1

Концентрация МНУП и альдостерона в периферической крови у больных ХСН ишемического генеза

Показатели	ХСН (n=80)	КГ (n=20)
МНУП пг/мл	1381,20±43,78***	120
Альдостерон пг/мл	565,26±21,06***	98
	<b>Сниж. ФВ (n=24)</b>	<b>Норм. ФВ (n=56)</b>
МНУП пг/мл	1864,17±77,14***	1113,71±42,23***^^^
Альдостерон пг/мл	733,78±55,62***	471,93±1,25***^^^

Примечание: \* - достоверность различия с контрольной группой, ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%; один знак -  $p<0,05$ , два знака -  $p<0,01$ , три знака -  $p<0,001$

Распределение больных по состоянию систолической функции ЛЖ выявило, что динамика МНУП была несколько выше у больных с сохранной ФВ ЛЖ (-2,05% против -1,45% в группе с ФВ ЛЖ<50%,  $p<0,05$ ), а динамика альдостерона - напротив – выше в группе больных со сниженной систолической функцией (-48,42% против -42,73% в группе больных с ФВ ЛЖ 50% и более,  $p<0,001$  достоверность различия относительной динамики между группами). Причиной такого различия может случить то, что активация РААС – это механизм, реагирующий на увеличение внутриклубочкового давления при увеличении объема внутрисосудистой жидкости, что более выражено у больных с низкой ФВ ЛЖ и быстро корректируется применением петлевых диуретиков, в то время как активация системы натрийуретических пептидов связана с увеличением миокардиального стресса. Миокардиальный стресс – это величина давления, оказываемого в период максимального сокращения на единицу объема миокарда. Миокардиальный стресс также увеличивается параллельно снижению ФВ ЛЖ, однако коррекция объема внутрисосудистой жидкости петлевыми диуретиками является недостаточной для значимого снижения миокардиального стресса, и чем больше выражено патологическое ремоделирование миокарда, тем медленнее эффект лечения на концентрацию МНУП.

Для оценки безопасности длительного применения диуретиков в процессе терапии нами было предпринято изучение динамики концентрации электролитов крови у больных, включенных в исследование (табл. 3.2). Исходно у больных ХСН по сравнению с группой здоровых лиц отмечалось нормальное содержание калия и магния в периферической крови больных ХСН и несколько увеличенное содержание натрия, что связано с активацией

РААС. При этом наблюдались достоверные отличия между группами больных, выделенных по состоянию систолической функции ЛЖ: у больных со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с больными с нормальной ФВ отмечались более высокие значения калия и магния и низкие – натрия крови ( $p < 0,001$  для всех трех показателей).

Таблица 3.2

Концентрация электролитов в периферической крови у больных ХСН ишемического генеза

Показатели	ХСН (n=80)	КГ (n=20)
Калий ммоль/л	4,08± 0,08	4,3
Натрий ммоль/л	143,31± 0,08	141,2*
Магний ммоль/л	1,00 ± 0,06	1,21
	<b>Сниж. ФВ (n=24)</b>	<b>Норм. ФВ (n=56)</b>
Калий ммоль/л	4,42±0,03	3,90±0,06 <sup>^^^</sup>
Натрий ммоль/л	138,23±0,66	146,12±1,14 <sup>^^^</sup>
Магний ммоль/л	1,06±0,02	0,96±0,02 <sup>^^^</sup>

Примечание: \*- достоверность различия с контрольной группой, ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%; один знак -  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ , три знака -  $p < 0,001$

**Вывод.** У больных ХСН ишемического генеза наблюдается активация нейрогуморальных механизмов регуляции, отражением чего является увеличение концентрации МНУП и альдостерона в периферической крови, более выраженные у больных с нарушением систолической функции ЛЖ. В связи с тем, что назначение в процессе лечения ХСН диуретиков вызывает снижение калия и магния крови, необходимо учитывать исходный уровень электролитов крови у пациентов с ХСН.

### **3.2. Структурно-функциональные показатели состояния сердца у больных ХСН ишемического генеза**

ХСН является симптомокомплексом, связанным с несоответствием функциональных и резервных возможностей сердечнососудистой системы и потребностей организма. В связи с этим, ключевым моментом в диагностике и динамическом контроле состояния пациента с ХСН является ЭхоКГ.

#### **3.2.1. Структура и систолическая функция левого желудочка**

В нашем исследовании оценивались следующие структурно-функциональные показатели сердца: диаметр ЛП, КДО ЛЖ и толщина стенок, диаметр ПЖ, максимальные скорости изгнания в выходных трактах ЛЖ и ПЖ, а также интегральные характеристики систолической функции – УО и ФВ ЛЖ.

У больных ХСН, включенных в исследование, отмечалась дилатация левых камер сердца ( $p < 0,001$  с КГ, табл 3.3). Диаметр ПЖ и толщина МЖП и ЗСЛЖ, хотя и находились в пределах нормальных значений, достоверно превышали параметры, характерные для здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Распределение больных в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ выявило достоверную дилатацию ЛП, ЛЖ и ПЖ у больных со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с больными с сохранной контрактильной способностью ( $p < 0,001$  для всех показателей), толщина стенок ЛЖ достоверно не отличалась.

Таблица 3.3

ЭхоКГ показатели у больных ХСН ишемического генеза

<b>Показатели</b>	<b>ХСН (n=80)</b>	<b>КГ (n=20)</b>
<b>ЛП см</b>	4,22± 0,03	3,24
<b>МЖП см</b>	1,15± 0,02	1,08
<b>ЗСЛЖ см</b>	1,07 ± 0,01	0,98
<b>ПЖ см</b>	2,88 ± 0,03	2,31

<b>КДО мл</b>	154,03 ± 2,20	116,83
	<b>Сниж ФВ (n=24)</b>	<b>Норм ФВ (n=56)</b>
<b>ЛП см</b>	4,54± 0,04	4,04± 0,04 <sup>^^^</sup>
<b>МЖП см</b>	1,10± 0,05	1,18± 0,02
<b>ЗСЛЖ см</b>	1,05 ± 0,02	1,08 ± 0,02
<b>ПЖ см</b>	3,15 ± 0,05	2,72 ± 0,03 <sup>^^^</sup>
<b>КДО мл</b>	166,72 ± 4,51	147,01 ± 2,19 <sup>^^^</sup>

Примечание: ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%;  
один знак - p<0,05, два знака - p<0,01, три знака - p<0,001

Скоростные параметры систолической функции желудочков – максимальная скорость изгнания в выходном тракте ЛЖ и ПЖ (VmaxAo и ЛА) у больных ХСН ишемического генеза оказалась достоверно ниже, чем в КГ (p<0,001 для обоих желудочков) с минимальным значением в группе со сниженной ФВ ЛЖ (p<0,001 достоверность различия у больных с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ для обоих параметров, табл. 3.4).

Таблица 3.4

Допплерографические параметры систолической функции желудочков у  
больных ХСН ишемического генеза

<b>Показатели</b>	<b>ХСН (n=80)</b>	
<b>V Ao</b>	0,76± 0,01	
<b>V ЛА</b>	0,66± 0,01	
	<b>Сниж ФВ (n=24)</b>	<b>Норм ФВ (n=56)</b>
<b>V Ao</b>	0,65±0,02	0,82 ±0,01 <sup>^^^</sup>
<b>V ЛА</b>	0,59±0,02	0,71±0,01 <sup>^^^</sup>

Примечание: ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%;  
один знак -  $p<0,05$ , два знака -  $p<0,01$ , три знака -  $p<0,001$

В среднем по всей когорте обследуемых больных ЧСС на момент включения в исследование, несмотря на то, что больные находились на стандартной терапии ишемической ХСН, включающей бета-адреноблокаторы, составляла  $79,97\pm 0,96$  уд/мин. При этом у больных сниженной ФВ ЛЖ ЧСС была достоверно выше, чем у больных с нормальной ФВ ЛЖ ( $83,25\pm 2,09$  уд/мин против  $78,15\pm 0,92$  уд/мин,  $p<0,05$ ).

ФВ ЛЖ у больных ХСН, включенных в исследование, в целом по группе составляла  $52,27\pm 0,49\%$ , что было значительно ниже, чем в КГ ( $p<0,001$ ). Больные были распределены на группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ: в группе больных со сниженной ФВ ЛЖ (<50%) средний показатель составил  $43,45\pm 0,65\%$ , а в группе больных с сохранной ФВ (>50%) –  $57,16\pm 0,32\%$  ( $p<0,001$ ).

У больных, включенных в исследование, УО составил  $79,17\pm 1,06$  мл, что соответствовало результатам в КГ. При этом в группе больных с низкой ФВ ЛЖ УО оказался достоверно ниже, чем у больных с сохранной ФВ ЛЖ ( $71,31\pm 1,89$  мл против  $83,52\pm 1,16$  мл,  $p<0,001$ ), несмотря на компенсирующую функцию увеличения КДО в этой группе больных.

**Вывод.** Таким образом, у больных ХСН ишемического генеза наблюдалось структурно-функциональное ремоделирование, проявившееся дилатацией ЛП и обоих желудочков, увеличением толщины стенок ЛЖ, снижением сократительной активности миокарда и максимальных скоростей изгнания в выходных трактах ЛЖ и ПЖ. Увеличение ЧСС отражало активацию нейрогуморальных механизмов ХСН. Все указанные процессы были больше выражены у больных со сниженной ФВ ЛЖ. При этом у больных с сохранной ФВ ЛЖ дилатация ЛЖ компенсировала снижение сократительной способности ЛЖ, что позволило сохранить УО на

нормальном уровне, в то время как у больных со сниженной ФВ ЛЖ компенсирующий эффект дилатации ЛЖ был недостаточен и УО достоверно снижался.

### **3.2.2. Эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка**

В качестве показателей состояния диастолической функции ЛЖ в нашем исследовании оценивались максимальные скорости раннего (активного, РЕ) и позднего (предсердного, РА) диастолического наполнения ЛЖ, продолжительности фазы изоволюмической релаксации ЛЖ (ФИР) уровень среднего давления в легочной артерии, рассчитываемый исходя из времени ускорения потока изгнания в выходном тракте правого желудочка.

В целом во всей когорте больных, включенных в исследование, РЕ достоверно не отличалась от показателей, характерных для здоровых лиц (табл. 3.5), в то время как РА оказалась достоверно выше, чем в КГ ( $p < 0,001$ ). При этом отмечалось достоверное различие по показателю РА между клиническими группами: у больных с сохранной ФВ ЛЖ РА был достоверно выше, чем в группе больных со сниженной ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ), что привело к снижению соотношения РЕ/РА в группе больных с нормальной сократительной функцией до 0,98 и увеличению в группе больных со сниженной ФВ ЛЖ до 1,32 ( $p < 0,01$ ). Указанные закономерности свидетельствуют о тенденции к формированию различных типов диастолической дисфункции ЛЖ: у больных с сохранной ФВ ЛЖ формируется гипертрофический тип диастолической дисфункции, а у больных со сниженной ФВ ЛЖ наблюдается псевдонормализация диастолического наполнения ЛЖ и формирование рестриктивного типа диастолической дисфункции, как описано ниже.

Подтверждением указанного положения явилось распределение больных по типам диастолической дисфункции ЛЖ: у 41 больного (51,25%)

был обнаружен 1-2 тип диастолической дисфункции ЛЖ, у 28 больных (35%) – 3-й, у 9 (11,25%) - 4 тип и 0 тип - у 2 больных (2,5%).

Таблица 3.5

Параметры диастолической функции ЛЖ у больных ХСН ишемического генеза

<b>Показатели</b>	<b>ХСН (n=80)</b>	<b>КГ (n=20)</b>
<b>PE МК м/сек</b>	0,63± 0,01	0,72±0,03
<b>РА МК м/сек</b>	0,58± 0,01	0,38±0,02
<b>ФИР МК мсек</b>	89,56 ± 1,06	110,62±3,74
	<b>Сниж. ФВ (n=24)</b>	<b>Норм. ФВ (n=56)</b>
<b>PE МК м/сек</b>	0,66±0,02***	0,61±0,01***^
<b>РА МК м/сек</b>	0,36±0,02	0,58±0,02***^^
<b>ФИР МК мсек</b>	78,14±1,83***	95,89±1,05***^^

Примечание: \*- достоверность различия с контрольной группой, ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%; один знак - p<0,05, два знака - p<0,01, три знака - p<0,001

Распределение больных по систолической функции выявило достоверные различия в частоте встречаемости различных типов диастолической дисфункции: в группе с низкой ФВ ЛЖ 0/1-2/3/4 типы диастолической дисфункции встречались, соответственно у 0/8/9/7 больных (0/33,33/37,5/29,17%), а в группе с сохранной ФВ ЛЖ – 2/33/19/2 (3,5/58,9/33,9/3,7%). Достоверность частотного различия между группами клиническими группами по ФВ ЛЖ  $\chi^2=47,15$ , p <0,001.

Таким образом, настоящее исследование обнаружило у больных ХСН ишемического генеза нарушение процессов диастолического наполнения ЛЖ с тенденцией к формированию рестриктивного типа дисфункции, ассоциировано со снижением систолической функции ЛЖ.

Расчет среднего давления в системе легочной артерии  $срРла$  выявил умеренную легочную гипертензию у больных ХСН по сравнению с КГ ( $24,32 \pm 0,34$  против  $16,96 \pm 0,85$  мм.рт.ст,  $p < 0,001$ ). При этом, как и следовало ожидать, у больных с низкой сократительной активностью ЛЖ отмечалось более высокое  $срРла$  по сравнению с больными с нормальной ФВ ЛЖ ( $31,89 \pm 0,16$  против  $20,13 \pm 0,13$  мм.рт.ст,  $p < 0,001$ ). Таким образом, в настоящем исследовании выявлено, что у больных ХСН ишемического генеза наблюдается вторичная легочная гипертензия, более выраженная у больных с нарушенной сократительной функцией ЛЖ.

**Вывод.** Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных ХСН ишемического генеза проявляется увеличением полостей, снижением общей сократительной способности ЛЖ и уменьшением эффективности систолы, проявляющееся в уменьшении максимальных скоростей изгнания из обоих желудочков, нарушением активного диастолического расслабления ЛЖ и изменением структуры диастолического наполнения с тенденцией к рестриктивному профилю. Следствием изменения структуры и функции левых камер сердца является вторичная легочная гипертензия. Увеличение ЧСС является отражением активации симпатoadреналовой системы, ответственной за прогрессирование ХСН. Все указанные изменения были в большей степени у больных со сниженной ФВ ЛЖ.

### 3.3. Вегетативный статус у пациентов ХСН ишемического генеза, в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ

Всем пациентам проведен анализ variability сердечного ритма (BCP) и циркадного индекса (ЦИ) частоты сердечных сокращений (ЧСС). У больных среднее значение ЧСС за дневное время составило  $84,94 \pm 3,25$  уд/мин, за ночное время –  $78,25 \pm 3,5$  уд/мин. Выявлено снижение ЦИ ЧСС до  $1,08 \pm 0,06$  в группе ХСН с ФВ >50% и до  $1,01 \pm 0,05$  в группе ХСН с ФВ <50%, что отражает отсутствие адекватного снижения ЧСС в ночные часы. Более чем в 50% случаев выявлено уменьшение параметров временного анализа ниже пороговых значений: снижение SDNN менее 100 мс, SDANN - менее 100 мс, rMSSD - 20 мс, pNN50 менее 10 %. Выявленные изменения отражают ригидность сердечного ритма у исследуемых пациентов.

Таблица 3.6

Вариабельность ритма сердца и характер вегетативных нарушений в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ

Показатель	КГ (n=20)	ХСН ФВ >50% (n=56)	ХСН ФВ <50% (n=24)
SDNN, мс	118,45±16,34	108,82±13,25*	86,15±14,22***^^^
SDANN, мс	108,32±14,47	91,53±18,54***	83,92±10,43***^^^
rMSSD, мс	22,18±9,43	25,26±8,54	19,43±9,22^
pNN50, %	14,56±0,97	9,64±0,78***	6,46±0,86***^^^
ЦИ ЧСС	1,22±0,06	1,08±0,06***	1,01±0,05***^^^
LF, мс <sup>2</sup>	544,83±29,73	694,05±32,18***	732,17±26,43***^
HF, мс <sup>2</sup>	328,17±19,65	288,94±24,33***	197,94±25,18***^^^

<b>Total, мс<sup>2</sup></b>	2019,75±108,32	1685,83±125,16***	1395,03±142,25***^^^
<b>LF/HF, отн ед</b>	1,53±0,06	1,83±0,08***	2,64±0,07***^^^

Примечание: достоверность различия с КГ - \*, с группой ХСН ФВ>50% - ^.  
Один знак - p<0,05, три знака - p<0,001

При спектральном анализе у более половины пациентов выявлено повышение низкочастотного спектра (LF) колебаний ЧСС и снижение высокочастотного спектра (HF). Отмечено повышение симпато-вагального индекса LF/HF: его среднее значение у больных с ХСН с сохранной ФВ составило 1,83±0,08 (p<0,001), а в группе со сниженной ФВ - 2,64±0,07 (p<0,001). У 64 % пациентов отсутствовал ночной прирост высокочастотной составляющей ВСР, что отражает угнетение циркадных вагусных влияний. Выявленный вегетативный дисбаланс характеризует наличие у исследуемых больных сочетанной сердечно-сосудистой патологии и усугубляется возрастными изменениями.

У исследуемых больных нами выявлено усугубление дисбаланса вегетативной регуляции сердечной деятельности с увеличением класса ХСН и в сравнении с показателем ФВ ЛЖ. У больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (>50%) средние значения SDNN (108,82±13,25 мс) и SDANN (91,53±18,54 мс) были выше, чем при сниженной ФВ ЛЖ (<50%) (86,15±14,22 мс и 83,92±10,43 мс, соответственно). Это доказывает роль выраженности нозологических форм в развитии вегетативного дисбаланса и усугублении прогноза пациентов (табл. 3.6). Показатель общей ВСР и процент последовательных интервалов RR (pNN50, %), были достоверно ниже таковых у пациентов с ХСН с ФВ >50% в сравнении с КГ и ниже в группе ХСН с ФВ <50% в сравнении с группой с сохранной ФВ ЛЖ (14,56±0,97 против 9,64±0,78 и против 6,46±0,86 соответственно, p<0,001)

При анализе спектральных параметров выявлена тенденция к снижению общей мощности спектра и его высокочастотной составляющей с

нарастанием выраженности ХСН. Возможно, это связано с истощением адаптивных механизмов вегетативной нервной системы по мере усугубления патологии. Нарастание вегетативного дисбаланса регуляции сердечной деятельности, который может стать пусковым механизмом развития тяжелых нарушений ритма у пациентов с прогрессирующей ХСН.

**Вывод.** У больных ХСН ишемической этиологии отмечается нарушение вегетативного статуса с усилением симпатических влияний и парасимпатической денервацией сердца, что в ходе суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру проявилось снижением циркадного ритма, стандартного отклонения в течение суток, в пяти минутных интервалах и различия соседних интервалов, увеличение низкочастотных колебаний и уменьшение высокочастотных колебаний и общей мощности спектра. Все нарушения были более выражены у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

### **3.4. Клиническая оценка выраженности ХСН**

ХСН – это клинический синдром, характеризующийся несоответствием гемодинамических потребностей организма и функциональных возможностей сердечнососудистой системы. Развитие ХСН у больных ИБС снижает их качество жизни и работоспособность.

#### **3.4.1. «Жизнь с сердечной недостаточностью» и шкала оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС)**

Для оценки качества жизни больных ХСН ишемического генеза в настоящем исследовании использовался опросник, разработанный в Миннесотском университете (США) – «Жизнь с Сердечной недостаточностью (MQLHF)». Опросник включает 21 симптом, выраженность каждого из которых больной оценивает по 5-ти бальной шкале. Максимальное количество баллов – 105 отражает невыносимо плохое качество жизни, минимальное – 0 – неправдоподобно хорошее.

В настоящем исследовании первичная оценка качества жизни выявила у больных ХСН значительно более высокий балл MQLHF по сравнению со здоровыми лицами ( $57,81 \pm 0,42$  против  $24,75 \pm 1,75$  балла,  $p < 0,001$ ) и более высокий балл у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ по сравнению с больными с диастолической дисфункцией ЛЖ ( $67,42 \pm 0,18$  против  $52,49 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,001$ ).

Наше исследование выявило значительное снижение качества жизни у больных ХСН ишемического генеза, более выраженное при нарушении систолической функции ЛЖ.

Кроме субъективной оценки качества жизни больных ХСН, оцениваемого по MQLHF, в нашем исследовании изучалась динамика объективной клинической оценки по шкале ШОКС, предложенной в 2000г. академиком Мареевым В.Ю. Шкала включает 10 симптомов ХСН, оцениваемых в зависимости от выраженности.

Исходно группы с низкой ФВ ЛЖ отличались достоверно большей выраженностью всех симптомов по сравнению с группами с сохранной систолической функцией, за исключением показателя САД, что объясняется отсутствием в изучаемой когорте больных с IV ФК ХСН и наличием у больных артериальной гипертензии. Шкала ШОКС выявила достоверную большую выраженность симптомов ХСН у включенных больных со сниженной ФВ по сравнению с больными с нормальной систолической функцией.

#### **3.4.2. Тест с шестиминутной ходьбой и функциональный класс ХСН (ТШХ)**

Одним из способов оценки функционального состояния и резерва сердечнососудистой системы у больных ХСН является дистанция, проходимая больным в тесте с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Исходно у больных, включенных в исследование, дистанция ТШХ была достоверно снижена по сравнению с группой здоровых лиц, у которых дистанция ТШХ составила  $782,46 \pm 18,95$  м; при этом минимальная проходимая дистанция

наблюдалась у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ ( $p < 0,001$  достоверность различия между ТШХ больных ХСН и КГ, между больными ХСН с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ).

Таблица 3.7

Дистанция, пройденная больными ХСН в процессе ТШХ (м)

<b>Больные ХСН (n=80)</b>	<b>КГ (n=20)</b>
276,55±4,40 м	782,46±18,95 м
<b>Сниж ФВ (n=24)</b>	<b>Норм ФВ (n=56)</b>
213,61±5,95 м	311,42±4,89 м <sup>^^^</sup>

Примечание: ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%; один знак -  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ , три знака -  $p < 0,001$

Таким образом, проведенное исследование показало, что исходно низкий результат ТШХ у больных ХСН особенно значим у больных с низкой систолической функцией ЛЖ.

В настоящем исследовании из 80 больных ХСН ПФК по Нью-Йоркской классификации был диагностирован у 57 больных (71,25 %). У остальных 23 больных (28,75 %) установлен ШФК. При этом среди больных со сниженной ФВ достоверно чаще встречались больные с III ФК ХСН ( $p < 0,001$ , табл. 3.6).

**Вывод.** У больных ХСН наблюдается снижение субъективной оценки качества жизни, объективной оценки клинического состояния и физической работоспособности, что свидетельствует о значительном снижении резервных возможностей сердечнососудистой системы. Степень нарушений выше у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ. Среди больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ достоверно чаще, по сравнению с больными с нормальной систолической функцией ЛЖ, встречается III ФК ХСН.

**3.4.3. Взаимосвязи параметров нейрогуморальной регуляции, структурно-функционального ремоделирования сердечнососудистой системы и клинико-функционального статуса больных ХСН ишемического генеза**

В ходе настоящего исследования был проведен корреляционный анализ взаимосвязей параметров нейрогуморальной регуляции, структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы и клинико-функционального статуса больных ХСН ишемического генеза с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона (табл.3.7). Обнаружено, что увеличение концентрации МНУП, отражающее активность нейрогуморальных механизмов прогрессирования ХСН, ассоциируется с увеличением диаметра ЛП и ПЖ, но не КДО ЛЖ, а также с увеличением тощины ЗСЛЖ, что отражает тенденцию к гиперплазии миокарда у больных ИБС, обусловленную активностью РААС. Также увеличение концентрации МНУП ассоциировалось с увеличением срРЛА и увеличением показателя РЕ/РА ЛЖ, отражающего тенденцию к увеличению жесткости миокарда и формированию рестриктивного типа диастолического наполнения. Отражением нарушения активных диастолических свойств миокарда явилась достоверная отрицательная связь концентрации МНУП и продолжительности ФИР ЛЖ. УО и ФВ ЛЖ также достоверно снижались с увеличением концентрации МНУП.

Клинико-функциональный статус больных продемонстрировал отрицательную связь между концентрацией МНУП и дистанцией, проходимой в тесте с шестиминутной ходьбой, и положительную взаимосвязь МНУП и балльной оценкой MQLHF. Кроме того, концентрация МНУП достоверно отрицательно коррелировала с уровнем натрия крови, отражая характерное для больных ХСН повреждение почек (кардиоренальный континуум). Также концентрация натрия достоверно отрицательно коррелировала с концентрацией калия, отражая разнонаправленные нарушения электролитного баланса и косвенно подтверждая характерную для ХСН тенденцию к увеличению концентрации калия. Отрицательная связь обнаружена между концентрацией натрия и такими показателями структурно-функциональной перестройки сердца, как диаметр ЛП, ПЖ, срРЛА. Со снижением концентрации натрия связаны

ухудшение балльной оценки качества жизни. Увеличение концентрации калия оказалось ассоциировано с уменьшением УО, ФВ ЛЖ,  $V_{\max A_0}$  и ЛА, продолжительности ФИР и увеличением выраженности легочной гипертензии. Также увеличение концентрации калия коррелировало с ухудшением качества жизни. Практически те же закономерности оказались и верными и для концентрации магния в периферической крови.

Концентрация альдостерона положительно коррелировала с диаметром ПЖ, давлением в ЛА, отношением РЕ/РА и отрицательно с величиной ФВ ЛЖ, отражая эффект активации РААС на прогрессирование миокардиального фиброза и формирование рестриктивной диастолической дисфункции, вторичной легочной гипертензии и увеличения нагрузки на ПЖ. Также увеличение концентрации альдостерона ассоциировалось с ухудшением качества. Интересно, что корреляционный анализ не выявил связи концентрации альдостерона и электролитов крови.

Дистанция, проходимая в процессе ТШХ, ухудшалась на фоне дилатации ЛП и ПЖ, ухудшения систолической и диастолической функции ЛЖ и повышения легочного давления. Качество жизни кроме тех же связей продемонстрировала корреляцию с КДО ЛЖ и  $V_{\max A_0}$  и ЛА.

ЧСС положительно коррелировала с диаметром ЛП, КДО ЛЖ и отрицательно – с  $V_{\max A_0}$ , что подтверждает положение о том, что увеличение ЧСС связано с нарушением центральной гемодинамики и снижением эффективности систолического сокращения.

Структурно-функциональные параметры сердца продемонстрировали тесные взаимосвязи между нарушениями систолической и диастолической функцией ЛЖ, увеличением давления в легочной артерии и дилатацией полостей сердца.

Таблица 3.8

**Коэффициенты корреляции Пирсона между показателями гемодинамики и нейрогуморальной регуляции у  
больных ХСН ишемического генеза (показаны только достоверные связи)**

	МНУП	Ca	Na	Mg	ТШХ	ЛП	МЖ П	ЗС ЛЖ	ПЖ	КДО	УО	ФВ	ЧСС	Скор Ао	скор ЛА	РЕ МК	РА МК	РЕ/Р А	Р ЛА	ФИР МК	MQ LHF
натрий	-0.25	-0.46																			
ТШХ	-0.52																				
ЛП	0.31		-0.21		-0.44																
МЖП																					
ЗСЛЖ	0.46																				
ПЖ	0.35		-0.37		-0.41	0.45															
КДО						0.51															
УО	-0.22	-0.25			0.23		0.26			0.69											
ФВ	-0.48	-0.27		-0.28	0.59	-0.51			-0.43	-0.41	0.34										
ЧСС						0.23				0.22											
скор Ао		-0.24				-0.28			-0.23	-0.25		0.4	-0.25								
скор ЛА		-0.26				-0.26	0.26	0.24	-0.26	-0.34		0.39		0.48							
РЕ МК															0.25						
РА МК					0.26		0.29		-0.25	-0.24		0.27		0.3	0.35						
РЕ/РА	0.23				-0.35	0.23	-0.25		0.41	0.25		-0.48				0.62	-0.61				
давл в ЛА	0.5	0.31	-0.23	0.21	-0.63	0.43			0.43	0.25	-0.37	-0.84		-0.39	-0.37		-0.33	0.48			
ФИР МК	-0.34	-0.2			0.29		0.22		-0.27		0.22	0.4				-0.52	0.48	-0.75	-0.44		
MQLHF	0.5	0.32	-0.24	0.26	-0.64	0.44			0.41	0.22	-0.35	-0.78		-0.37	-0.34		-0.37	0.49	0.94	-0.44	
альдост									0.21			-0.27						0.35	0.35		0.35

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самое распространённое и приводящее к неблагоприятным исходам заболевание - хроническая сердечная недостаточность (ХСН), является одной из глобальных медицинских проблем. ХСН во все времена характеризовалась высокой распространенностью, оставаясь одной из основных проблем здравоохранения. Обобщенные данные эпидемиологических исследований показывают, что около 2% населения земного шара страдают ХСН, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет, а заболеваемость – составляет 5-10 случаев на 1000 человек ежегодно [58].

С первых дней независимости в нашей Республике проводятся широкомасштабные меры по охране здоровья людей, по организации оказания качественной медицинской помощи. Достигнуты положительные научные и практические успехи в улучшении здоровья населения в профилактике заболеваний сердечнососудистой системы путем раннего выявления факторов риска, внедрения индивидуального подхода, высокотехнологичных методов в лечение, в раннюю диагностику, в прогнозирование исходов и профилактику ХСН.

Разработка эффективных мер по ранней диагностике развития ХСН и прогноза прогрессирования заболевания, ее профилактики является одной и наиболее важных задач медицины во всём мире.

Хроническая сердечная недостаточность – патогенетический синдром, обусловленный несоответствием функциональных возможностей сердечнососудистой системы потребностям организма. ХСН по данным различных исследований отмечается у 1-10% населения, при этом 40-65% случаев ХСН обусловлено ИБС. С увеличением распространенности факторов риска ИБС, в частности курения и метаболических нарушений, а также в связи с увеличением продолжительности жизни в будущем можно ожидать «эпидемию» ХСН. Являясь самопрогрессирующим состоянием, ХСН приводит к увеличению частоты госпитализации, инвалидизации и

смертности, повышает риск развития хронической болезни почек. Таким образом, ХСН является тяжелым физическим и финансовым бременем, как для самого больного, так и для общества.

В связи с развитием медицинской науки и технологии, в настоящее время значительно расширились наши представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе становления и прогрессирования ХСН, появились новые технологии и данные, позволяющие выявлять ХСН на ранних этапах, новые возможности терапии, как фармакологические, так и инвазивные. При этом, чем на более раннем ХСН начать лечение, тем больше больной может сохранять нормальное качество жизни и работоспособность. Однако, полностью прервать порочный круг прогрессирования ХСН не удается, не говоря об обратном развитии заболевания.

В настоящее время основным патогенетическим механизмом становления и прогрессирования ХСН является изменение функционирования нейрогуморальных регуляторных систем, а именно активация симпатoadреналовой системы. Активация адренергических рецепторов на уровне сердца увеличивает потребность миокарда в кислороде, вызывает кальциевый ресетинг и гиперплазию миокарда, увеличивает ЧСС, способствует прогрессированию ИБС, на регуляторном уровне – способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ретенции жидкости. В свою очередь, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана не только с катехоламиновой стимуляцией, она наблюдается и вследствие гемодинамических нарушений, сопровождающихся гипоперфузией органов-мишеней. И катехоламины и ангиотензин также нарушают свойства биомембран клеток, приводя к активации ПОЛ и кальциевому ресетингу эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего увеличивается агрегационная активность клеток крови, нарушается функция эндотелиоцитов как периферических сосудов, так и гломерулярного аппарата почек, наблюдается десквамация эндотелиоцитов, развивается периферическая вазоконстрикция, что в свою

очередь увеличивает пред и постнагрузку на миокард, способствуя нарушению центральной гемодинамики, и вызывает микроциркуляторные нарушения, способствуя органной гипоперфузии.

Настоящее исследование проведено с целью изучить активность нейрогуморального звена регуляции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Кроме того, была проведена оценка состояния центральной гемодинамики, физической работоспособности и качества жизни у больных ХСН ишемического генеза. Были рассмотрены аспекты связи нейрогуморальной регуляции и процессов ремоделирования сердца при ХСН.

В исследование были включены 80 больных ХСН ишемического генеза, находившиеся под кардиологическим наблюдением и принимавшие стандартную терапию. Условием включения в исследование было наличие ХСН ишемического генеза. II ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации был диагностирован у 57 больных (71,25%), у 23 больных (28,75%) установлен III ФК. По состоянию систолической функции ЛЖ: у 24 больных выявлена ФВ ЛЖ < 50%, у остальных 56 - ФВ > 50%.

У всех больных были определены концентрации МНУП и альдостерона в периферической крови. Выявлены высокие уровни обоих гормонов, что отвечает положениям о нейрогуморальной активации, лежащей в основе патогенеза ХСН. Концентрации обоих гормонов были более значительно повышены у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ. МНУП синтезируется в кардиомиоцитах при увеличении внутриполостного давления, особенно внутрисердечного давления. Поскольку ХСН является проявлением гемодинамической несостоятельности сердца, нарушения систолической и/или диастолической функции, предсердия, в частности левое предсердие является первым коллектором, подвергающимся объемной перегрузке. Экспрессия генов МНУП, активация его синтеза, увеличение его концентрации в периферической крови и активация связывающих рецепторов на миоцитах сосудов приводит к

периферической вазодилатации, гипотонии, снижению преднагрузки на ЛЖ, кроме того их длительная активация стимулирует апоптоз и ингибирует митотическую активность. На уровне почечных канальцев МНУП ингибирует обратную реабсорбцию натрия и вызывает натрийуретический и диуретический эффекты. К сожалению в условиях ХСН как самопрогрессирующего синдрома компенсирующая функция МНУП оказывается недостаточной, однако доказана его высокая диагностическая точность, репрезентативность и прогностическая ценность. Как и в нашем исследовании, литературные данные указывают на зависимости количественной концентрации МНУП от выраженности ХСН и в частности ФВ ЛЖ [99].

Альдостерон, являясь эффекторным гормоном РААС, во многих отношениях проявляет антагонистические эффекты по отношению к эффектам МНУП. Он вызывает снижение секреции натрия в почечных канальцах и увеличивает экскрецию калия и магния, способствует ретенции жидкости, увеличивает синтетическую активность фибробластов, стимулируя фиброз миокарда и сосудистой стенки. Его концентрация также отрицательно коррелировала с ФВ ЛЖ как в нашем исследовании ( $r=-0,27$ ,  $p<0,05$ ), так и по данным других авторов [134]. Концентрация альдостерона отражает активность РААС и имеет достоверную отрицательную прогностическую ценность у больных ХСН, в то время как МНУП отражает напряженность нейрогуморальной регуляции.

ЭхоКГ обнаружила у больных, включенных в исследование, помимо снижения общей сократимости ЛЖ, отражением которой явилось снижение ФВ ЛЖ, уменьшение эффективности сокращения в обоих желудочках, в результате был снижен градиент давления на Ао/ЛА клапанах и развиваемая максимальная скорость изгнания в выходных трактах обоих желудочков оказалась достоверно ниже, чем у представителей КГ.

Размеры полостей сердца были увеличены у больных ХСН, отрицательно коррелируя с ФВ ЛЖ, однако толщина стенок ЛЖ была выше,

чем в КГ, что отличает больных ишемической ХСН от больных дилатационной кардиомиопатией, у которых первичный дефект связан с активацией апоптоза, уменьшением объема и количества кардиомиоцитов, замещением их фибробластами, в результате чего стенки желудочков истончаются. Несмотря на то, что у больных, включенных в настоящее исследование толщина МЖП и ЗСЛЖ превышали параметры, характерные для КГ, корреляционный анализ обнаружил, что толщина стенок положительно коррелирует с показателями систолической функции желудочков (УО и  $V_{\max LA}$ ), а также с показателями, характеризующими гипертрофический тип диастолической дисфункции (удлинение ФИР, увеличение РЕ и уменьшение РЕ/РА). Эти закономерности позволяют экстраполировать, что прогрессирование ХСН со снижением сократимости желудочков и формированием рестриктивного профиля диастолического наполнения будет ассоциироваться с уменьшением толщины стенок ЛЖ и развитием ишемической дилатационной кардиомиопатии.

Диастолическое наполнение желудочков обусловлено двумя основными процессами – активного (энергозависимого) расслабления миокарда желудочков и предсердной систолы и пассивного растяжения. Таким образом, диастолическое наполнение изменяется как при увеличении жесткости миокарда в связи с развитием фиброза (нарушает фазу позднего наполнения), так и при снижении митохондриального резерва (нарушает первую фазу наполнения). У больных ХСН, включенных в наше исследование наблюдались оба процесса с тенденцией к формированию рестриктивного типа диастолического наполнения (увеличение жесткости миокарда) параллельно со снижением ФВ ЛЖ (коэффициент корреляции  $-0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что ИБС поражает преимущественно ЛЖ, в настоящем исследовании мы обнаружили нарушение систолической функции и дилатацию ПЖ. Объяснением является: 1) общность механизмов органной нейрогуморальной регуляции клеточных функций и апоптоза, 2) ретенция крови в системе малого круга кровообращения в связи с нарушением насосной

функции левых отделов сердца (нарушение как выброса, так и наполнения), повышение давления в легочных сосудах и увеличение постнагрузки на правый желудочек, резервные возможности миокарда которого в условиях нарушения миокардиальной циркуляции (универсальный для ИБС) и митохондриального дефицита снижаются. Феномен вторичной легочной гипертензии известен для больных ХСН [141], в нашем исследовании корреляция срРЛА с ФВ ЛЖ составила  $-0,84$ ,  $p < 0,05$ ). Предлагаются различные варианты воздействия, поскольку она не только нарушает качество жизни (в нашем исследовании коэффициент корреляции между срРЛА составил  $0,94$ ,  $p < 0,05$ ), больных и снижает клинико-функциональный статус (в нашем исследовании коэффициент корреляции составил  $-0,63$ ,  $p < 0,05$ ), также вторичная легочная гипертензия является неблагоприятным прогностическим фактором, повышая частоту смертности и госпитализации [120, 144].

В настоящем исследовании для оценки выраженности клинической симптоматики ХСН использовалась Российская Шкала Оценки Клинического Состояния больных ХСН (ШОКС). ШОКС базируется на объективном определении симптомов ретенции жидкости, как основного симптома ХСН. Для субъективной оценки качества жизни использовался Миннесоттский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью», заполняя которые больной должен указать выраженность имеющихся у него симптомов ХСН. Переносимость физических нагрузок определялась посредством дистанции, проходимой в процессе теста с шестиминутной ходьбой.

**Вывод.** Таким образом, проведенное исследование подтвердило наличие тесных патогенетических взаимосвязей между показателями структурно-функционального ремоделирования сердца, клинико-функциональным состоянием больных и активностью нейрогуморальных механизмов прогрессирования ХСН. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверных перекрестных взаимосвязей между

концентрацией МНУП, альдостерона в периферической крови, дилатацией полостей сердца, снижением общей сократимости ЛЖ и уменьшением эффективности систолы, формированием рестриктивной диастолической дисфункции, увеличением давления в легочной артерии, качеством жизни и физической работоспособностью у больных ХСН ишемического генеза. Обнаруженные связи подтверждают патогенетическую роль систем МНУП и альдостерона в становлении и прогрессировании ХСН.

## **ВЫВОДЫ:**

1. У больных ХСН ишемического генеза наблюдается активация нейрогуморальных механизмов регуляции, отражением чего является увеличение концентрации в периферической крови МНУП (в 11,51 раз) и альдостерона (в 5,77раз), более выраженные у больных с нарушением систолической функции ЛЖ.
2. Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных ХСН ишемического генеза проявляется увеличением полостей сердца (ЛП на 30,25% и ЛЖ на 31,84%), снижением общей сократительной способности ЛЖ (на 19,89%) и уменьшением эффективности систолы, проявляющееся в уменьшении максимальных скоростей изгнания из обоих желудочков, нарушением активного диастолического расслабления ЛЖ и изменением структуры диастолического наполнения с тенденцией к рестриктивному профилю. Следствием изменения структуры и функции левых камер сердца является вторичная легочная гипертензия (повышение среднего давления в ЛА на 43,40%). Увеличение ЧСС является отражением активации симпатoadрeналовой системы, ответственной за прогрессирование ХСН. Все указанные изменения были в большей степени у больных со сниженной ФВ ЛЖ.
3. У больных ХСН ишемической этиологии отмечается нарушение вегетативного статуса с усилением симпатических влияний и парасимпатической денервацией сердца, что в ходе суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру проявилось снижением циркадного ритма, стандартного отклонения в течение суток, в пяти минутных интервалах и различия соседних интервалов, увеличение низкочастотных колебаний и уменьшение высокочастотных колебаний и общей мощности спектра. Все нарушения были более выражены у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

4. У больных ХСН наблюдается снижение субъективной оценки качества жизни, объективной оценки клинического состояния и физической работоспособности, что свидетельствует о значительном снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы. Степень нарушений выше у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ.

5. Корреляционный анализ продемонстрировал у больных ХСН ишемического генеза достоверную положительную взаимосвязь между концентрацией МНУП и альдостерона в периферической крови и дилатацией камер сердца, снижением систолической функции желудочков, тенденцией к рестриктивному диастолическому наполнению ЛЖ, нарушением качества жизни и физической работоспособности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Для ранней диагностики и оценки выраженности ХСН больным с симптомами, предполагающими ХСН, рекомендовано определение концентрации МНУП в периферической крови.

2. Для оптимизации лечения больных ХСН необходима обязательная оценка давления в системе легочной артерии. ЭхоКГ-исследование является доступным, достоверным и необременительным методом.

3. Для оценки вегетативного статуса, в связи с неблагоприятной прогностической значимостью процесса в аспекте ритмических нарушений, у больных ХСН рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

4. При лечении больных ХСН использование ТШХ и Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) для определения ФК больного и оценки эффективности применяемой терапии является обязательным, особенно в случаях отсутствия возможности полного объёма обследования больных.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

### **I. Произведения Президента Республики Узбекистан**

**Ш.М.Мирзиёева.**

1. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года

2. Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года.

### **II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.**

1. Мухамедова М.Г., Юсупов А.М., Халимбетова Н.Ю. Патогенетическая роль системы оксида азота и его метаболитов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности// Буковинский медицинский вестник, Т.22, №3 (87), с.50-59.

2. Юсупов А.М., Мухамедова М.Г. Особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности с аллергическими проявлениями// «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуклари» Республика илмий-амалий анжумани тезислар туплами II, Тошкент, 17 -18 апрел, 2018

3. Юсупов А.М., Мухамедова М.Г. Диагностические критерии симптомов хронической сердечной недостаточности и изучение систолической и диастолической функции левого желудочка у больных// «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуклари» Республика илмий-амалий анжумани, тезислар туплами II, Тошкент, 17 -18 апрел, 2018

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Авезов Д.К., Алиева Т.А., Камилова У.К., Рашидова Г.Б. Миокард инфарктини ўтказган беморларда нейрогуморал маркерларнинг прогноз аҳамиятини баҳолаш учун дастур. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. № DGU 02711. - Тошкент, 2013.
2. Алиева Т.А., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал тизим ҳолати ва юрак ремоделлашуви орасидаги боғлиқликни ўрганиш //O'zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining maruzalari. - Тошкент, 2015. - №5. -104-106 б.
3. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов // Сердечная недостаточность. -2014; -№ 4. - С. 135–141.
4. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии / Ю. Н. Беленков, — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 432 с.
5. Гуревич М. А. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком//Хроническая сердечная недостаточность: рук. для врачей / М.: Практическая медицина, 2008. - 414 с.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) //Сердечная недостаточность – 2013. – № 81. – С. 4–64.
7. Панюгова В.и др. // Кардиология. 2009. - № 4. - С. 40-45.
8. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Трукшина М.А. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования // Сердечная недостаточность. – 2012. – №6 – С. 372–376.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

9. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
10. Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ. Сборник тезисов V Конгресса (XI Конференции) Сердечная недостаточность '2010: с.23
11. Атрощенко Е. С. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка//Сердеч. недостаточность. — 2007. Т. 8, № 6. - С. 297-300.
12. Барбараш О. Л. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца// Кардиология. 2011. - № 8. - С. 66-71.
13. Беленков Ю. Н. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца// Сердеч. недостаточность. 2009. - № 5. - С. 286-290.
14. Беленков Ю. Н. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. - Т. 12, № 2. - С. 63-68.
15. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины// Кардиология. 2008. - № 2. - С. 6-16.
16. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Раздел 2. Определение понятия ХСН, причины развития, патогенез, классификация и цели терапии. М.: Медиа Медика, 2000. - 266 с.

17. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006–432 с.
18. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Чекнева И. С. Мозговой натрийуретический пептид современный биомаркер хронической сердечной недостаточности// Кардиология. - 2008. - № 6. - С. 62-69.
19. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. 2000. № 4. С. 135 —138.
20. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000:10 -16.
21. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Кардиология. 2003. - № 1. - С. 19-23.
22. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка// Кардиология. 2003. - № 2. - С. 7-12.
23. Белоусов Ю. Б., Упницкий А. А., Ханина Н. Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности// Качеств. клинич. практика. 2006. — № 1. — С. 2-9.
24. Берсенева Е. А., Новоселова О. В. Прогнозирование течения послеоперационного периода при операциях аортокоронарного шунтирования на основании лабораторных данных// Клинич. лаб. диагностика. 2004. - № 2. - С. 15-19.
25. Бершова Т. В., Монаенкова С. В., Гасанов А. Г. Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности// Педиатрия. 2009. - Т. 88, № 5. - С. 147-154.

26. Берштейн Л. Л. и др. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка// Кардиология. 2011. - № 3. - С. 17-23.
27. Бойцов С. А. Закончились ли страсти по б-адреноблокаторам? // Сердце. 2007. - Т. 6, № 5 (37). - С. 250-254.
28. Бойцов С. А. Современное состояние и нерешенные вопросы в концепции нейрогуморальной блокады при лечении хронической сердечной недостаточности// Болезни сердца и сосудов. 2007. - Т. 2, № 1.-С. 42-53.
29. Бокерия Л. А. и др. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска (сравнение показателей в странах Европы, США и России) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. — № 4. - С. 6-10.
30. Болдуева С. А. и др. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. - № 8. - С. 39-45.
31. Бритов А.Н., Инарокова А.М., Уметов М.А. Состояние некоторых гормональных систем у мужчин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 3.
32. Бузиашвили Ю. И. и др. Оценка диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца до и после операции аортокоронарного шунтирования// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. - № 4. - С. 30.
33. Васюк Ю. А. и др. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. - № 4. - С. 63-70.
34. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Терапевт. арх. 2000. № 4. С. 77—80.
35. Волкова С. Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных систем в определении систолической дисфункции левого

желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью//Сердечная недостаточность. 2008. - Т. 9, № 1. - С. 25-30.

36. Волкова С. Ю. и др. Значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и ряда провоспалительных цитокинов для прогноза сердечнососудистой смерти у больных ишемической болезнью сердца// Урал. мед. журн. 2008. - № 9. - С. 20-24.

37. Голиков А. П., Бойцов С.А., Михин В. П., Полумисков В. Ю.Свободнорадикальное окисление и сердечнососудистая патология: коррекция антиоксидантами / // Лечащий врач.— 2003.—№ 4.— с. 25–32.

38. Громько Г. Л. Статистика. М.: МГУ, 2005. - 220 с.

39. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20–и летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.

40. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. - № 8 (6), прил. 3. - 58 с.

41. Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность. 2011. - Т. 12, № 6. - С. 364-372.

42. Евдокимова М. А., Затейщиков Д. А. Бета-адреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место бисопролола// Фарматека. 2006. - № 4. - С. 15-19.

43. Егорова Е. Н. и др. Динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности// Терапевт, арх. 2011. - № 1. — С. 56-58.

44. Ефимова М. Р., Петрова Е. В., Румянцев В. Н. Общая теория статистики. М.: ИНФРА-М, 2005. - 416 с.

45. Жиров И. В., Терещенко С. Н. Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность: старый друг лучше новых двух? // Трудный пациент. -2011.-Т. 9, № 1.-С. 6-10.
46. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертонии. «Руководство по артериальной гипертонии» / Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой, ИД «Медиа Медика», 2005; 596-615.
47. Калюжин В. В. и др. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы// Бюллетень сибирской медицины. 2007. - № 4. - С. 71-79.
48. Калюжин В. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность / М.: МИА, 2006. -288 с.
49. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // Терапевт. арх. 2002. № 12. С. 15—18.
50. Кардиология: Клинические рекомендации / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 912 с.
51. Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Заика М. В. роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии // журн. АМН України.— 2005.— № 11.— с. 660–670.
52. Крюков Н. Н., Николаевский Е. Н., Поляков В. П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) /Самара: Содружество, 2010. -651 с.
53. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечнососудистой системы // Кардиология.— 2000.— № 7.— с. 48–61.

54. Лопатин Ю. М., Дронова Е. П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию// Кардиология. 2010. - № 9. - С. 15-22.
55. Макаров А.И., Салмаси Ж.М., Санина Н.П. Апоптоз и сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2003. № 6. С. 312—314.
56. Мамедов М. Н. Роль телмисартана в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском// Трудный пациент. 2010. - Т. 8, № 6/7. - С. 15-18.
57. Мареев В. Ю., Даниелян М. О. Оптимизация применения Беталока-Зок у больных ХСН в повседневной врачебной практике. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ // Сердеч. недостаточность. 2008. -№6.-С. 251-257.
58. Мороз В. В. и др. Значение сердечного пептида N-проМНУП в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка // Общая реаниматология. — 2010. — Т. 6, №2.-С. 38-42.
59. Мурашко В. В., А. В. Струтынский. Электрокардиография/ М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 320 с.
60. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010. - № 11. - С. 362.
61. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года под ред. Мареева В.Ю.
62. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. - Т. 7, № 6. -Приложение 2.

63. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности: монография / под ред. С. Н. Терещенко. -М., 2007. 224 с.
64. Непалков Д. А., Сулимов В. А., Сеидов Н. М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания// Лечащий врач. 2008. - № 4. - С. 58-59.
65. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Мед. новости. -2008. -№ 11.-С. 7-13.
66. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. - № 6. -С. 7-14.
67. Озова Е. М., Киякбаев Г. К., Кабалава Ж. Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов. // Кардиология. - 2007.-Т. 47, № 1.-С. 52-64
68. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. В «Руководстве по артериальной гипертензии» / Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой, ИД «Медиа Медика», 2005; 596-615.
69. Ольбинская, Ж. М. Сизова, С. Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. -2006. Т. 7, № 3 (37). - С. 116-120.
70. Партигулова А. С., Наумов В. Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады// Кардиология. 2010. - № 10. - С. 50-55.
71. Резник Е.В., Сторожаков Г.И., Генндин Г.Е. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью // Лечебное дело. Периодическое учебное издание РГМУ. – 2009. – №1. – С. 27–35.
72. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012// Российский кардиологический журнал 2012; 4 (102), приложение 3.

73. Саидова М. А. Возможности медикаментозного и хирургического восстановления сократимости жизнеспособного миокарда у больных ИБС и ДКМП с хронической недостаточностью кровообращения: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1999.
74. Сергиенко И. В. и др. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику факторов ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология. 2009. - № 12. - С. 4-10.
75. Сидоров Р. В. и др. Профилактика реперфузионных повреждений миокарда после операции прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. - № 6. - С. 35-37.
76. Скворцов А. А. и др. Эффективность и безопасность длительного применения спиронолактона у больных с умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью, получающих оптимальную терапию// Кардиология. 2007. - № 10. - С. 12-23.
77. Татенкулова С. Н. и др. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца// Кардиология. 2009. - № 1.1. С. 4-8.
78. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Степачева Т.А. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 60 с.
79. Терещенко С. Н. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность. 2000. - Т. 1, № 2. - С. 61-65.
80. Терещенко С. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения: монография. — М.: Анахарсис, 2006. 72 с.
81. Терещенко С. Н. Тендерные стратегии в терапии хронической сердечной недостаточности миф или необходимость? // Сердце. — 2006. - Т. 5, № 7. - С. 360-363.

82. Терещенко С. Н., Жиров И. В. Тендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Сообщение 2. Патогенез и особенности фармакотерапии// Проблемы женского здоровья. 2007. - Т. 2, № 1. - С. 69-74.
83. Умбрасиене Е., Венцловиене И., Бабарскиене Р. М. Влияние частоты сердечных сокращений на смертность в течение одного года у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология. — 2011. — № 10.-С. 15-20.
84. Федотов П. А. Повреждения миокарда при его хирургической реваскуляризации (механизмы, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.26; Нац. мед. -хирург. Центр им. Н.И. Пирогова. М., 2010. - 30 с.
85. Фомин В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. - № 7 (3). - С. 112-115.
86. Шакирова Р. М. и др. Эхокардиографические параметры при хронической сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность. - 2007.-Т. 8, №2.-С. 84-85.
87. Шевченко О. П. и др. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС// Вестник трансплантологии и искусств, органов. 2006. - № 2. - С. 52-55.
88. Шиллер Н., Осипов М. Клиническая эхокардиография. - М.: Мир, 2005. -344 с.
89. Шилов А. М., Дулаева М. С. Хроническая сердечная недостаточность — особенности лечения// Кардиология. 2011. - № 9. - С. 29-34
90. Шипулин В. М. и др. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии// Сибирский медицинский журнал — 2010. Т. 25, № 2, выпуск 2. - С. 4-12.

91. Abbate A., Narula J. Role of apoptosis in adverse ventricular remodeling// Heart Fail. Clin. 2012. - Vol. 8, N 1. - P. 79-86.
92. Abbate A., Salloum F. N., Van Tassel B. W. Alterations in the Interleukin-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance Modulate Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in the Mouse// PLoS One. 2011. - Vol. 6, N 11. - e27923.
93. AbhayaratnaWP, SewardJB, AppletonCP, DouglasPS, OhJK, TajikAJ, et al. Left atrial size. Physiologic determinants and clinical applications. J Am Coll Cardiol 2006;47:2357-63.
94. Alsaddique A. A. Recognition of diastolic heart failure in the postoperative heart // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008. - Vol. 34, N 6. -P. 1141-1148.
95. Attanasio P., Anker S.D., Doehner W., von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2011. – Vol. 18 (3). – P. 224–230.
96. Azuma J., Nonen S. Chronic heart failure: beta-blockers and pharmacogenetics// Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. - Vol. 65, N 1. - P. 3-17.
97. Barrios V., Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: what have we learnt in the last decade? // Expert Opin. Drug Saf. 2011. -Vol. 10, N6.-P. 957-968.
98. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiol. Pol., 2004, 60(4): 348–353.
99. Belagavi AC, Rao M, Pillai AY, Srihari US. Correlation between NT proBNP and left ventricular ejection fraction in elderly patients presenting to emergency department with dyspnoea.//Indian Heart J. 2012 May-Jun;64(3):302-4. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60091-1.
100. Bernal J., Pitta S. R., Thatai D. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic// Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2006. - Vol. 6, N 6. - P. 373-381.

101. Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure // *Annu. Rev. Med.* 2001. V. 52. P. 15—27.
102. Bristow M. R. Treatment of chronic heart failure with 0-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology// *Circulation Research*. 2011. - Vol. 109. - P. 1176-1194.
103. Brown N.J. Aldosterone and end-organ damage // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2005. – Vol. 14(3). – P. 235–241.
104. Burchill L. J., Ross H. J. Heart transplantation in adults with end-stage congenital heart disease// *Future Cardiol.* 2012. - Vol. 8, N 2. - P. 329-342.
105. CattadoriG, WassermanK, MeloniC, MustaqS, ContiniM, ApostoloA, et al. Alveolar membrane conductance decreases as BNP increases during exercise in heart failure. Rationale for BNP in the evaluation of dyspnoea. *J Card Fail* 2009;15:136-44.
106. Chan A. K. et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. - Vol. 50, N 7. - P. 591-596.
107. Chap T. Le. *Introductory biostatistics / NY. : Wiley, 2003. -536 p.*
108. Cheng S., Vasan R. S. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling // *Circulation*. 2011. - Vol. 124, N 20. -e516-519.
109. Chiang F. T. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure// *Pharmacogenomics J.* 2010. - Vol. 10, N 1. - P. 46-53.
110. Cohen-Solal A. Diastolic heart failure// *Rev. Prat.* 2010. -Vol. 60, N7.-P. 933-934.
111. Collier P. et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. - Vol. 13, N 10. - P. 1087-1095.
112. Coutinho T. et al. Biomarkers of left ventricular hypertrophy and remodeling in blacks // *Hypertension*. 2011. - Vol. 58, N 5. - P. 920-925.

113. Crescenzi G. et al. Assessment of perioperative diastolic function and dysfunction// *Int. Anesthesiol. Clin.* 2008. - Vol. 46, N 2. - P. 51-62.
114. Crouse M. et al. Clinical inquiries. Which medications benefit patients with diastolic heart failure? // *J. Fam. Pract.* 2011. - Vol. 60, N 2. - P. 101102, 108.
115. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al. Utility of B – type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent – care setting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 379-385.
116. Di SalvoG, GalderisiM, ReaA, AnsaloneG, DiniFL, GallinaS, et al. Evaluation of atrial function by echocardiography. *G Ital Cardiol* 2007;8:225-35.
117. EwaldB, EwaldD, ThakkinstianA, AttiaJ. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-13.
118. Fujita N., Manabe H., Yoshida N. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme protects endothelial cell against hypoxia/reoxygenation injury // *Biofactors.* 2000; 11: 4: 257-266.
119. GardnerRS, OzalpF, MurdayAJ, RobbSD, McDonaghTA . N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-43.
120. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, Rossi A, Cicoira M, Tarro Genta F, Dini FL. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure.//*Eur J Heart Fail.* 2013 Apr; 15(4):408-14. doi: 10.1093/eurjhf/hfs208. Epub 2013 Jan 10.
121. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 500–508.
122. Gorelik O. et al. Clinical variables affecting survival in patients with decompensated diastolic versus systolic heart failure// *Clin. Res. Cardiol.* 2009. - Vol. 98, N 4. - P. 224-232.

123. Goto K., Fujishima M., Onaka U., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction // *Hypertension*. 2000 Oct; 36: 4: 581-587).
124. Grewal J. et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction// *Eur. J. Heart Fail*. 2008. - Vol. 10, N 3. - P. 252-259.
125. Henriksen P.A., Newby D. E. Therapeutic Inhibition of Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Heart Failure: Cooling and Inflamed Heart. *Heart J*. 2003; 89: 14-18.
126. HoCY, SolomonSD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006; 113:e396-8.
127. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival // *Circulation*. – 2006. –Vol. 114(17). – P. 1829–1837.
128. Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use.// *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Jan;105(1):40-50. doi: 10.1016/j.acvd.2011.10.007. Epub 2012 Jan 16.
129. KarayannisG, KistiosG, KotidisH, TriposkiadisF. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13:91-8.
130. Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRC): a review of its pharmacological and clinical profile. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2001; 118 (2):97–105.
131. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2009. – Vol. 65(5). – P. 465–472.
132. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA.

Effects of highdose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840–1848.

133. LeeSC, StevensTL, SandbergSM, HeubleinDM, NelsonSM, JougasakiM, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8:149-54.

134. Leszek P, Klisiewicz A, Janas J, Biederman A, Piotrowski W, Rywik T, Korewicki J. Usefulness of 6-minute walk test, plasma neurohumoral and cytokine activation in the assessment of symptomatic patients with left ventricle dysfunction caused by chronic severe mitral valve regurgitation.//*Acta Cardiol.* 2010 Feb;65(1):43-51.

135. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide // *Kidney Int.* – 2008. – Suppl. (111). – S19–S23.

136. McNab P. et al. Cardiac dyssynchrony correlates with left ventricular remodeling after myocardial Infarction // *Rev. Med. Chil.* 2009. - Vol. 137, N 11.- P. 1457-1462.

137. NSAIDs and heart failure. *Prescrire Int.* 2001; 10 (56):182–183.

138. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, et al. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *Am Heart J* 2005;150(5): 985e9-985e18.

139. Shahin Y. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials// *Atherosclerosis.*-2011.-Vol. 216, N 1.-P. 7-16.

140. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure cytokines, nitric oxide and endothelin-1 // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 72 (2). – P. 175–186.

141. Shirai M, Beard M, Pearson JT, Sonobe T, Tsuchimochi H, Fujii Y, Gray E, Umetani K, Schwenke DO. Impaired pulmonary blood flow distribution in congestive heart failure assessed using synchrotron radiation microangiography. // *J Synchrotron Radiat*. 2013 May;20(Pt 3):441-8. doi: 10.1107/S0909049513007413. Epub 2013 Apr 6.
142. SmildeTD, HillegeHL, NavisG, et al. Impaired renal function in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure: association with neurohormonal activation and survival. *Am Heart J* 2004;148:165-72
143. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Eur. Heart J*. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
144. Torres-MachoJ, Delgado-JiménezJF, Sanz-SalvoJ, González-MansillaA, Sánchez-SánchezV, Gómez-DíezS, Escribano-SubíasP, SándezdeCalzadaC. Predictors of pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure. // *Congest Heart Fail*. 2012 Jul-Aug; 18(4):212-6. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00277.x. Epub 2012 Jan 9.
145. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2001. – Vol. 37 (5). – P. 1228-1233.
146. Wu C. K. et al. A propensity score-based case-control study of renin-angiotensin system gene polymorphisms and diastolic heart failure // *Atherosclerosis*. 2009. - Vol. 205, N 2. - P. 497-502.
147. Young M.J., Lam E.Y., Rickard A.J. Mineralocorticoid receptor activator and cardiac fibrosis // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2007. – Vol. 112(9). – P. 467–475.
148. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001; 104 (7):779–782.