

*На правах рукописи*

СУРОВЦЕВА МАЙЯ ВАСИЛЬЕВНА

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

14.01.05– кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Пермь, 2014

**Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Козиолова Наталья Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Агеев Фаиль Таипович**

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, руководитель научно-диспансерного отдела

Доктор медицинских наук, профессор

**Фомин Игорь Владимирович**

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой внутренних болезней

Доктор медицинских наук, профессор

**Тарловская Екатерина Иосифовна**

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится «.....».....2014 года на заседании диссертационного совета

Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу:

г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу: Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru) и [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru).

Автореферат разослан «.....».....2014 г.

Ученый секретарь диссертационного

совета, доктор медицинских наук, профессор

**Щекотов Владимир Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) во взрослой популяции развитых стран составляет в целом 1–2% и более 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет (А. Mosterd, АW.Нoes, 2007). Распространенность ХСН в европейской части России в соответствии с критериями, соответствующими ХСН I-IV функционального класса (ФК), составляет 12,3%, что превышает аналогичные зарубежные данные (Ф.Т. Агеев, Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, В.Ю. Мареев и др., 2006).

Прогрессирующий рост заболеваемости, необходимость существенных материальных затрат для лечения и неблагоприятный прогноз определяют социальную значимость ХСН. Основной причиной ХСН во всем мире, в том числе и в России, по-прежнему, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) (Ф.Т. Агеев и соавт., 2000; А. Mosterd, АW Нoes, 2007).

Неотъемлемыми составляющими развития и прогрессирования ХСН как этапа сердечно-сосудистого континуума является ремоделирование органов-мишеней, которое проявляется не только систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушением геометрии сердца, как представлено в большинстве исследований, но и изменением структуры и функций артериальной стенки и формированием кардиоренального синдрома, что требует дальнейшего изучения. Почки как орган-мишень неизбежно вовлекаются в процесс ремоделирования при ХСН. Известно, что нарушение функции почек наблюдается у 45-63,6% больных ХСН и свидетельствует о формировании кардиоренального синдрома (КРС) 2-го типа (С. Ronco, et al., 2010; DN. Cruz, et al., 2011).

Кардио-ренальные отношения нередко взаимосвязаны с анемией, признанной в настоящее время независимым предиктором смертности и госпитализаций у больных ХСН (I.S. Anand, et al., 2005; M. Komajda, et al., 2006; N. Valeur, et al., 2006).

В последние годы накоплены многочисленные данные о повышении жесткости артериальной стенки при ХСН (О.В. Илюхин и соавт., 2003; Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2011; J.Tartiere, et al., 2006; H.Ooi, et al., 2008). Однако особенности сосудистого ремоделирования у больных ХСН в зависимости от геометрии сердца, функции почек и наличия анемии остаются малоизученным вопросом.

Общепризнанным в патогенезе ХСН является участие повышенного миокардиального стресса. Дискутируется вопрос участия дисбаланса в системе эндогенного коллагенолиза в развитии и прогрессировании ХСН (E.Braunwald, 2008). Взаимосвязи ремоделирования почек и артериальной стенки с выраженностью миокардиального стресса и изменениями экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) практически не исследовались.

Многочисленные клинические исследования доказали значимое органопротективное действие при ХСН ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА),  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов альдостероновых рецепторов. Однако, существуют определенные ограничения в применении данных препаратов при ХСН, сопряженные с их побочными эффектами или наличием противопоказаний к их назначению (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2012). Поэтому продолжается поиск новых препаратов для лечения больных ХСН, способных предотвратить или замедлить поражение органов-мишеней, и в конечном счете улучшить прогноз таких больных. Крупные рандомизированные многоцентровые исследования BEAUTIFUL (2008), SHIFT (2010) показали возможности лечения больных ХСН ивабрадином – селективным ингибитором If-каналов клеток синусового узла, урежающим частоту сердечных сокращений (ЧСС). Возможные нефропротективные и вазопротективные свойства ивабрадина у больных ХСН не изучались.

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

#### **Задачи исследования**

1. Дать характеристику ремоделирования сердца при ХСН ишемической этиологии в зависимости от поражения других органов-мишеней.
2. Показать взаимосвязь изменений структуры и функций артериальной стенки при ХСН ишемической этиологии с ремоделированием сердца, почечной дисфункцией, наличием анемии.
3. Представить особенности кардиоренального континуума при ХСН ишемической этиологии и вклад сосудистого компонента в его формирование.
4. Определить значение среднесуточной ЧСС в развитии и прогрессировании структурно-функциональной перестройки органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии.
5. Изучить динамику систоло-диастолических отношений миокарда левого желудочка, его структуры на фоне терапии ивабрадином, в том числе вместе с БАБ, в комплексном лечении больных ХСН ишемической этиологии.
6. Оценить влияние ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, на сосудодвигательную, демпфирующую функции артериальной стенки и ее структуру в комплексном лечении ХСН ишемической этиологии.
7. Продемонстрировать способность влияния ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, в комплексной терапии ХСН ишемической этиологии на фильтрационную способность почек.

8. Изучить влияние ивабрадина, в том числе вместе с БАБ, на состояние эндогенного коллагенолиза и уровень миокардиального стресса у больных ХСН ишемической этиологии.

### **Научная новизна**

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

В работе впервые показано, что выраженность структурно-функциональной перестройки артериальной стенки зависит не только от уровня фракции выброса (ФВ) ЛЖ, но и от возникновения и прогрессирования его диастолической дисфункции, увеличения миокардиального стресса, уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек, наличия анемии. При оценке взаимосвязи выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с перестройкой других органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии были найдены корреляции с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью артериального давления (АД), маркерами внезапной кардиальной смерти, что подтверждало результаты других исследований [J. Blacher, et al., 2000; E. Paoletti, et al., 2004; A. Varison et al., 2011; K. Reinier, et al., 2011], и также, как было впервые показано в работе, с нарастанием напряженности миокардиального стресса и ремоделированием артериальной стенки, при этом тяжесть почечной дисфункции не зависела от индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

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

Возникновение и прогрессирование почечной дисфункции у больных ХСН ишемической этиологии, как показано в работе, взаимосвязано не только с детерминантами дисфункции сердца и ремоделирования артериальной стенки, но и с уровнем NT-proBNP и нарушением

баланса эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа.

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

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

### **Научно-практическая значимость работы**

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

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

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

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

Включение в комплексную терапию ХСН ишемической этиологии ивабрадина как в комбинации с БАБ, так и без него, обеспечило не только клиническое улучшение, но и регресс перестройки органов-мишеней, более выраженный при комбинированном назначении, при благоприятном профиле переносимости исследуемого препарата.

### **Положения, выносимые на защиту**

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

### **Внедрение в практику**

Результаты работы внедрены в практику кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ ПК МСЧ №9 им. М.А. Тверье г. Перми, терапевтических отделений № 3,4,7 ГБУЗ ПК ПКГВВ г. Перми, клиники ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России г.Кирова, ГБУ РО «РОКБ», областного сосудистого центра

г.Ростова. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедре внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России.

#### **Связь работы с научными программами**

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

#### **Апробация работы**

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

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

#### **Публикации**

Основные положения диссертации представлены в 40 научных работах, в том числе в 12 статьях в журналах, входящих в список ВАК. Получено 3 патента на изобретение № 2364401 от 20.08.2009 «Способ коррекции сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии», № 2382644 от 27.02.2010 «Способ коррекции гипертрофии левого желудочка у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью», № 2425671 от 10.08.2011 «Способ коррекции нарушений функции почек у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипертонической болезнью».

#### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Разработка гипотезы и дизайна исследования – 80% (20% – научный консультант, профессор, д.м.н. Козиолова Н.А). Отбор пациентов в исследование, физикальное обследование, оценка клинического состояния, назначение необходимых обследований и плана лечения, проведение объемной сфигмографии, суточного мониторирования ЭКГ и АД - 60%(40% - соавторы научных работ). Автор лично направляла больных на эхокардиоскопию (выполнена в ГУЗ ПОКБ № 2 Институт сердца, филиал НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН



врачом ультразвуковой диагностики Науменко И.Е.). Автор лично направляла больных на определение уровня NT-proBNP, TIMP-1, СТР-1(исследования выполнены в ЛДЦ «Лабдиагностика» врачом Зоерман В.М.). Автор лично выполняла интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного клинического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

### **Структура и объем работы**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Выполнено 2-х этапное проспективное, клиническое, сравнительное, рандомизированное исследование. Объем наблюдения составил 323 больных со стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых на I этапе исследования была отобрана когорта больных (180 человек) стабильной стенокардией II-III ФК, осложненной ХСН II-III ФК.

Критериями включения в исследование являлись:

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

Критериями исключения из исследования явились:

1. Острый коронарный синдром.
2. Вторичная стенокардия.
3. Фибрилляция предсердий.
4. Митральный стеноз.
5. Митральная и аортальная регургитация выше II степени.
6. ХСН неишемической этиологии.
7. Тахикардия более 100 ударов в минуту в покое.

8. Желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown).
9. Противопоказания к назначению ИАПФ, ивабрадина.
10. Онкологические заболевания.
11. Острые воспалительные и инфекционные заболевания.
12. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с больным в период наблюдения.

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

Все пациентам, включенным в исследование, проводилось общеклиническое обследование. Для верификации ХСН и ее тяжести проводилась оценка клинической симптоматики (шкала ШОКС), толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), эхоКГ и лабораторная оценка ХСН с определением уровня NT-proBNP. ЭхоКГ проводили с целью оценки типа дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ на приборе «Acuson CV 70» (Siemens, Германия).

Уровень NT-proBNP определяли методом хемифлюоресцентного анализа с применением реактива фирмы «HoffmanLaRoche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

С целью оценки структуры и функции сосудистой стенки проводились объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением скорости пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в аорте (PWV) и сонной артерии (C-PWV), СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf), индекса CAVI-1 и индексов аугментации: C-AI и R-AI,

Для анализа взаимосвязи маркеров повышенного риска внезапной кардиальной смерти и структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка проводили оценку вариабельности и нарушений ритма сердца, вариабельности и суточного профиля АД, дисперсии интервала QT (QTc, QTcd) с помощью суточного мониторинга ЭКГ и АД (СМАД) на аппарате Card(X)ploge фирмы “Meditech” (Венгрия).

Для оценки поражения почек производился расчет клиренса креатинина (ККр) по формуле Кокрофта-Гаулта и СКФ по формуле MDRD.

Для оценки состояния экстрацеллюлярного коллагенового матрикса органов-мишеней при ХСН определяли уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа

(TIMP-1) в плазме крови и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТР-1) в сыворотке крови. Уровень СТР-1 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы «Nordic Bioscience Diagnostics» (Дания), уровень TIMP-1 - методом ИФА с помощью наборов для ИФА фирмы «BioSource EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе StatFax 303 (Awareness Technology, США).

В течение 6 месяцев пациенты всех групп амбулаторно получали в дополнение к стандартному лечению ХСН и ИБС ИАПФ периндоприл (престариум, фирма «Servier») в суточной дозе 4-8 мг в сутки, пациенты второй и третьей групп получали бисопролол (конкор, фирма «Nuscomed») в суточной дозе 2,5-5 мг в сутки, пациенты первой и второй групп получали ивабрадин (кораксан, фирма «Servier») в суточной дозе 5-15 мг в 2 приема с учетом исходной ЧСС и эффективности лечения с последующей титрацией дозы. Препараты назначались без периода отмывки. Плановые визиты проводили через 2 недели после начала лечения (титрация дозы препаратов), через 1, 3, 6 месяцев. В течение всего времени наблюдения пациентами велись индивидуальные дневники с регистрацией динамики клинического состояния, АД и ЧСС, дозы лекарственных препаратов.

#### **Статистический анализ**

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ STATISTICA 6.0, BIOSTAT. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и среднеквадратичное отклонение среднего ( $M \pm sdd$ ), медианы и нижнего и верхнего квартилей ( $Me[LQ;UQ]$ ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа количественных данных при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных признаков в группах выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для анализа динамики изучаемых показателей использовали  $\Delta$ , рассчитываемую в процентах как отношение разности между наибольшим и наименьшим показателем к наибольшему показателю. Для изучения связи между двумя переменными использовались методы корреляционного анализа Спирмена ( $r$ ). Для статистического сравнительного анализа данных двух групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий  $\chi^2$ . При сравнении двух групп критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы,

свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным  $p \leq 0,05$ . Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони  $p/3$ , по качественному признаку – при помощи критерия  $\chi^2$ . При сравнении трех групп критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным  $p \leq 0,017$ . Для изучения взаимосвязи между признаками были составлены таблицы сопряженности  $2 \times 2$ , рассчитан  $\chi^2$  с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йейтса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%ДИ для ОШ и ОР.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследуемая когорта из 180 больных ХСН ишемической этиологии II-III ФК была разделена на две группы в зависимости от уровня фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Первую группу составили больные с сохраненной ФВ (по методу Teicsholz  $\geq 60\%$ ), вторую группу – больные со сниженной ФВ (по методу Teicsholz  $< 60\%$ ).

ФВ была сохранена у 148 (82,2%) пациентов, 32 пациента (17,8%) имели сниженную ФВ. Больные обеих групп не различались достоверно по сопутствующим заболеваниям, факторам риска, постоянной терапии. При этом больные со сниженной ФВ имели в среднем достоверно более высокий ФК стенокардии в сравнении с больными с сохраненной ФВ ( $p=0,025$ ) и достоверно большую частоту КШ в анамнезе ( $p=0,010$ ).

Оценка ОШ и ОР снижения ФВ при наличии КШ в анамнезе также показала статистическую достоверность (ОШ=6,60; ОР=5,55,  $p=0,005$ ). Больные со сниженной ФВ имели достоверно более высокий ФК ХСН ( $p=0,017$ ), большее среднее количество баллов по шкале ШОКС ( $p=0,001$ ), меньшую среднюю дистанцию 6-минутной ходьбы ( $p<0,0001$ ) и более высокую среднесуточную ЧСС ( $p<0,0001$ ). Показатели ОШ и ОР снижения ФВ при повышении среднесуточной ЧСС оказались статистически значимыми (ОШ=3,36; ОР=1,29,  $p=0,041$ ).

В зависимости от уровня NT-proBNP обследуемые пациенты в группах были подразделены на 3 терцили: в первую терциль включили пациентов с уровнем NT-proBNP 0-125 нг/мл, во вторую - с уровнем NT-proBNP 125- 700 нг/мл и в третью терциль - с уровнем NT-proBNP >700 нг/мл. В группе больных с сохраненной ФВ первую терциль составили 69 (46,6%) пациентов, вторую – 51 (34,5%) пациент и третью – 28 (18,9%) пациентов. В группе больных со сниженной ФВ 1 терциль составили 8 (25,0%) пациентов, вторую – 15 (46,9%) пациентов и третью – 9 (28,1%) пациентов.

Пациенты с сохраненной ФВ в терцилях в зависимости от уровня NT-proBNP достоверно не отличались по анамнестической длительности и тяжести ИБС, АГ и ХСН, сопутствующим заболеваниям и факторам риска. Оценка клинической симптоматики ХСН выявила достоверное снижение средней дистанции 6-минутной ходьбы по мере увеличения уровня NT-proBNP ( $p_{mg}=0,016$ ), с тенденцией к уменьшению среднего количества баллов по шкале ШОКС ( $p_{mg}=0,227$ ) и увеличению среднесуточной ЧСС ( $p_{mg}=0,020$ ).

В группе больных со сниженной ФВ в зависимости от уровня NT-proBNP также не получено достоверных различий по анамнестической длительности и тяжести ИБС и АГ, сопутствующим заболеваниям и факторам риска. При этом по мере увеличения уровня NT-proBNP отмечено достоверное повышение ФК ХСН ( $p_{mg}=0,013$ ), характеризующееся достоверным снижением средней дистанции 6-минутной ходьбы ( $p_{mg}=0,008$ ) и уменьшением среднего количества баллов по шкале ШОКС ( $p_{mg}=0,013$ ). Пациенты в терцилях также достоверно различались по среднесуточной ЧСС ( $p_{mg}=0,003$ ).

Установлено, что при снижении ФВ ЛЖ ОШ увеличения индекса САVI1 $>9,0$  составляет 2,73, ОР - 1,81 ( $p=0,045$ ).

Анализ показателей объемной сфигмоплетизмографии выявил наличие более выраженного сосудистого ремоделирования в группе больных со сниженной ФВ, характеризующегося достоверным увеличением жесткости сосудистой стенки, оцененной по PWVcf ( $p<0,0001$ ) и САVI1( $p=0,0005$ ), снижением ее эластичности, оцененным по PWV( $p<0,0001$ ) и растяжимости, оцененным по R-AI ( $p=0,001$ ) и C-AI ( $p=0,003$ ) (табл. 1).

Таблица 1

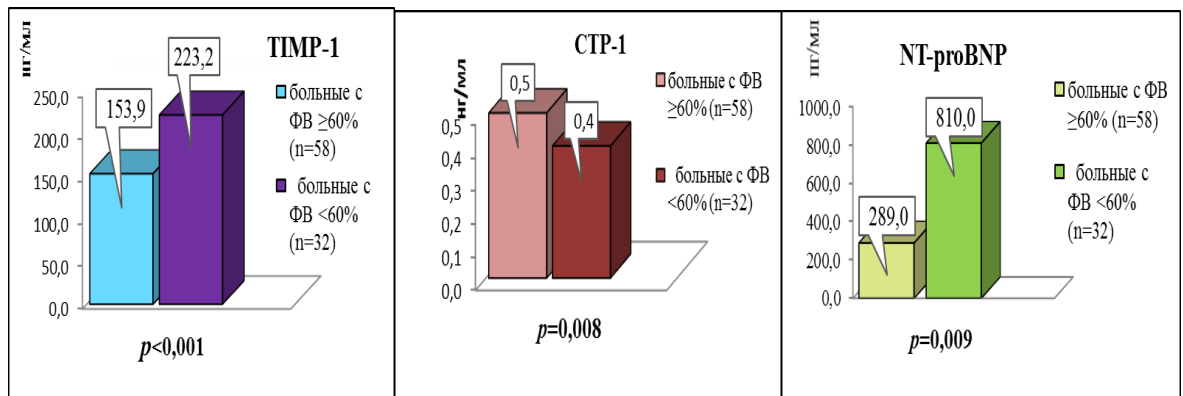
**Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от фракции выброса левого желудочка**

Показатель	ФВ ЛЖ $\geq 60\%$ (n=58)	ФВ ЛЖ $< 60\%$ (n=32)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	14,38 $\pm$ 1,49	14,43 $\pm$ 1,92	0,913
L-PWV, м/с	14,42 $\pm$ 1,83	14,54 $\pm$ 2,06	0,758
САVI1	8,55 $\pm$ 1,26	9,47 $\pm$ 1,61	0,005
PWVcf, м/с	8,22 $\pm$ 2,42	10,30 $\pm$ 3,02	$<0,001$
PWV, м/с	6,04 $\pm$ 2,45	11,36 $\pm$ 4,26	$<0,001$
C-PWV, м/с	0,35[0,28;0,70]	0,45[0,30;0,88]	0,066
C-AI	1,16[0,67;1,57]	1,57[0,91;2,02]	0,003
R-AI	1,22 $\pm$ 0,34	1,50 $\pm$ 0,45	0,001

Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней выявил у больных со сниженной ФВ ЛЖ более высокие уровни TIMP-1 и более низкие уровни СТР-1 в

сравнении с больными с сохраненной ФВ ( $p<0,001$  и  $p=0,008$  соответственно) (рис.1). Установлено, что уровень TIMP-1 прямолинейно достоверно коррелировал с PWVcf ( $r=0,460$ ;  $p=0,020$ ), PWV ( $r=0,420$ ;  $p=0,036$ ), C-PWV( $r=0,410$ ;  $p=0,043$ ), индексом САVI1 ( $r=0,520$ ;  $p=0,008$ ) и индексами аугментации C-AI ( $r=0,400$ ;  $p=0,046$ ) и R-AI( $r=0,410$ ;  $p=0,039$ ). Также выявлена обратная достоверная связь между уровнем СТР-1 и PWVcf ( $r= -0,540$ ;  $p=0,029$ ), PWV ( $r= -0,580$ ;  $p=0,036$ ), C-PWV ( $r= -0,580$ ;  $p=0,019$ ), индексом САVI1 ( $r= -0,510$ ;  $p=0,036$ ), C-AI ( $r= -0,680$ ;  $p=0,046$ ) и R-AI ( $r= -0,660$ ;  $p=0,037$ ). При наличии систолической дисфункции ЛЖ ОШ формирования фиброза при уровне TIMP-1>138 нг/мл составило 5,69; ОР - 1,59 ( $p=0,005$ ).

Уровень маркера миокардиального стресса - NT-proBNP был достоверно выше в группе больных со сниженной ФВ ( $p=0,009$ ) (рис.1). Установлено, что при снижении ФВ ЛЖ ОШ увеличения NT-proBNP>400 пг/мл составляет 6,79, ОР - 2,27 ( $p=0,0008$ ).



**Рис. 1. Уровни показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка**

Анализ показателей сфигмоплетизмографии у больных с сохраненной ФВ в терцилях в зависимости от уровня NT-proBNP выявил их достоверные различия (табл.2). Оценка маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней в терцилях выявила значимое увеличение уровня TIMP-1 по мере возрастания уровня NT-proBNP без достоверных изменений уровня СТР-1.

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

Показатель	1 терциль NT-proBNP 0-125 пг/мл	2 терциль NT-proBNP 125- 700 нг/мл	3 терциль NT-proBNP>700 нг/мл	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}^*$
R-PWV, м/с	13,77±0,71	14,77±1,84	16,34±1,13	0,014	0,013	<0,001	0,010
L-PWV, м/с	13,67±0,54	14,91±2,37	16,76±1,12	0,012	0,016	<0,001	0,013
CAVII	6,13±2,68	8,60±2,68	11,41±0,36	0,003	0,002	<0,001	0,004
PWVcf, м/с	8,23±0,58	8,66±0,53	9,17±0,57	0,013	0,015	<0,001	0,007
PWV, м/с	4,95±2,04	7,05±2,41	9,27±2,31	0,002	0,016	<0,001	0,006
C-PWV, м/с	0,31±0,14	0,62±0,30	0,92±0,28	<0,001	0,014	<0,001	0,008
C-AI	1,08±0,12	1,37±0,41	1,78±0,38	0,001	0,008	<0,001	0,004
R-AI	1,07±0,09	1,31±0,44	1,71±0,41	0,008	0,016	<0,001	0,010
СТР-1, нг/мл	0,55[0,33;0,78]	0,25[0,18;0,63]	0,40[0,25;0,40]	0,576	0,834	0,631	0,410
TIMP-1, нг/мл	139,00±30,30	164,00±36,40	193,50±20,90	0,176	0,028	0,016	0,014

В группе больных со сниженной ФВ в терцилях по уровню NT-proBNP также получены достоверные различия исследуемых показателей сфигмоплетизмографии, за исключением L-PWV слева ( $p_{mg}=0,021$ ). Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса у больных со сниженной ФВ в терцилях выявил достоверное увеличение уровня TIMP-1 и снижение уровня СТР-1 по мере возрастания уровня NT-proBNP (табл.3).

Таблица 3

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

Показатель	1 терциль NT-proBNP 0-125 пг/мл	2 терциль NT-proBNP 125- 700 нг/мл	3 терциль NT- proBNP>700 нг/мл	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}^*$
R-PWV, м/с	12,90±1,09	14,42±1,18	16,47±2,19	0,007	0,007	0,0008	0,012
L-PWV, м/с	12,95±1,19	14,78±1,78	16,27±2,30	0,017	0,089	0,002	0,021
CAVII	7,13±3,80	9,98±1,11	16,30±7,30	0,012	0,003	0,006	0,004
PWVcf, м/с	7,80±0,80	9,55±1,30	11,53±1,88	0,002	0,006	0,0001	0,001
PWV, м/с	5,85±2,04	10,13±3,92	14,33±3,70	0,009	0,017	0,0001	<0,001
C-PWV, м/с	0,45±0,13	1,05±0,44	2,80±1,26	0,008	0,022	0,006	<0,001
C-AI	1,06±0,20	1,53±0,45	2,26±0,92	0,011	0,016	0,003	0,014
R-AI	1,09±0,04	1,42±0,33	1,88±0,49	0,011	0,012	0,0004	0,008
СТР-1, г/мл	0,40±0,06	0,35±0,08	0,23±0,09	0,137	0,003	0,0004	0,010
TIMP-1 нг/мл	134,5±58,6	221,1±74,5	315,5±101,3	0,009	0,015	0,005	0,006

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

повышении NT-proBNP > 700 пг/мл ОШ увеличения индекса CAVI1 > 9,0 составило 12,55, ОР - 2,65 ( $p=0,001$ ); ОШ увеличения PWVcf > 12 м/с - 24,75, ОР - 14,57 ( $p=0,002$ ); ОШ увеличения PWV > 6,0 м/с - 7,5; ОР - 1,62 ( $p=0,017$ ). При повышении уровня NT-proBNP более 700 пг/мл ОШ и ОР развития фиброза в межклеточном матриксе артериальной стенки по уровню TIMP-1 > 138 нг/мл достоверно возрастали в 33,07 и 8,64 раза соответственно ( $p=0,0005$ ).

Особенности структурно-функциональной перестройки артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от наличия почечной дисфункции были проанализированы в когорте из 60 обследуемых, разделенных на 2 группы: первую группу составили 32 пациента со СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вторую группу – 28 пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Установлено, что выраженность сосудистого ремоделирования у больных ХСН ишемической этиологии усугубляется при наличии почечной дисфункции (табл.4).

Таблица 4

**Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии, показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от скорости клубочковой фильтрации**

Показатель	1 группа СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=32)	2 группа СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=28)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	14,98 $\pm$ 2,02	14,03 $\pm$ 2,23	0,091
L-PWV, м/с	14,72 $\pm$ 2,08	13,81 $\pm$ 2,24	0,110
CAVI1	9,60 $\pm$ 2,14	10,81 $\pm$ 2,01	0,028
PWVcf, м/с	9,65 $\pm$ 3,04	11,15 $\pm$ 2,33	0,036
PWV, м/с	7,58 $\pm$ 2,96	11,20 $\pm$ 2,81	<0,001
C-PWV, м/с	0,30 $\pm$ 0,17	0,50 $\pm$ 0,23	<0,001
C-AI	0,62 $\pm$ 0,29	1,08 $\pm$ 0,44	<0,001
R-AI	1,24 $\pm$ 0,19	1,42 $\pm$ 0,32	0,010
СТР-1, нг/мл	0,52 $\pm$ 0,21	0,32 $\pm$ 0,13	0,0001
TIMP-1, нг/мл	112,68 $\pm$ 45,91	213,20 $\pm$ 56,95	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	380,00[236,00;487,00]	573,00[354,00;2240,00]	0,039

Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость между СКФ и PWV ( $r= -0,580$ ;  $p=0,025$ ), C –PWV ( $r= -0,480$ ;  $p=0,019$ ), индексом CAVI1 ( $r= -0,570$ ;  $p=0,036$ ), PWVcf ( $r= -0,510$ ;  $p=0,017$ ), индексами аугментации C-AI ( $r= -0,670$ ;  $p=0,043$ ) и R-AI ( $r= -0,620$ ;  $p=0,031$ ), достоверную прямую связь между СКФ и СТР-1 ( $r=0,540$ ;  $p=0,039$ ) и обратные взаимосвязи между СКФ и TIMP-1 ( $r=-0,660$ ;  $p=0,042$ ) и NT-proBNP ( $r= -0,640$ ;  $p<0,001$ ). При этом относительный риск снижения СКФ у больных ХСН достоверно увеличивается при



повышении индекса CAVI1 в 4,05 раза ( $p=0,041$ ), PWV в 6,0 раз( $p=0,009$ ), увеличении NT-proBNP в 3,41 раза ( $p=0,001$ ) и TIMP-1 - в 5,21 раза ( $p=0,011$ ).

Проанализированы особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от выраженности анемии. Когорта из 40 обследуемых больных была разделена на 2 группы в зависимости от уровня гемоглобина: 1 группу составили 20 пациентов с уровнем гемоглобина более 130г/л у мужчин и более 120г/л у женщин, 2 группу - 20 пациентов с уровнем гемоглобина менее 130г/л у мужчин и менее 120г/л у женщин. Установлено, что выраженность сосудистого ремоделирования, оцененная по показателям жесткости артериальной стенки и уровню маркеров дисбаланса ЭЦМ, коррелирует с наличием анемии (табл.5). Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость между уровнем гемоглобина и PWV ( $r= -0,551$ ;  $p=0,027$ ) и R-AI ( $r= -0,834$ ;  $p<0,001$ ). Анализ ОШ и ОР показал, что при наличии анемии у больных ХСН ишемической этиологии ОШ увеличения PWV $>6,0$  м/с возрастало в 10,23 раза, а ОР составлял 1,46 ( $p=0,048$ ); ОШ и ОР повышения PWV $>12$  м/с составили 13,50 и 2,25 соответственно ( $p=0,004$ ).

Таблица 5

**Характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии, показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня гемоглобина крови**

Показатель	1 группа Hв>130г/л у муж. и >120г/л у жен. (n=20)	2 группа Hв<130г/л у муж. и <120г/л у жен. (n=20)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	14,28±1,48	14,33±1,52	0,916
L-PWV, м/с	14,41±1,82	14,46±1,97	0,934
CAVI1	9,56±1,26	10,43±2,61	0,187
PWVcf, м/с	10,41±3,97	18,05±4,74	<0,001
PWV, м/с	7,82±2,81	12,46±4,19	0,002
C-PWV, м/с	0,4±0,19	0,77±0,31	<0,001
C-AI	1,21±0,59	2,18±0,55	<0,001
R-AI	1,23±0,31	1,58±0,19	0,006
СТР-1, нг/мл	0,46±0,21	0,25±0,06	0,0001
TIMP-1, нг/мл	140,09±66,52	198,25±39,43	0,002
NT-proBNP, пг/мл	216,00[106,25;575,75]	521,00[354,00;7114,00]	0,022

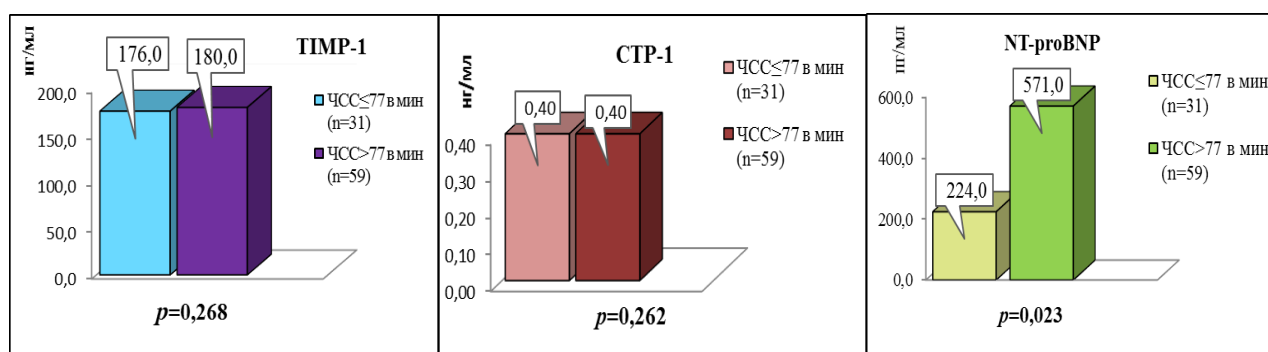
В зависимости от среднесуточной ЧСС когорта из 90 больных ХСН ишемической этиологии была разделена на 2 группы: 1 группа - 31 больной со среднесуточной ЧСС  $\leq 77$  в минуту и 2 группа – 59 больных со среднесуточной ЧСС  $> 77$  в минуту. Среднесуточная ЧСС в первой группе была достоверно ниже среднесуточной ЧСС во второй группе ( $p< 0,0001$ ).

Анализ показателей функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхоКГ в зависимости от среднесуточной ЧСС выявил достоверные различия между группами по ФВ ЛЖ -  $64,92 \pm 7,87\%$  в первой и  $59,97 \pm 12,53\%$  во второй группе ( $p=0,049$ ) и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ -  $42,32 \pm 15,1$  мл и  $51,39 \pm 21,60$  мл соответственно ( $p=0,040$ ). Достоверных различий по остальным показателям систолической функции ЛЖ не выявлено. Корреляционный анализ показал достоверную обратную связь между среднесуточной ЧСС и ФВ ЛЖ ( $r= -0,295$ ;  $p=0,007$ ) и прямую между ЧСС и КСО ( $r=0,228$ ;  $p=0,037$ ). ОШ и ОР снижения ФВ при повышении среднесуточной ЧСС оказались статистически значимыми (ОШ=3,36, ОР=1,29,  $p=0,041$ ).

Оценка основных параметров структурной перестройки ЛЖ не выявила достоверных различий между группами, за исключением достоверного преобладания эксцентрической ГЛЖ в группе пациентов со среднесуточной ЧСС  $>77$  в минуту ( $p=0,014$ ).

В первой группе у 27(87,10%) пациентов выявлен I тип диастолической дисфункции (ДД), у 4(12,90%) - II тип ДД. Во второй группе I тип ДД выявлен у 52 (88,14%), II тип ДД - у 5(8,47%) и III тип ДД - у 2(3,39%) больных. Анализ средних показателей диастолической функции ЛЖ выявил достоверные различия показателей между группами: во второй группе наблюдалось достоверное снижение соотношения скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ (E/A) -  $0,74 \pm 0,13$  против  $0,90 \pm 0,25$  в первой группе ( $p=0,0001$ ), увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) -  $119,58 \pm 25,62$  мсек против  $106,20 \pm 18,23$  мсек ( $p=0,012$ ) и времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) -  $241,74 \pm 38,17$  мсек против  $195,40 \pm 21,16$  мсек ( $p<0,0001$ ). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели значимых различий между группами. Корреляционный анализ выявил достоверную обратную связь только между среднесуточной ЧСС и систолической фракцией потока в легочных венах (SFPV) ( $r= -0,641$ ;  $p=0,018$ ). Анализ ОШ и ОР показал, что при увеличении среднесуточной ЧСС достоверно повышается вероятность (ОШ) снижения отношения E/A $<1,0$ , повышения IVRT $>90$  мсек и DT $>200$  мсек в 3,63; 5,58 и 6,2 раза соответственно при ОР 1,6; 1,47 и 2,06 ( $p=0,0005$ ; 0,004 и 0,0009 соответственно).

Анализ маркеров ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней не выявил достоверных различий в группах больных в зависимости от среднесуточной ЧСС ( $p=0,262$  и  $0,268$ ) в отличие от уровня маркера миокардиального стресса - NT-proBNP, где различия были достоверны ( $p=0,023$ ) (рис.2).



**Рис.2. Характеристика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений**

Расчет ОШ и ОР показал, что при повышении среднесуточной ЧСС достоверно возрастает вероятность увеличения уровня NT-proBNP > 400 пг/мл в 3,76 раза и ОР – в 2,45 раза ( $p=0,018$ ).

Оценка ремоделирования артериальной стенки по показателям сфигмоплетизмографии выявила у больных второй группы достоверно более высокую PWVcf ( $p<0,001$ ), PWV ( $p=0,002$ ), повышение индекса CAVI1 ( $p=0,022$ ) и индексов аугментации R-AI ( $p<0,001$ ) и C-AI - ( $p<0,001$ ) в сравнении с больными первой группы (табл.6).

Таблица 6

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

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

Корреляционный анализ показал прямую достоверную связь только между среднесуточной ЧСС и индексом аугментации R-AI ( $r=0,581$ ;  $p=0,007$ ). ОШ и ОР увеличения PWV > 6,0 м/с при повышении среднесуточной ЧСС составили 5,98 и 1,68 ( $p=0,002$ ).

При оценке функционального состояния почек в зависимости от среднесуточной ЧСС достоверных различий между группами не выявлено, за исключением достоверно более высокого уровня креатинина в группе больных с повышенной среднесуточной ЧСС ( $p=0,012$ ).

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

Анализ показателей функционального состояния левых отделов сердца по данным эхоКГ не выявил достоверных различий между терциями, за исключением показателя конечного систолического размера (КСР) ЛЖ в первой ( $36,60 \pm 0,54 \text{ мм}$ ) и третьей терции ( $39,91 \pm 0,92 \text{ мм}$ ) ( $p_{mg}=0,017$ ). По мере нарастания ИММЛЖ имела место лишь тенденция увеличения систолического индекса (СИ) ЛЖ, объема левого предсердия, снижения ударного индекса (УИ) ЛЖ без достоверных изменений объемных показателей левого желудочка, ФВ ЛЖ и среднего давления легочной артерии (СДЛА). При оценке основных параметров геометрии левого желудочка выявлены достоверные различия между терциями по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу ( $p_{mg}<0,001$ ) и частоте различных вариантов геометрии в зависимости от относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ ( $p_{mg}=0,016$ ) (табл.7).

Таблица 7

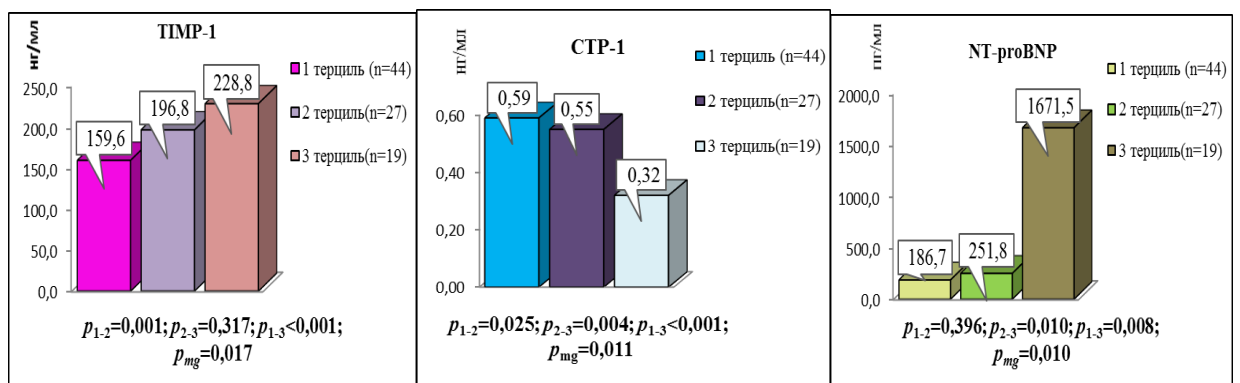
**Показатели структурной перестройки левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка**

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

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

Анализ показателей диастолической функции ЛЖ выявил в первой и второй терцилях преобладание I типа ДД - у 41(93,18%) и 24 (88,89%) пациентов соответственно. У остальных больных отмечен II тип ДД - у 3(6,82%) в первой терцили и у 3 (11,11%) во второй. В третьей терцили у 2(10,52%) больных выявлен III тип ДД, у 3(15,79%) больных –II тип и у 14 (73,69%) больных – I тип ДД. Оценка средних показателей диастолической функции ЛЖ показала достоверное увеличение соотношения E/A -  $1,20 \pm 0,40$  в третьей терцили против -  $0,76 \pm 0,10$  в первой терцили и  $0,72 \pm 0,16$  во второй терцили ( $p_{1-3}=0,004$ ;  $p_{2-3}=0,002$ ,  $p_{mg}<0,001$ ) и уменьшение IVRT –  $105,0 \pm 29,10$  мсек в третьей терцили против -  $133,70 \pm 42,0$  мсек в первой терцили  $119,6 \pm 23,7$  мсек во второй терцили ( $p_{1-3}=0,001$ ;  $p_{2-3}=0,077$ ,  $p_{mg}=0,011$ ). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий между терцилями. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь между ИММЛЖ и E/A ( $r=0,521$ ;  $p<0,001$ ) и обратную связь с IVRT ( $r=-0,603$ ;  $p=0,005$ ).

Анализ уровня сывороточных маркеров баланса коллагенолиза показал достоверное повышение уровня TIMP-1 в третьей терцили ( $p_{mg}=0,017$ ) и снижение уровня СТР-I ( $p_{mg}=0,011$ ) в сравнении с первой и второй терцилями. По уровню NT-proBNP больные также достоверно различались между терцилями ( $p_{mg}=0,010$ ) (рис.3).



**Рис.3. Уровни показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального концевое фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка**

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь между ИММЛЖ и TIMP-1 ( $r=0,551$ ;  $p=0,02$ ) и обратную достоверную связь с СТР-I ( $r=-0,631$ ;  $p<0,001$ ). Также была выявлена достоверная прямая зависимость между ИММЛЖ и NT-proBNP ( $r=0,405$ ;  $p=0,041$ ). Анализ ОШ и ОР показал достоверное возрастание вероятности ГЛЖ при увеличении NT-proBNP >400 пг/мл в 12,86 раз и ОР в 4,08 раза ( $p=0,0005$ ).

Оценка взаимосвязи уровня желудочковой эктопической активности и показателей ГЛЖ у обследуемых больных выявила достоверные различия между терцилями по общему количеству желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ( $p_{mg}<0,001$ ), по среднему количеству

парных ЖЭ на одного больного ( $p_{mg}=0,008$ ), по среднему количеству политопных ЖЭ на одного больного ( $p_{mg}=0,011$ ) (табл.8).

Таблица 8

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

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

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

Анализ вариабельности ритма сердца выявил наличие у всех больных низкой вариабельности ритма сердца, дальнейшее снижение которой, было более выражено по мере увеличения ИММЛЖ, в частности, стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов RR за рассматриваемый период наблюдения (SDNN) и триангулярный индекс (HRVti) у пациентов третьей терцили были достоверно ниже, чем у пациентов первой терцили ( $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{1-3}=0,012$  соответственно) (табл. 9).

Таблица 9

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

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}^*$
SDNN, мс	129,81±23,42	114,32±20,74	107,06±17,61	0,166	0,589	<0,001	0,004
HRVti, усл.ед.	32,4 [21,5;40,0]	29,0 [20,8;37,6]	26,6 [19,4;38,2]	0,324	0,669	0,012	0,031
СВВР, мс	802,3 [724,5;883,0]	772,4 [674,80; 887,40]	727,3 [656,4;813,2]	0,665	0,788	0,345	0,864
Средне-суточная ЧСС в минуту	82,11±6,05	82,62±5,40	80,82±6,91	0,489	0,356	0,711	0,817

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь только между ИММЛЖ и SDNN ( $r=0,547$ ;  $p=0,045$ ). Установлено, что при снижении SDNN<100 мсек вероятность развития ГЛЖ достоверно возрастает в 9,01 раз при ОР - 5,21 ( $p=0,003$ ).

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

При оценке показателей сфигмоплетизмографии установлено, что по мере нарастания ГЛЖ у обследуемых больных ХСН ишемической этиологии наблюдалось достоверное увеличение индекса САVII в третьей терцили ( $p_{mg}<0,001$ ), PWVcf ( $p_{mg}<0,001$ ), PWV ( $p_{mg}<0,001$ ), C-PWV( $p_{mg}<0,001$ ), C-AI( $p_{mg}<0,001$ ) и R-AI( $p_{mg}<0,001$ ) (табл.10).

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

Таблица 10

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

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
САVII	7,77±0,46	8,37±1,39	9,94±2,26	0,011	0,016	<0,001	<0,001
PWVcf, м/с	6,40 [5,90;7,25]	7,50 [6,40;8,25]	11,50 [10,30;14,95]	0,013	0,002	<0,001	<0,001
PWV, м/с	5,67±1,51	6,93±2,47	9,07±1,73	0,016	0,005	<0,001	<0,001
C-PWV, м/с	0,30 [0,30;0,50]	0,40 [0,30;0,85]	0,40 [0,3;1,25]	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
C-AI	0,95±0,31	1,11±0,06	1,52±0,31	0,750	<0,001	<0,001	<0,001
R-AI	1,08±0,14	1,20±0,23	1,37±0,11	0,013	0,008	<0,001	<0,001

Вероятность увеличения ИММЛЖ при повышении PWV составила 11,33, а ОР - 1,54 ( $p=0,018$ ); при повышении PWVcf – 38,70 и 20,84 соответственно ( $p=0,0006$ ), при повышении индекса САVII – 31,27 и 18,53 соответственно ( $p=0,0008$ ).

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

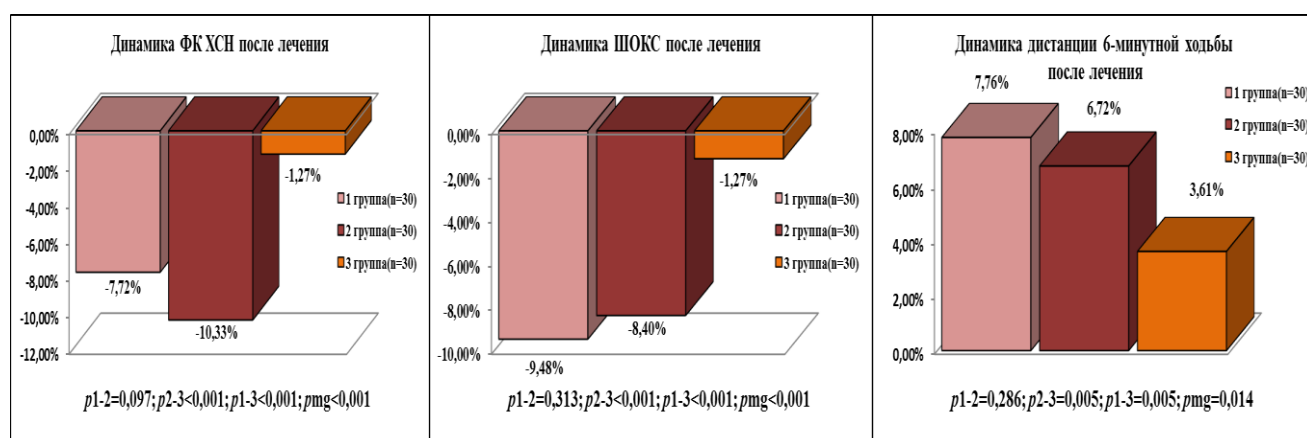
мм рт.ст. в первой и второй терциях соответственно ( $p_{mg} = 0,014$ ). Достоверных различий между терциями по другим показателям СМАД не выявлено.

Корреляционный анализ выявил прямые достоверные связи между ИММЛЖ и средненочным САД ( $r=0,603$ ;  $p=0,040$ ), среднесуточным пульсовым АД ( $r=0,516$ ;  $p=0,020$ ). Установлено, что при повышении средненочного САД риск развития ГЛЖ достоверно возрастает в 13,37 раз при ОР - 5,56 ( $p=0,0007$ ), а при повышении среднесуточного пульсового АД - в 66,30 раз при ОР - 7,87 ( $p=0,0005$ ).

Анализ показателей вариабельности АД и типов суточных кривых АД по данным СМАД в зависимости от ИММЛЖ не выявил достоверных различий между терциями.

При оценке функционального состояния почек в зависимости от ИММЛЖ достоверных различий между терциями также не выявлено.

Через 6 месяцев комплексной терапии с включением ивабрадина в первой и второй группах больных отмечено достоверное уменьшение тяжести ХСН, увеличение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с третьей группой ( $p_{mg} < 0,001$ ). Среднее количество баллов по шкале ШОКС достоверно снизилось в группах с включением ивабрадина: ( $p_{mg} < 0,001$ ). Также после лечения в группах с включением ивабрадина отмечено значимое увеличение средней дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ( $p_{mg} = 0,014$ ) (рис.4).



**Рис.4. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина**

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



больных в 30% случаев, в первой группе - в 26,7%, а в третьей группе – в 10,0% случаев ( $p_{mg} < 0,001$ ).

Анализ динамики показателей функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхоКГ после лечения выявил во второй группе в сравнении с первой и третьей группами достоверную положительную динамику ФВ ЛЖ ( $p_{mg} < 0,001$ ), КСР ЛЖ и КДР ЛЖ ( $p_{mg} < 0,001$ ), УО ( $p_{mg} < 0,001$ ) и УИ ( $p_{mg} < 0,001$ ), достоверное снижение СИ ( $p_{mg} < 0,001$ ), СДЛА ( $p_{mg} < 0,001$ ) и среднего размера левого предсердия ( $p_{mg} < 0,001$ ). КСО ЛЖ и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ в большей степени снизились после лечения в первой группе в сравнении со второй и третьей группой ( $p_{mg} < 0,001$ ) (табл.11).

Таблица 11

**Динамика показателей систолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне комплексной терапии**

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
	П+И	П+Б+И	П+Б				
ΔФВ, %	3,20±0,10	4,80±0,20	3,00±0,40	<0,001	0,005	<0,001	<0,001
ΔКДР, %	-2,84±0,27	-3,75±0,12	-1,73±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔКСР, %	-2,64±0,07	-3,98±0,05	-1,56±0,06	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔКСО, %	-10,10±0,22	-8,52±0,21	-7,81±1,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔКДО, %	-7,14±0,27	-4,06±0,18	-2,08±0,71	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔУО, %	9,28±0,12	9,65±0,33	4,88±0,36	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔУИ, %	3,4±0,2	3,70±0,59	0,20±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔСИ, %	-10,00±0,30	-13,10±0,40	-8,10±0,80	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΔСДЛА, %	-10,80±0,37	-10,60±0,52	-4,10±0,50	0,091	<0,001	<0,001	<0,001
ΔЛП, %	-5,00±0,08	-5,80±0,05	-2,70±0,01	0,044	<0,001	<0,001	<0,001

Через 6 месяцев лечения отмечена достоверная динамика показателей трансмитрального диастолического потока в первой и второй группах больных по сравнению с пациентами, получающими периндоприл и бисопролол. Во второй группе больных соотношение E/A увеличилось достоверно больше, чем в первой и третьей группах ( $p_{mg} < 0,001$ ). IVRT и DT достоверно снизились в первой и второй группах больных по сравнению с третьей группой ( $p_{mg} = 0,009$  и  $< 0,001$  соответственно). Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил достоверное увеличение соотношения систолической и диастолической антеградных волн спектра легочных вен (S/D) в группе больных, получающих ивабрадин, бисопролол и периндоприл ( $p_{mg} < 0,001$ ) по сравнению с первой и третьей группами.

Скорость предсердной волны в легочных венах (Ar) и продолжительность ретроградного кровотока в легочных венах (PV Ar duration) также снизились достоверно больше во второй группе больных по сравнению со первой группой, в то время как в третьей группе эти показатели достоверно увеличились ( $p_{mg} < 0,001$  и  $< 0,001$ ). (табл.12). Анализ типа ДД ЛЖ после лечения выявил нормализацию диастолической функции у 6(20,0%) пациентов второй группы и у 2(6,67%) пациентов первой группы, имеющих исходно I тип ДД. У остальных пациентов в этих группах, а также у пациентов третьей группы тип ДД не изменился.

Таблица 12

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

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

Оценка маркеров внезапной кардиальной смерти после лечения показала достоверную динамику суточной вариабельности ритма сердца ( $p_{mg} < 0,001$ ) и среднесуточной ЧСС в группах с включением ивабрадина в сравнении с третьей группой. Первая и вторая группы по динамике маркеров ВКС достоверно не различались (табл.13).

Таблица 13

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

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

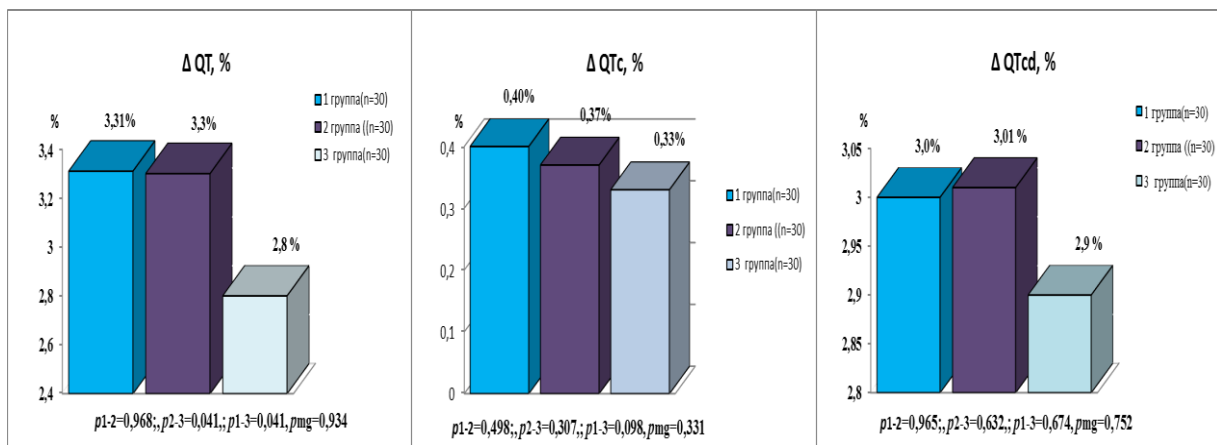
Анализ динамики желудочковой эктопической активности после лечения выявил достоверные различия между группами по общему количеству ЖЭ за сутки ( $p_{mg} < 0,001$ ), среднему количеству парных ( $p_{mg} < 0,001$ ) и политопных ( $p_{mg} < 0,001$ ) ЖЭ на одного больного. (табл. 14).

Таблица 14

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

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

На фоне лечения отмечено достоверное возрастание среднесуточного QT интервала в первой и второй группах в сравнении с третьей группой ( $p_{1-3}=0,041$ ,  $p_{2-3}=0,041$ ). Первая и вторая группы по среднесуточному интервалу QT достоверных различий не имели ( $p_{1-2}=0,968$ ,  $p_{mg}=0,934$ ). Динамика QTс и QTсd на фоне лечения в трех группах достоверно не различалась ( $p_{mg}=0,331$  и  $p_{mg}=0,752$  соответственно) (рис.5).



**Рис.5. Динамика среднесуточных интервалов QT, QTс и QTсd по группам на фоне комплексного лечения**

По данным сфигмоплетизмографии на фоне лечения отмечено достоверное снижение R-PWV и L-PWV во второй и первой группах больных, в то время как в третьей группе больных эти показатели напротив увеличились ( $p_{mg}<0,001$ ). Во второй группе больных в сравнении с первой и третьей группами достоверно больше снизились индекс CAVII ( $p_{mg}<0,001$ ), PWVcf( $p_{mg}<0,001$ ), PWV( $p_{mg}<0,001$ ) и C-PWV( $p_{mg}<0,001$ ). Индекс аугментации C-AI после лечения снизился достоверно больше в первой группе больных в сравнении со второй и третьей группами ( $p_{mg}<0,001$ ). Индекс аугментации R-AI после лечения снизился достоверно больше во второй группе больных в сравнении с остальными группами ( $p_{mg}<0,001$ ) (табл.15).

Таблица 15

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

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

Оценка динамики усредненных показателей СМАД в ходе лечения показала достоверно большее уменьшение среднесуточного САД ( $p_{mg}<0,001$ ) и ДАД ( $p_{mg}<0,001$ ), среднего дневного и ночного САД и ДАД ( $p_{mg}<0,001$ ), а также среднесуточного пульсового давления ( $p_{mg}<0,001$ ) во второй группе в сравнении с первой и третьей группами (табл.16).

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

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ САД среднее суточное, %	-19,40±0,40	-21,10±0,40	-11,80±0,60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ САД среднее дневное, %	-20,90±0,30	-21,00±0,20	-11,40±0,10	0,100	<0,001	<0,001	<0,001
Δ САД среднее ночное, %	-11,90±0,10	-15,90±0,40	-2,80±0,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее суточное, %	-10,60±0,60	-12,90±0,40	-4,30±0,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее дневное, %	-8,60±0,20	-8,30±0,90	-0,90±0,10	0,083	<0,001	<0,001	<0,001
Δ ДАД среднее ночное, %	-12,30±0,30	-12,50±0,40	-7,20±0,10	0,027	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Пульсовое давление среднее суточное, %	-18,10±0,10	-20,10±0,1	-7,10±0,20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Достоверно большая положительная динамика показателей variability АД отмечена во второй группе в сравнении с первой и третьей группами ( $p_{mg}<0,001$ ) (табл. 17).

Таблица 17

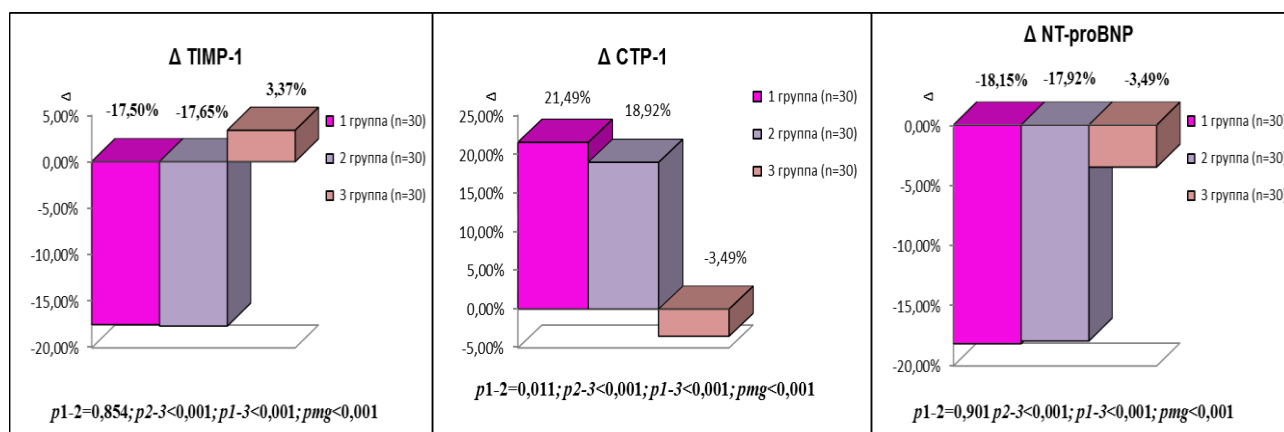
**Динамика показателей variability артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления по группам на фоне лечения**

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}^*$
	П+И	П+Б+И	П+Б				
Δ Variability САД за день, %	- 21,00±0,4 0	-22,00±0,50	-1,90±0,20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Variability САД за ночь, %	- 23,00±0,4 0	-23,10±0,30	-9,30±0,10	0,244	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Variability ДАД за день, %	- 22,60±0,5 0	23,70±0,30	-8,10±0,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ Variability ДАД за ночь, %	- 20,70±0,1 0	-20,50±0,60	-10,00±0,10	0,057	<0,001	<0,001	<0,001

Оценка типов суточных кривых АД после лечения выявила увеличение числа пациентов категории «Dipper» во всех трех группах, но без достоверных различий ( $p_{mg}=0,158$ ). Также наблюдалось недостоверное уменьшение количества больных категории «Non-dipper» в первой

и второй группах в сравнении с третьей группой, в которой количество больных данной категории увеличилось ( $p_{mg}=0,452$ ), уменьшение количества больных в категориях «Night-reaker» в первой и третьей группах и «Over-dipper» в первой и второй группах без достоверных различий между группами ( $p_{mg}=0,953$  и  $p_{mg}=0,743$  соответственно).

Анализ уровня маркеров эндогенного коллагенолиза и NT-proBNP после лечения выявил их достоверную положительную динамику в группах с включением ивабрадина в сравнении с третьей группой ( $p_{mg}<0,001$ ) (рис.6).



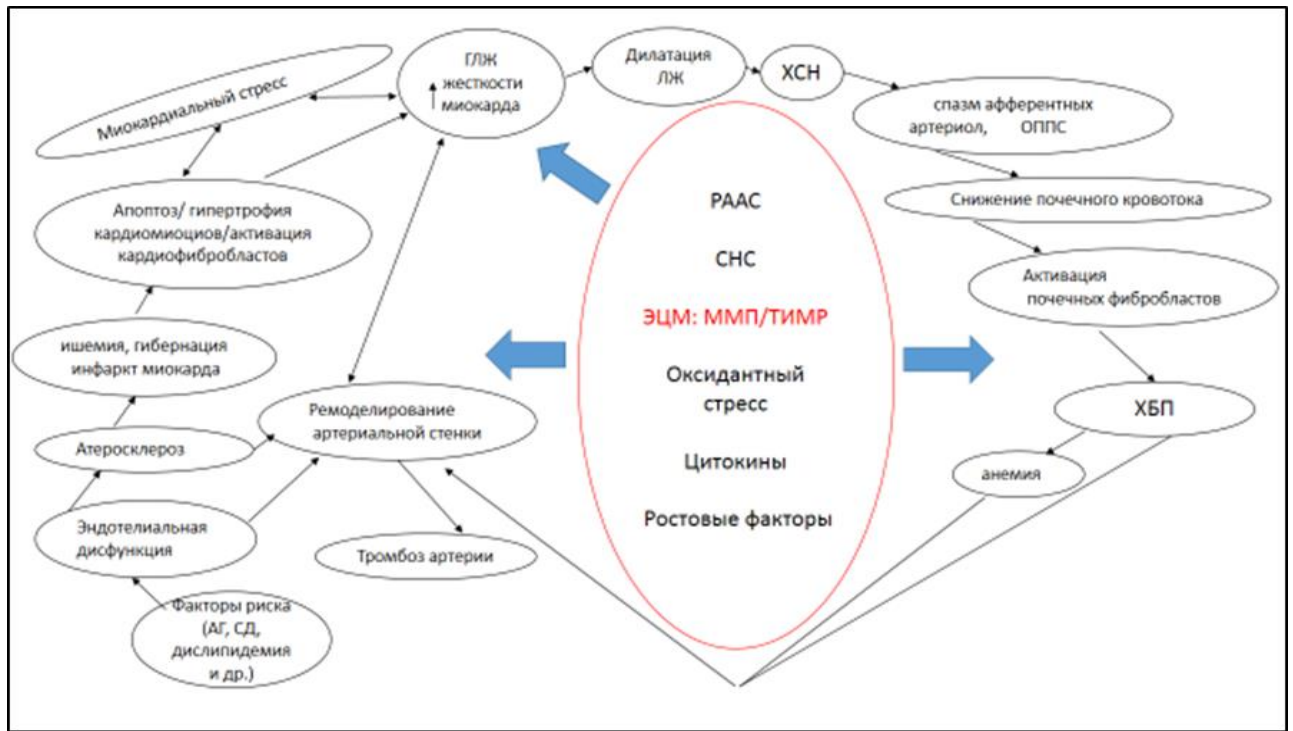
**Рис. 6. Динамика показателей эндогенного коллагенолиза и N-терминального конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида на фоне терапии по группам**

На фоне включения ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН ишемической этиологии отмечено достоверное снижение уровня креатинина сыворотки крови ( $p_{mg}<0,001$ ), клиренса креатинин а ( $p_{mg}<0,001$ ) и увеличение СКФ ( $p_{mg}=0,014$ ) по сравнению с группой сравнения. (табл.18).

Таблица 18

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

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



**Рис.7. Схема взаимосвязей ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности**

## ВЫВОДЫ

1. При развитии и прогрессировании ХСН ишемической этиологии формируется взаимосвязанное ремоделирование органов-мишеней, характеризующееся негативным вентрикуло-артериальным взаимодействием, неблагоприятным вазо- и кардиоренальным синдромом, усугубляющимся при наличии анемии, одним из патогенетических механизмов которого является трансформация эндогенного коллагенолиза (рис.7).
2. По мере снижения фракции выброса левого желудочка, возникновения и прогрессирования его диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда, увеличения миокардиального стресса, уменьшения скорости клубочковой фильтрации почек, при наличии анемии нарастает степень выраженности структурно-функциональной перестройки артериальной стенки, характеризующаяся снижением ее эластичности, растяжимости и увеличением истинной жесткости за счет неблагоприятной деградации коллагена в межклеточном матриксе.
3. Формирование определенной геометрии и выраженность ГЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии взаимосвязаны не только с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью АД, маркерами внезапной кардиальной смерти, но и с нарастанием напряженности миокардиального стресса, прогрессированием как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ, структурно-функциональной перестройкой артериальной

стенки за счет деформации межклеточного матрикса сердца и артерий с увеличением риска образования фиброза. Тяжесть почечной дисфункции не зависит от выраженности ГЛЖ.

4. Повышение среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируется с достоверным снижением систолической функции ЛЖ, усугублением его диастолической дисфункции, более выраженным ремоделированием артериальной стенки и нарастанием напряжения миокардиального стресса ЛЖ при отсутствии взаимосвязи с маркерами экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Развитие и выраженность ГЛЖ, почечной дисфункции не зависит от среднесуточной ЧСС.

5. Возникновение и прогрессирование почечной дисфункции у больных ХСН ишемической этиологии коррелирует не только с изменениями проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки, но и взаимосвязано со степенью выраженности миокардиального стресса и дисбалансом эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа.

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

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

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

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На ранних этапах развития ХСН ишемической этиологии в обследование больных рекомендуется включить комплекс диагностических процедур для выявления поражений органов-мишеней, коррекция которых может замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз.

2. В алгоритм диагностики поражения органов-мишеней при ХСН и мониторинга их состояния в качестве дополнительного компонента обследования данных больных необходимо



включение объемной сфигмоплетизмографии для выявления поражений артериальной стенки с оценкой ее жесткости, эластичности и растяжимости.

3. Обязательным компонентом обследования больных ХСН ишемической этиологии следует считать определение уровня TIMP-1 – как интегрального маркера структурной перестройки сердца, артерий, почек и мишени для медикаментозной терапии с целью регресса и замедления прогрессирования ремоделирования органов-мишеней.

4. Тактика наблюдения за больными ХСН ишемической этиологии должна включать мониторинг показателей функционального состояния почек и уровня гемоглобина, как предикторов прогноза данных больных.

5. Среднесуточную ЧСС следует рассматривать как фактор риска прогрессирования ХСН ишемической этиологии и ремоделирования органов-мишеней и рутинный параметр эффективности лечения.

6. В комплексную терапию ХСН ишемической этиологии рекомендовано включение ивабрадина как в комбинации с БАБ, так и без него, что обеспечивает не только клиническое улучшение, но и регресс ремоделирования органов-мишеней при ХСН при благоприятном профиле его переносимости.

7. Наиболее оптимальным режимом лечения больных ХСН ишемической этиологии для обеспечения регресса ремоделирования органов-мишеней и улучшения течения ХСН является комбинация ивабрадин-периндоприл-бисопролол при условии переносимости бета-адреноблокатора.

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации****1. Публикации в изданиях, включенных в перечень Российских рецензируемых журналов**

1. Козиолова Н.А. Оценка сосудистого ремоделирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности / Козиолова Н.А., Суровцева М.В., Чернявина А.И., Ельцова М.А // **Сердечная недостаточность. - 2010; №2(58). –С.83-88.**
2. Козиолова Н.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка/ Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А. // **Сердечная недостаточность. - 2011; №6(68). – С.350-354.**
3. Козиолова Н.А. Динамика маркеров внезапной кардиальной смерти у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка на фоне терапии ивабрадином. / Козиолова Н.А., Суровцева М.В., Ельцова М.А. // **Сердце. – 2012. - №2(64). – С.83-88.**
4. Суровцева М.В. Клинико-патогенетические особенности больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Ельцова М.А. // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание. 2012. - № 2.**
5. Суровцева М.В. Вариабельность ритма сердца и артериального давления у больных ИБС и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка/ Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Ельцова М.А Шатунова И.М. // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание. - 2012. - № 3.**
6. Суровцева М.В. Анализ маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Шатунова И.М. // **Российский кардиологический журнал. – 2012. -№ 5(97). – С. 52-57.**
7. Суровцева М.В. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И. // **Российский кардиологический журнал. - 2012. - №6(98). – С.60-65.**
8. Суровцева М.В. Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной

гипертензией на фоне терапии ивабрадином / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2012. -№8 (5). – С. 661-666.

9. Чернявина А.И. Оценка сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / Чернявина А.И., Козиолова Н.А., Суровцева М.В. // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание.** - 2013. - № 1.

10. Суровцева М.В. Влияние ивабрадина на диастолическую дисфункцию левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Суровцева М.В., Козиолова Н.А. // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание.** - 2013. - № 3.

11. Суровцева М.В. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Шатунова И.М. // **Кардиосоматика.** – 2013. - № 3(4). – С. 5-10.

12. Суровцева М.В. Коррекция поражений органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И. // **Российский кардиологический журнал.** - 2013. - №3(101). – С.67-73.

## **2. Публикации в прочих изданиях**

13. Суровцева М.В. Первый опыт применения ивабрадина при лечении ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / Суровцева М.В., Скворцова Л.А., Ельцова М.А., Чернявина А.И., Козиолова Н.А. // Научная сессия ПГМА: Сб. материалов. – Пермь, 2007. – С. 17-18.

14. Суровцева М.В. Клинический случай успешного применения ивабрадина в сочетании с бисопрололом при стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности /Суровцева М.В., Скворцова Л.А., Ельцова М.А., Чернявина А.И., Козиолова Н.А.// Российский Национальный Конгресс Кардиологов: Сб. материалов. – Москва, 2007. – С. 298.

15. Чернявина А.И. Возможности сфигмографии в оценке состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС /Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // Международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование»: Сб. материалов. – Палермо (Сицилия), 2007. – С. 239-241.

16. Чернявина А.И. Динамика скорости пульсовой волны и эластичности артерий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии ивабрадином (предварительные

- результаты) / Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // II конгресс специалистов по сердечной недостаточности: Сб. материалов. – Москва, 2007. – С. 38.
17. Суровцева М.В. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипертонической болезнью на фоне терапии ивабрадином (первые результаты) / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Ельцова М.А., Чернявина А.И., Скворцова Л.А. // IV Всероссийская научно-практическая конференция «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии: Сб. материалов. – Москва, 2008. – С. 64-65.
18. Суровцева М.В. Возможности вазопротективного эффекта ивабрадина у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Суровцева М.В., Чернявина А.И., Ельцова М.А. // Научная сессия ПГМА: Сб. материалов. – Пермь, 2008. – С. 59-62.
19. Ельцова М.А. Динамика variability ритма сердца и артериального давления у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином/ Ельцова М.А., Суровцева М.В., Чернявина А.И., Козиолова Н.А. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов.–Москва, 2008. –С. 129.
20. Чернявина А.И. Динамика показателей сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином/ Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов.–Москва, 2008. –С. 402.
21. Козиолова Н.А. Оценка сосудистого ремоделирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности/ Козиолова Н.А., Суровцева М.В., Чернявина А.И., Ельцова М.А. // III конгресс специалистов по сердечной недостаточности: Сб. материалов. – Москва, 2008. – С. 21-22.
22. Козиолова Н.А. Первые результаты применения ивабрадина при лечении ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / Козиолова Н.А., Ельцова М.А., Суровцева М.В., Чернявина А.И., Скворцова Л.А. // 15-й Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство": Сб. материалов конгресса (Тезисы докладов). - Москва, 2008. - С.162-163.
23. Суровцева М.В. Динамика мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне стандартной терапии в сочетании с ивабрадином/ Суровцева М.В., Чернявина А.И., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // XVI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Сб. материалов. – Москва, 2009. – С. 267.

24. Ельцова М.А. Динамика маркеров поражения коллагенового матрикса у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии ивабрадином / Ельцова М.А., Козиолова Н.А., Суровцева М.В., Чернявина А.И. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов. – Москва, 2009. – С. 127.
25. Суровцева М.В. Влияние ивабрадина на диастолическую дисфункцию левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Чернявина А.И., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов. – Москва, 2009. – С. 349.
26. Козиолова Н.А. Сосудистое ремоделирование у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка / Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А. // IV конгресс специалистов по сердечной недостаточности: Сб. тезисов. – Москва, 2009. – С. 45.
27. Суровцева М.В. Возможности ивабрадина в коррекции нарушений функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И. // V конгресс специалистов по сердечной недостаточности: Сб. тезисов. – Москва, 2010. – С. 7-8.
28. Чернявина А.И. Выбор оптимального режима коррекции сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А., Козиолова Н.А. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов. Москва, 2010. Приложение 1 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010. - 9 (6). – С. 351-352.
29. Koziolova N. Vascular remodeling with Ivabradine-induced change in collagenous matrix in patients with chronic heart failure / Koziolova N., Chernyavina A., Surovtseva M. // European Journal of Heart Failure 2010. - Vol.9 (S1), P 462.
30. Koziolova N. Changes of markers for sudden cardiac death in patients with arterial hypertension and coronary artery disease during ivabradine therapy / Koziolova N., Surovtseva M., Eltsova M., Chernyavina A. // Journal of Hypertension, Vol.29, e-Suppl. A, 2011, e 559, PP.44.413.
31. Koziolova N. Peculiarities of changes in collagen matrix and arteries function in patients with chronic heart failure depending on glomerular filtration rate / Koziolova N., Chernyavina A., Surovtseva M. // European Journal of Heart Failure Supplements 2011. - Vol.10 (S2), P 963.
32. Koziolova N. Dynamics of collagen matrix and renal dysfunction parameters in patients with chronic heart failure treated with ivabradine / Koziolova N., Surovtseva M., Chernyavina A. // European Journal of Heart Failure Supplements 2011. - Vol.10 (S2), P 1233.
33. Суровцева М.В. Выявление антиаритмического эффекта ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма / Суровцева М.В.,

Козиолова Н.А., Ельцова М.А., Чернявина А.И. // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. материалов. Москва, 2011. Приложение 1 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. - 10 (6). – С. 300.

34. Koziolova N. The role of anaemia in course of vascular remodeling in patients with ischemic chronic heart failure/ Koziolova N., Chernyavina A., Surovtseva M. // European Journal of Heart Failure 2012. - Vol.11 (S1), P 1311.

35. Koziolova N. Myocardial stress and collagenolysis markers dynamics depending on average diurnal heart rate in patients with chronic heart failure during ivabradine therapy / Koziolova N., Chernyavina A., Surovtseva M. // European Journal of Heart Failure 2013. - Vol.15 (S1), P704.

36. Koziolova N. Structure and function of arterial wall depending on frank of left ventricle hypertrophy in patients with chronic heart failure and arterial hypertension/ Koziolova N., Surovtseva M., Chernyavina A., Shatunova I. // European Journal of Heart Failure 2013. - Vol.15 (S1), P1724.

37. Koziolova N. Condition of intercellular collagen matrix and demping dynamics depending on average diurnal heart rate in patients with chronic heart failure during ivabradine therapy/Koziolova N., Chernyavina A., Surovtseva M. // European Journal of Heart Failure 2013. - Vol.15 (S1), P1149.

### **3. Патенты на изобретения**

1. Чернявина А.И. Способ коррекции сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Чернявина А.И., Козиолова Н.А., Суровцева М.В. // Патент на изобретение № 2364401 от 20.08.2009.

2. Козиолова Н.А. Способ коррекции гипертрофии левого желудочка у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью / Козиолова Н.А., Ельцова М.А., Суровцева М.В.// Патент на изобретение № 2382644 от 27.02.2010

3. Суровцева М.В. Способ коррекции нарушений функции почек у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипертонической болезнью/ Суровцева М.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И. // Патент на изобретение № 2425671 от 10.08.2011.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

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

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