

На правах рукописи

КАРЕВ ЕГОР АНДРЕЕВИЧ

**ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ:
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ
ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Прокудина Мария Николаевна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Куликов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой

Никифоров Виктор Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, медико-биологический факультет, декан; кафедра функциональной диагностики, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» февраля 2023 года в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, адрес сайта: www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2023

Ученый секретарь
Диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания, по-прежнему, занимают лидирующее место в мире среди всех причин смерти. В России в 2020 году доля смертности от болезней системы кровообращения составила 43,9% от всех причин (Федеральная служба государственной статистики, 2020). Своевременная и доступная диагностика болезней сердца и сосудов, включающая функциональные методы исследования, является неотъемлемой частью современной медицины и одним из основных методов неинвазивной диагностики патологии сердца является стресс-эхокардиография (стресс-эхоКГ). Данный метод отличается доступностью, высокой информативностью и диагностической точностью (Pellikka P.A. et al., 2020, Elhendy A., 2018, Sicari R. et al., 2008).

Гипертензивная реакция на нагрузку (ГРН) является распространённым фактором, снижающим специфичность стресс-эхокардиографии в выявлении стенозов коронарных артерий (Marwick T.H., 2003). Транзиторная систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в ответ на неадекватное повышения АД не только влияет на точность стресс-эхоКГ (Ha J.W. et al., 2002), но и является независимым прогностическим фактором (Prada-Delgado O., 2015).

Для повышения чувствительности и специфичности стресс-эхоКГ предложен ряд методов, один из которых - количественная оценка сократимости миокарда ЛЖ в режиме «отслеживания пятен» (speckle tracking). Получаемые в этом режиме значения глобальной продольной деформации (ГПД), сегментарной продольной деформации ЛЖ и некоторые другие показатели могут помочь в выявлении нарушений регионарной сократимости (НРС) исследователю, особенно не обладающему достаточным опытом (Liou K. et al., 2016). Помимо этого, работа в режиме «отслеживания пятен» даёт возможность оценки показателей диссинхронии сократимости ЛЖ (Nesser H.J. et al., 2009), которую так же можно оценивать в режиме трёхмерной эхокардиографии (Bhambhani A. et al., 2018). Анализ диссинхронии ЛЖ имеет значение не только у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и широкими комплексами QRS при отборе на сердечную ресинхронизирующую терапию (Tanaka H. et al., 2010), но может служить маркером субклинической дисфункции ЛЖ у пациентов с узкими комплексами QRS вне зависимости от наличия ХСН и снижения фракции

выброса (ФВ) ЛЖ при развитии артериальной гипертензии (АГ) (Yu C.M. et al., 2007, Yang B. et al., 2008).

В опубликованных клинических исследованиях сократимость ЛЖ у пациентов с ГРН оценивалась только визуально, а данных об использовании количественных методов, в том числе деформации миокарда и диссинхронии ЛЖ при стресс-эхоКГ у данной группы пациентов не найдено. Также мало изучено влияние терапии АГ и ХСН на качественные и количественные характеристики НРС, которые не связаны с коронарными стенозами, поэтому особый интерес представляет оценка этих показателей у пациентов с известной анатомией коронарных артерий.

Цель исследования

Проанализировать частоту возникновения гипертензивной реакции на физическую нагрузку при проведении стресс-эхокардиографии, изучить её взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями, влияние на систолическую функцию левого желудочка и динамику показателей глобальной и регионарной сократимости миокарда в ответ на оптимизацию антигипертензивной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить распространённость гипертензивной реакции у пациентов, направленных на стресс-эхокардиографию с физической нагрузкой.
2. Проанализировать взаимосвязь гипертензивной реакции в ответ на физическую нагрузку с поражением органов-мишеней и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.
3. Сравнить качественные и количественные показатели систолической функции левого желудочка в двух- и трёхмерных режимах у пациентов с гипертензивной и с адекватной реакцией артериального давления на физическую нагрузку.
4. Изучить динамику показателей сократимости левого желудочка на фоне подбора оптимальной гипотензивной терапии.

Научная новизна

При проведении стресс-эхокардиографии выявлены различия показателей деформации миокарда и диссинхронии левого желудочка у пациентов без обструктивного поражения коронарного русла в зависимости от типа реакции артериального давления в ответ на физическую нагрузку.

Определены независимые предикторы ложноположительного результата стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, снижающие специфичность метода у пациентов с артериальной гипертензией.

Установлена положительная динамика качественных и количественных параметров сократимости левого желудочка в ответ на назначение или усиление гипотензивной терапии у пациентов с гипертензивной реакцией на физическую нагрузку при выполнении стресс-эхокардиографии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение выявленных предикторов ложноположительного результата стресс-эхокардиографии и учёт типичных паттернов нарушений регионарной сократимости миокарда при гипертензивной реакции на физическую нагрузку позволит избежать проведения инвазивных диагностических процедур у ряда пациентов.

Доказано, что при проведении стресс-эхокардиографии у пациентов с гипертензивной реакцией на физическую нагрузку прием гипотензивных препаратов, таких как антагонисты рецепторов к ангиотензину, блокаторы кальциевых каналов и диуретики, приводит к улучшению качественных и количественных показателей сократимости левого желудочка.

Установлено, что пациенты с гипертензивной реакцией на нагрузку при проведении стресс-эхокардиографии нуждаются в более детальном обследовании и наблюдении в отношении возможных ассоциированных клинических состояний, а также в достижении целевых уровней артериального давления.

Методология и методы исследования

В ретроспективной части исследования проведён анализ 3434 заключений стресс-эхокардиографии, в проспективное наблюдательное исследование включены 96 пациентов, которым проводилась стресс-эхокардиография с анализом деформации миокарда на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Спектр использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования больных кардиологического профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гипертензивная реакция артериального давления при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой широко распространена и

ассоциирована с большими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и более высоким уровнем риска по шкале SCORE.

2. При проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с гипертензивной реакцией наблюдаются транзиторные нарушения как глобальной, так и регионарной сократимости левого желудочка в виде меньшего прироста фракции выброса, недостаточного прироста или снижения глобальной продольной деформации и нарастания маркеров диссинхронии на нагрузке.

3. Нарушения глобальной и регионарной сократимости левого желудочка в ответ на неадекватное повышение артериального давления при физической нагрузке могут регрессировать на фоне подбора оптимальной медикаментозной терапии различными классами препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством включенных в него пациентов, жёсткими критериями отбора, использованием современных методов обследования, наличием групп сравнения и применением методов статистического анализа, соответствующих поставленным задачам.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, пять из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», одна статья в зарубежном журнале и двое тезисов в зарубежном сборнике материалов научной конференции.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены в виде устных сообщений и постерных докладов на российских и международных конгрессах и форумах: конгресс Российского Кардиологического Общества (Санкт-Петербург, 2017), конгресс ЭХО Белых Ночей – 2018 (Санкт-Петербург, 2018), Форум молодых кардиологов и Всероссийская научная сессия молодых учёных «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (Кемерово, 2018), Санкт-Петербургский эхо-клуб (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийская конференция с международным участием «Каспийские встречи: диалог специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и Форум молодых кардиологов РКО (Астрахань, 2019), «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт-Петербург, 2020), Европейский конгресс сердечно-сосудистой визуализации EACVI – Best of Imaging (Барселона, 2020)

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения функциональной диагностики и в учебный процесс кафедры кардиологии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ.

Личный вклад автора в диссертационное исследование

Автор лично осуществлял поиск и набор пациентов в исследование, клинический осмотр, эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, работу по анализу двухмерных и трёхмерных изображений и систематизацию полученных данных, а также подбор медикаментозной терапии и динамическое наблюдение пациентов. Кроме того, самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), его результатов (главы 3 и 4), их обсуждения (глава 5) и выводов. Список литературы содержит 157 источников. Текст диссертации иллюстрирован 19 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертация включает в себя ретроспективную часть, в которую были включены 3434 пациента. Больные были направлены амбулаторно в НМИЦ им. Алмазова на стресс-эхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле кардиологами города в связи с известной ИБС или подозрением на неё. Проанализированы архивные данные с 2007 до 2020 года. Результаты исследования были подразделены на две группы в зависимости от типа реакции АД на нагрузку. Для каждой из двух групп вычислено и сопоставлено количество положительных и отрицательных результатов. Также проведена оценка характера динамики исследуемых статистических данных с течением времени.

В проспективное исследование были включены 96 пациентов в возрасте от 32 до 84 лет (медиана 58 лет), 51% среди которых составили мужчины и 49% женщины. Были отобраны больные без атеросклеротического поражения коронарных артерий или без гемодинамически значимых стенозов (>50%)

коронарных артерий по данным выполненной инвазивной коронарографии или МСКТ-коронарографии и физически способные выполнить стресс-эхоКГ на тредмиле.

Были приняты следующие критерии исключения больных из исследования:

1. Реваскуляризация миокарда в анамнезе;
2. Постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий;
3. Наличие имплантированного постоянного электрокардиостимулятора;
4. Полная блокада левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме;
5. Снижение ФВ ЛЖ менее 50% (по Simpson);
6. Гемодинамически значимые пороки клапанов сердца и врождённые пороки сердца;
7. Гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия;
8. Неспособность пациента при проведении стресс-эхоКГ преодолеть порог частоты сердечных сокращений (ЧСС), превышающий 60% от максимальной ЧСС для данного возраста;
9. Невозможность получения при стресс-эхоКГ изображений достаточного качества для проведения анализа в режиме «отслеживания пятен»

Время от выполнения коронарографии до первого визита и стресс-эхоКГ составило один год (медиана 173,5 дня).

Артериальную гипертензию различных стадий имели 90 пациентов (93,75%). 22 больных (22,92%) имели ассоциированные клинические состояния (АКС). Среди них было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 6 пациентов (6,25%), перенесённый инфаркт миокарда (ИМ) у 5 пациентов (5,2%), ХСН с сохранной ФВ ЛЖ у 12 пациентов (12,5%), причём у двоих из них ХСН сочеталась с перенесённым ОНМК, у одного пациента ХСН сочеталась с перенесённым ИМ.

У 91 пациента данных за острые и хронические формы ИБС не было. 5 пациентов с указанием на перенесённый ИМ в анамнезе, включённых в исследование, перенесли ИМ 2 типа согласно выписным документам, то есть при коронарографии не имели проявлений атеротромбоза. В данной группе у всех больных при проведении стресс-эхоКГ была неизменная регионарная сократимость ЛЖ в покое и ФВ ЛЖ более 50% (по Simpson), а также отрицательный результат теста, поэтому эти пациенты были включены в исследование.

По результатам стресс-эхоКГ пациенты были разделены на две группы: с ГРН (41 пациент) и без неё (55 пациентов). Критериями ГРН приняты повышение систолического АД ≥ 190 мм рт. ст. у женщин и ≥ 210 мм рт. ст. у

мужчин на любой ступени теста (Lauer MS et al., 1992) или ≥ 180 мм рт. ст. со второй ступени теста вне зависимости от пола (Weiss SA et al., 2010).

Всем пациентам на первом визите после подписания информированного согласия на участие в исследовании были проведены клинический осмотр, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и стресс-эхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле T-2100 (GE Healthcare Inc., США) по стандартному протоколу Bruce (Philips IE 33, Koninklijke Philips Electronics, США). Локальная сократимость ЛЖ оценивалась визуально по 17-сегментной модели с расчётом индекса нарушений регионарной сократимости (ИНРС), глобальная сократимость ЛЖ исследована путём расчёта фракции выброса ЛЖ и показателя отношения давления и конечно-систолического объёма ЛЖ PVR (pressure-volume ratio). Также в покое и при нагрузке проведён анализ сегментарной и глобальной продольной деформации и диссинхронии ЛЖ (CMQ Stress, Philips Ultrasound, Inc. США) и сократимости и диссинхронии ЛЖ в трёхмерном режиме (3D QLab Advanced, Philips Ultrasound, Inc. США)

Медиана наблюдения больных в исследовании составила 1012 дней ($946,0 \pm 409,7$ дней), по завершении исследования в ходе телефонной коммуникации уточнялись клинические исходы (летальный исход, ОНМК, острый ИМ, госпитализация в стационар по поводу ухудшения течения кардиальной патологии). Кроме того, у всех пациентов при телефонном контакте был уточнён факт приёма назначенной терапии и соответствие цифр АД при измерении в домашних условиях целевым значениям $<140/90$ мм рт. ст.

Всем пациентам с некорригированной АГ из группы ГРН проводился подбор оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020) и рекомендациями Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению пациентов с АГ (Williams B. et al., 2018), после чего пациенты были приглашены на повторный визит с выполнением стресс-эхоКГ. У 18 пациентов из группы ГРН достигнута нормотензия и проведено повторное исследование с анализом деформации миокарда, диссинхронии ЛЖ и показателей в режиме 3D. Время между первым и вторым исследованиями составило $138,5 \pm 85,1$ дней (медиана 137,5 дней).

Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) для Windows. Регрессионный анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics 22 (SPSS: An IBM Company,

США) для Windows. Нулевая гипотеза отвергалась при получении значения $P < 0,05$.

Результаты исследования

Распространённость гипертензивной реакции артериального давления на физическую нагрузку и ее влияние на результаты стресс-эхокардиографии

В ретроспективной части исследования по результатам анализа архивных данных отмечено, что с 2007 по 2012гг. число выполненных тестов росло, а после 2012г. на графике регистрировалось плато, при этом среднее количество проводимых за анализируемый месяц тестов составило 294 ± 35 . Число тестов с ГРН и их доля также пропорционально росли, достигнув пика в 2015 году (41,5%), а в период с 2015 по 2020 гг. доля тестов с ГРН снизилась (2016 г. – 24,8%; 2017 г. – 29,1%; в 2018 г. – 28,6%; в 2019 г. – 22,6%; в 2020 г. – 23,5% (все $p < 0,05$).

За весь период анализа данных (14 лет наблюдения) положительный результат стресс-эхоКГ получен у трети обследуемых (33,95%), то есть у 1166 пациентов. Тесты, сопровождавшиеся ГРН, достоверно чаще были положительными в сравнении с тестами с адекватной реакцией АД на нагрузку (40,6% vs. 31,03%, $p < 0,05$). Доля положительных результатов стресс-эхоКГ у пациентов с ГРН была выше, чем такая же доля у пациентов без ГРН во все без исключения годы, но эти различия при анализе методом таблиц сопряжения χ^2 оказались статистически значимыми только в отдельные годы (табл. 1).

Таблица 1 - Количество тестов за месяц, количество положительных тестов и тестов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку по годам и за весь проанализированный период

Год	Количество тестов	Количество тестов с ГРН и %	Количество положительных тестов и %	P*
2007	93	8 (8,6%)	57 (31,29%)	0,11
2008	122	17 (13,93%)	64 (52,46%)	0,28
2009	134	13 (9,7%)	68 (64,18%)	0,27
2010	206	47 (22,82%)	94 (45,63%)	0,24
2011	229	47 (20,52%)	108 (47,16%)	<0,05
2012	281	40 (14,23%)	108 (38,43%)	0,57
2013	333	50 (15,02%)	138 (41,44%)	<0,05

2014	311	85 (27,33%)	101 (32,48%)	<0,05
2015	306	127 (41,5%)	99 (32,35%)	0,14
2016	310	77 (24,84%)	96 (30,97%)	<0,05
2017	227	66 (29,07%)	56 (24,67%)	0,36
2018	315	90 (28,57%)	75 (23,81%)	0,18
2019	248	56 (22,58%)	49 (19,76%)	0,72
2020	319	75 (23,51%)	53 (16,61%)	<0,05
За все годы	3434	798 (23,24%)	1166 (33,95%)	<0,05

Примечания: * при сравнении количества положительных тестов у пациентов с ГРН и без ГРН; ГРН – гипертензивная реакция артериального давления на нагрузку.

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов и исходов в зависимости от реакции артериального давления при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой

Группы с ГРН и без ГРН были сопоставимы между собой по возрасту, половому составу, числу курящих и числу больных с сахарным диабетом 2 типа ($p > 0,05$), но пациенты с ГРН имели больший индекс массы тела ($p < 0,05$) и более частые АКС (перенесённый ИМ, ОНМК, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ) ($p < 0,05$) (Рис. 1), а среди пациентов без АКС значение SCORE было выше ($p < 0,05$), несмотря на более высокие уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в группе без ГРН ($p < 0,05$).

В структуре жалоб неангинозный болевой синдром в грудной клетке описывали достоверно чаще пациенты в группе без ГРН ($p < 0,05$), а основанная на жалобах пред-тестовая вероятность выявления ИБС оказалась достоверно выше у пациентов с ГРН ($p < 0,05$) и имела положительную корреляцию с уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ($r_s=0,79$, $p < 0,05$) и частотой АКС и поражения органов-мишеней ($r_s=0,4$, $p < 0,05$). Пациенты без ГРН чаще не получали гипотензивную терапию ($p < 0,05$).

По завершении проспективного исследования были проанализированы клинические данные 85 из 96 пациентов. В данной группе больных один пациент с ГРН умер (причина смерти – диссекция грудного отдела аорты), два пациента перенесли ОНМК (по одному больному из группы ГРН и без ГРН). Достоверных отличий в частоте госпитализаций и неблагоприятных клинических исходов между группами не выявлено (табл. 2). Однако цифры АД при контроле в домашних условиях выше целевых значений 140/90 мм рт.

ст. отмечались у 7 пациентов в группе ГРН (17,1%) и у 5 больных (9,1%) в группе без ГРН ($p < 0,05$). Кроме того, больные с ГРН были менее привержены гипотензивной терапии. В полном объеме гипотензивную терапию принимали 32 больных (78%) из группы ГРН, а в группе без ГРН 51 пациент (92,7%) ($p < 0,05$).

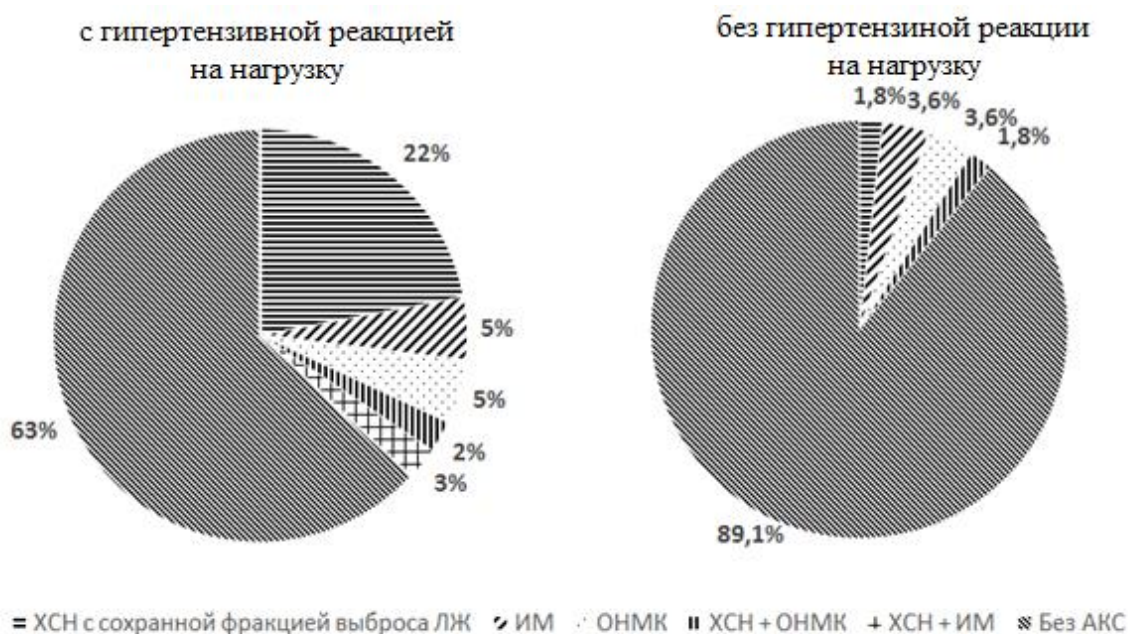


Рис.1 - Ассоциированные клинические состояния в группах пациентов с гипертензивной реакцией артериального давления на физическую нагрузку (справа) и без неё (слева)

Примечания: АКС – ассоциированные клинические состояния; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2 - Осложнения течения заболевания у больных с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p
Летальный исход	1 (2,4%)	0	0,43
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,4%)	1 (1,8%)	0,67
Острый инфаркт миокарда	0	0	-
Госпитализация в стационар по поводу ухудшения течения сердечно-сосудистого заболевания	2 (4,9%)	1 (1,8%)	0,39

Примечания: ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

Сравнительный анализ данных инструментальных исследований пациентов в зависимости от реакции артериального давления при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой

Индекс массы миокарда и относительная толщина стенок ЛЖ были достоверно больше в группе ГРН ($p < 0,05$), где большее число пациентов имели концентрическую гипертрофию ЛЖ ($p < 0,05$). Размер и объём левого предсердия так же были больше в этой группе ($p < 0,05$). Большинство пациентов в группе без ГРН имели нормальную диастолическую функцию ЛЖ ($p < 0,05$), а большинство пациентов в группе ГРН - диастолическую дисфункцию ЛЖ в виде замедления релаксации ЛЖ ($p < 0,05$) или псевдонормализации ($p < 0,05$). Анализ сведений о состоянии экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий не показал достоверных отличий в частоте наличия атеросклеротических бляшек ($p = 0,78$) и толщине комплекса интима-медиа ($p = 0,34$).

При проведении стресс-эхоКГ пациенты с ГРН имели более высокие показатели АД в покое и более низкую толерантность к физической нагрузке (ТФН) ($p < 0,05$) при сопоставимой между группами достигнутой ЧСС ($p = 0,06$) (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку и без неё

показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	P
ТФН, METs	7,4 (5,6; 10,0)	10,2 (8,4; 11,95)	<0,05
Двойное произведение	30530,0 (26250,0; 32490,0)	23360,0 (20667,5; 25840,0)	<0,05
САД в покое, мм рт. ст.	150,0 (130,0; 160,0)	120,0 (110,0; 130,0)	<0,05
ДАД в покое, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	<0,05
САД при нагрузке, мм рт. ст.	210,0 (205,0; 220,0)	160,0 (147,5; 170,0)	<0,05
ДАД при нагрузке, мм рт. ст.	100,0 (90,0; 100,0)	80,0 (80,0; 90,0)	<0,05
Δ САД, мм рт. ст.	70,0 (50,0; 90,0)	40,0 (30,0; 50,0)	<0,05
Δ ДАД, мм рт. ст.	10,0 (0,0; 20,0)	10,0 (0,0; 10,0)	<0,05
Достигнутый % от максимальной ЧСС	87,0 (84,0; 90,0)	90,0 (87,0; 92,0)	0,06

Примечания: ТФН – толерантность к физической нагрузке; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное

давление; Δ САД – прирост систолического артериального давления при физической нагрузке; Δ ДАД – прирост диастолического артериального давления при физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

Из показателей глобальной систолической функции ЛЖ у пациентов с адекватной реакцией АД отмечен более выраженный прирост ФВ ЛЖ в режиме 2D ($p < 0,05$), но не в режиме 3D ($p = 0,09$). Не было достоверных различий так же и в значении показателя PVR, отражающего работу ЛЖ ($p = 0,88$). Согласно визуальной оценке, частота наличия НРС и ИНРС не отличались в покое ($p = 0,65$ и $p = 0,39$ соответственно), но НРС выявлялись чаще и ИНРС был больше в группе ГРН после нагрузки ($p < 0,05$) (табл. 4).

Среди 20 пациентов с переходящими НРС при нагрузке большинство находилось в группе ГРН – 19 больных (95%), в группе без ГРН только у одной пациентки регистрировалось ухудшение локальной сократимости на нагрузке. Наиболее часто наблюдалось ухудшение сократимости боковой стенки ЛЖ (14 больных, 70%), несколько реже – нижней стенки (6 больных, 30%), у трёх пациентов (15%) отмечено нарушение сократимости нижнебоковой (задней) стенки, ещё у трёх (15%) – межжелудочковой перегородки и наиболее редко – передней стенки (2 пациента) (10%) и верхушки ЛЖ (2 пациента) (10%). Количество сегментов, сократимость которых при нагрузке ухудшалась составляло от 1 до 10 (3,0 (2,0; 3,5)).

В ходе анализа систолической функции ЛЖ в режиме «отслеживания пятен» выявлено, что у пациентов с ГРН при нагрузке показатель ГПД был достоверно ниже и у этих пациентов он меньше прирастал по отношению к исходному значению ($p < 0,05$) (Табл. 4). При этом систолическое АД и ГПД на пике нагрузки, а также систолическое АД и прирост ГПД при нагрузке имели достоверные обратные корреляции ($r_s = 0,51$, $p < 0,05$ и $r_s = 0,54$, $p < 0,05$ соответственно) (рис. 2).

Предикторами недостаточного прироста ГПД были возраст пациента старше 60 лет ($p < 0,05$), двойное произведение более 26010 ($p < 0,05$) и ГПД при нагрузке выше -22% ($p < 0,05$), а предикторами появления зон нарушения регионарной сократимости - систолическое АД в покое выше 140 мм рт. ст. ($p < 0,05$), прирост ФВ ЛЖ в режиме 2D менее 6% ($p < 0,05$) и снижение Tmsv%R-R в режиме 3D более 4% ($p < 0,05$).

Среди трёх проанализированных индикаторов диссинхронии ЛЖ в режиме «отслеживания пятен», достоверно большие значения в группе ГРН были получены для показателя стандартного отклонения времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда на нагрузке

(STE-TIME SD-IMPOST) ($p < 0,05$), а из двенадцати индикаторов диссинхронии, оценённых в трёхмерном режиме достоверные отличия выявлены только в индексированном на длину интервала RR стандартном отклонении времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов (3D- ΔT_{msv} 16-SD %RR) - его значение было достоверно выше в группе без ГРН ($p < 0,05$) (табл. 4).

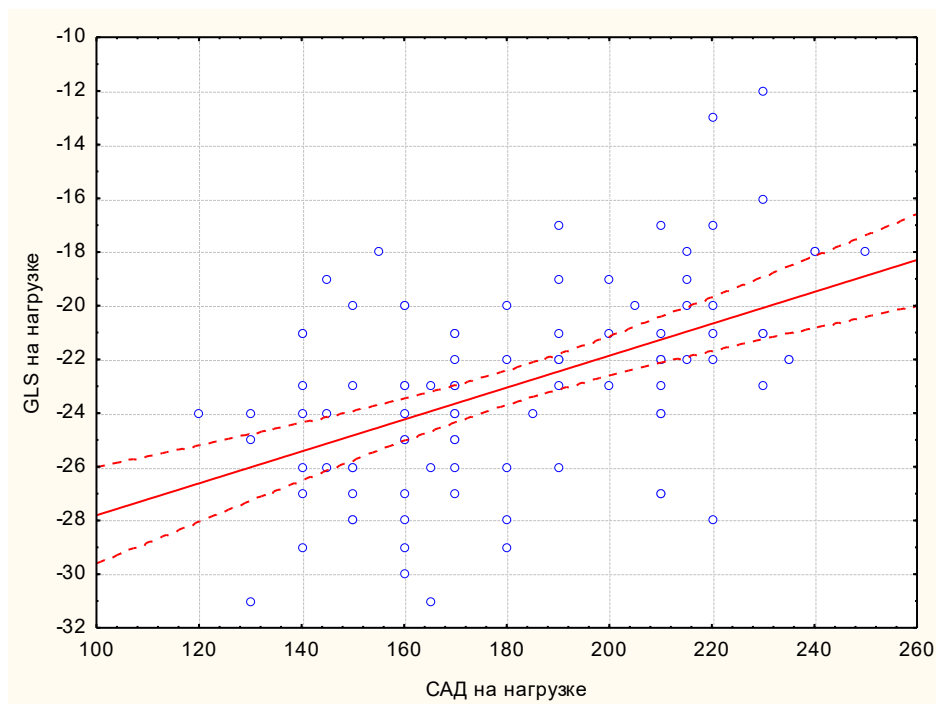


Рис.2 - Корреляция систолического артериального давления и глобальной продольной деформации на пике физической нагрузки при выполнении стресс-эхокардиографии

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ГПД/GLS – глобальная продольная деформация (global longitudinal strain)

Таблица 4 - Показатели систолической функции и диссинхронии левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку и без неё

Показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p
ΔФВ ЛЖ в режиме 2D, %	5,0 (4,0; 7,0)	10,0 (8,0; 12,5)	<0,05
ΔФВ ЛЖ в режиме 3D, %	8,25 (4,0; 8,25)	8,25 (8,15; 11,65)	0,09
НРС в покое	3 (7,32%)	1 (1,8%)	0,21
НРС при нагрузке	19 (46,34%)	1 (1,8%)	<0,05
ИНРС в покое	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,55
ИНРС при нагрузке	1,0 (1,0; 1,18)	1,0 (1,0; 1,0)	<0,05

ГПД при нагрузке	-21,0 (-22,0; -19,0)	-24,0 (-26,5; -23,0)	<0,05
ΔГПД	0,0 (-1,0; 2,0)	4,0 (2,0; 6,0)	<0,05
STE-TIME SD-IMPOST, мсек	43,95±15,32	36,71±14,10	<0,05
3D-ΔTmsv 16-SD %RR, %	0,19±3,47	1,97±5,40	<0,05

Примечания: ΔФВ ЛЖ – прирост фракции выброса левого желудочка при физической нагрузке; НРС – нарушения регионарной сократимости; ИНРС – индекс нарушений регионарной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; ΔГПД – прирост глобальной продольной деформации; STE-TIME SD-IMPOST – стандартное отклонение времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда на пике нагрузки; 3D-ΔTmsv 16-SD %RR – разница между индексированными на длину интервала RR стандартными отклонениями времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в покое и на пике нагрузки; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

При исключении из общего анализа 12 пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ указанные различия между группами сохраняли статистическую достоверность за исключением общего холестерина, различия в котором стали незначимыми ($p > 0,05$) и пред-тестовой вероятности выявления ИБС, которая стала равноценной у пациентов с ГРН и без неё ($p > 0,05$), вероятно из-за исключения из группы четверти пациентов, относящихся к старшей возрастной группе и предъявлявших жалобы на одышку. Кроме того, из двух показателей диссинхронии STE-TIME SD-IMPOST и 3D-ΔTmsv 16-SD %RR, показавших различия при исходном анализе, после исключения из анализа пациентов с ХСН статистическая достоверность отличий сохранилась только у второго из них ($p < 0,05$) и не сохранилась у первого ($p = 0,09$).

Динамика функции левого желудочка у пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку на фоне подбора гипотензивной терапии

Из 41 пациента в группе ГРН 18 пациентам (43,9%) была подобрана гипотензивная терапия и выполнена повторная стресс-эхоКГ. Нормотензия была достигнута у 17 пациентов (94,4%) за счёт титрации дозировок препаратов, поэтому достоверные отличия в спектре принимаемых препаратов отмечены только для тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, которые были добавлены у 7 пациентов (41,2%). У одного пациента нормализация АД отмечена на фоне снижения веса и ограничения потребления алкоголя.

ТФН при втором тесте была достоверно выше по сравнению с первым. Если при первом тесте выявлены отрицательные корреляции ТФН с

систолическим АД в покое ($r_s = -0,5$, $p < 0,05$), приростом АД при нагрузке ($r_s = 0,58$, $p < 0,05$) и возрастом пациентов ($r_s = -0,67$, $p < 0,05$), то после оптимизации терапии АГ при втором тесте сохранялась лишь отрицательная корреляция ТФН и возраста ($r_s = -0,75$, $p < 0,05$).

НРС ЛЖ в покое при первом тесте наблюдались у двух больных (11,8%), при этом сократимость ухудшалась при нагрузке у 13 больных (72,2%), при повторном тесте НРС в покое сохранялись у тех же двух пациентов (11,8%), один из которых также по-прежнему имел ухудшение сократимости при нагрузке (5,5%). У оставшихся 12 пациентов с эхокардиографическими критериями положительного первого теста при адекватном повышении АД во время второй пробы сократимость не становилась хуже. Расчётный ИНРС при нагрузке был достоверно больше исходно, чем на фоне усиленной терапии. Также при втором тесте отмечен больший прирост ФВЛЖ в режимах 2D и 3D, большие значения ГПД при нагрузке и больший её прирост по отношению к исходной (Δ ГПД). ГПД в покое и достигнутая ЧСС при этом не претерпели существенных изменений (рис 3, табл. 5).

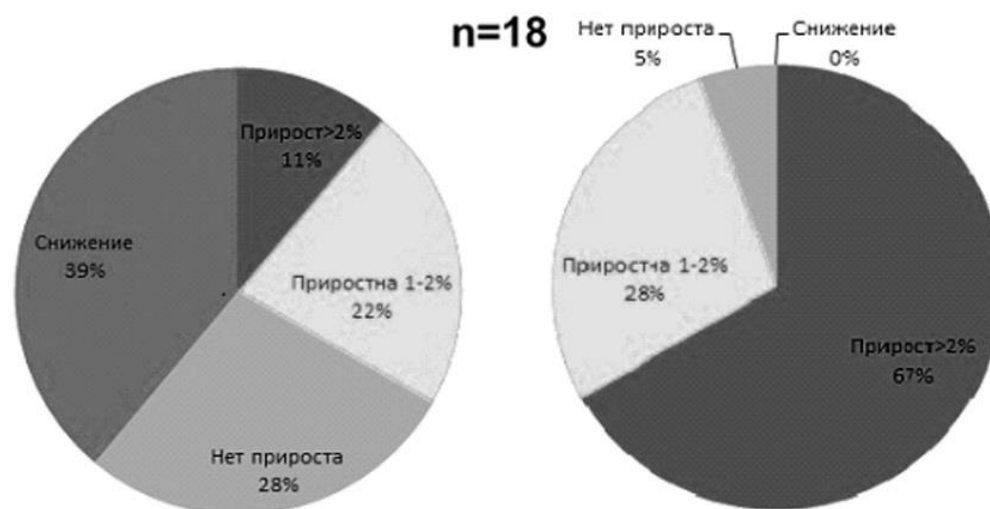


Рис. 3 - Изменения глобальной продольной деформации до (слева) и после (справа) подбора оптимальной медикаментозной терапии

Таблица 5 - Динамика показателей стресс-эхокардиографии, сократимости левого желудочка и диссинхронии до и после подбора медикаментозной терапии

Параметр	Тест 1	Тест 2	P
ТФН	7,1 (4,6; 8,5)	8,55 (5,8; 10,3)	<0,05
САД в покое	150,0 (140,0; 160,0)	127,5 (120,0; 130,0)	<0,05
САД при нагрузке	210,0 (200,0; 220,0)	170,0 (160,0; 180,0)	<0,05
ФВ при нагрузке	68,0 (64,0; 70,0)	72,0 (70,0; 75,0)	<0,05
Δ ФВ	4,5 (3,0; 6,0)	9,5 (7,0; 10,0)	<0,05
Δ ФВ-3D	3,65 (1,2; 6,7)	7,85 (4,55; 15,8)	<0,05
ИНРС в покое	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	-
ИНРС при нагрузке	1,18 (1,0; 1,29)	1,0 (1,0; 1,0)	<0,05
ГПД в покое	-21,0 (-23,0; -20,0)	-21,0 (-22,0; -19,0)	0,9
ГПД при нагрузке	-21,0 (-22,0; -17,0)	-24,5 (-27,0; -21,0)	<0,05
Δ ГПД	0,0 (-1,0; 1,0)	3,0 (2,0; 4,0)	<0,05
3D- Δ Tmsv 16-SD %RR	0,03 (-1,36; 1,16)	-0,45 (-1,67; 0,14)	0,2
STE-TIME SD-IMPOST	45,5 (38,0; 55,0)	31,0 (25,0; 39,0)	<0,05

Примечания: ТФН – толерантность к физической нагрузке; САД – систолическое артериальное давление; ИНРС – индекс нарушения регионарной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; ФВ – фракция выброса; 3D- Δ Tmsv 16-SD %RR – прирост индексированного на длину интервала RR стандартного отклонения времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов; STE-TIME SD-IMPOST - стандартное отклонение времени от начала QRS до пика деформации во всех сегментах ЛЖ при нагрузке.

Пример изменений ГПД в покое и при нагрузке до и после подбора гипотензивной терапии представлен на рисунке 4.

Корреляционный анализ эффектов каждого класса препаратов на систолическую функцию ЛЖ показал, что приём при втором тесте петлевых диуретиков имел положительную корреляцию с ГПД в покое ($r_s=0,51$, $p < 0,05$) и при нагрузке ($r_s = 0,55$, $p < 0,05$), а спиронолактона – положительную корреляцию с ГПД при нагрузке ($r_s = 0,53$, $p < 0,05$), добавление к исходной терапии блокаторов кальциевых каналов достоверно коррелировало с лучшим приростом ГПД при нагрузке ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$), а добавление спиронолактона – с большим значением ФВ ЛЖ при нагрузке ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$). Кроме того, у пациентов, принимавших антагонисты рецепторов к ангиотензину отмечен лучший прирост ФВ ЛЖ в режиме 2D ($r_s = 0,53$, $p < 0,05$), и напротив, у

пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы был меньше прирост ФВ ЛЖ в режиме 3D ($r_s = -0,63$, $p < 0,05$). Приём препаратов других групп при втором тесте не имел достоверных корреляций с параметрами систолической функции ЛЖ.

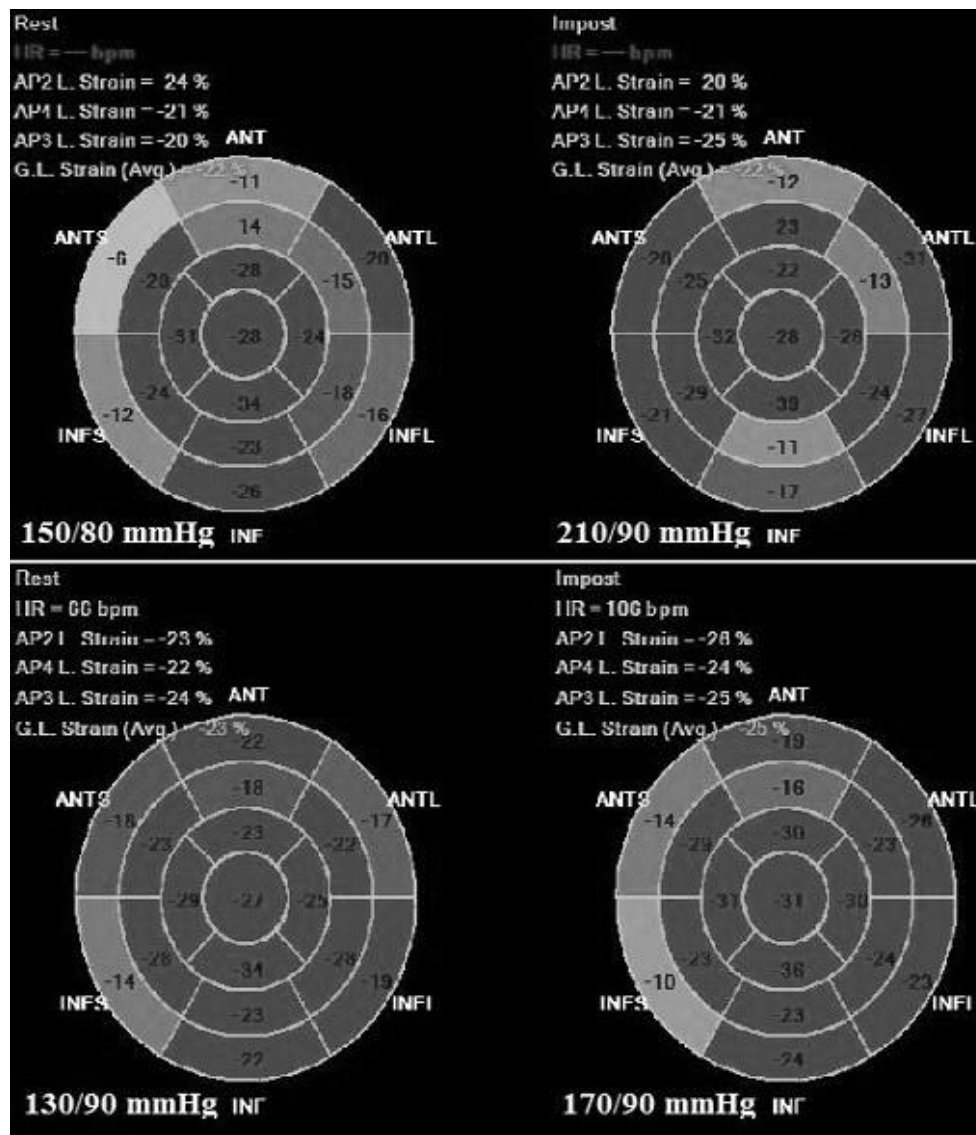


Рис. 4 - Улучшение глобальной продольной деформации при стресс-эхокардиографии на тредмиле у пациента с артериальной гипертензией и гипертензивной реакцией на нагрузку

Примечания: диаграммы слева соответствуют покою, справа – пику нагрузки; сверху – тест на фоне терапии периндоприлом 2,5 мг и индапамидом 0,625 мг, ГПД не прирастает (в покое: -22%, при нагрузке: -22%); внизу – тест на фоне терапии периндоприлом 5 мг и индапамидом 1,25 мг, ГПД прирастает (в покое: -23%, при нагрузке: -25%)

Показатель диссинхронии ЛЖ STE-TIME SD-IMPOST стал достоверно меньше при втором тесте ($p < 0,05$). STE TIME SD REST, то есть маркер диссинхронии в покое исходно коррелировал с массой миокарда ЛЖ ($r_s = 0,49$, $p < 0,05$). Корреляции ГПД и показателей диссинхронии в режиме «отслеживания пятен» в покое и при нагрузке с добавлением любых препаратов не наблюдалось. Анализ диссинхронии ЛЖ в трёхмерном режиме не продемонстрировал какой-либо достоверной динамики, связанной с оптимизацией терапии и не выявил достоверных корреляций ни с одним из клинических и эхокардиографических показателей.

Суммарное количество сегментов, сократимость которых ухудшалась при нагрузке, во всей выборке составило 70. При сопоставлении каждого из этих 70 сегментов с нарушенной сократимостью с таким же в отношении топике расположением сегментом с нормальной сократимостью у пациентов из группы без ГРН, в гипокинетичных сегментах сегментарная продольная деформация оказалась ниже, чем в сегментах с нормальной сократимостью (-22,0 (-26,0; -17,0)% vs. -26,0 (-32,0; -22,0)%, $p < 0,05$), а задержка от начала QRS до пика сегментарной деформации длиннее в абсолютном значении ($p < 0,05$) и в индексированном на длину интервала RR значении ($p < 0,05$).

Выводы

1. Среди больных, направленных на стресс-эхокардиографию, гипертензивная реакция на физическую нагрузку встречается у 23% пациентов и имеет достоверную взаимосвязь с более частым положительным результатом теста.
2. Пациенты с гипертензивной реакцией на нагрузку даже при отсутствии обструктивного поражения коронарного русла, имеют более высокий уровень сердечно-сосудистого риска и частые ассоциированные клинические состояния, прежде всего, хроническую сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка.
3. У больных с гипертензивной реакцией на нагрузку при проведении стресс-эхокардиографии выявляются транзиторные нарушения регионарной сократимости, преимущественно нижней и боковой стенок левого желудочка, подтверждением которых являются сравнительно низкие показатели сегментарной продольной деформации и более выраженные показатели диссинхронии гипокинетичных сегментов.
4. При проведении стресс-эхокардиографии гипертензивная реакция на нагрузку, даже в отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий, может индуцировать нарушение глобальной систолической функции левого желудочка в виде меньшего прироста фракции выброса и глобальной

продольной деформации, а также появления маркеров транзиторной диссинхронии.

5. На фоне подбора антигипертензивной терапии нарушения глобальной и регионарной сократимости левого желудочка, а также диссинхрония при наличии узких комплексов QRS, возникающие у пациентов с гипертензивной реакцией при проведении стресс-эхокардиографии, могут регрессировать после нормализации цифр артериального давления.

Практические рекомендации

1. Систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. перед проведением стресс-эхокардиографии может быть предиктором появления транзиторных нарушений локальной сократимости левого желудочка сразу после окончания физической нагрузки.

2. Высокий риск ложноположительного результата стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с гипертензивной реакцией диктует необходимость тщательного подбора медикаментозной терапии перед исследованием.

3. Больные с гипертензивной реакцией на нагрузку нуждаются в глубоком обследовании на предмет ассоциированных клинических состояний, особенно в выявлении критериев хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

4. Анализ глобальной продольной деформации и диссинхронии левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с артериальной гипертензией позволяет выявить субклиническую систолическую дисфункцию левого желудочка не только в покое, но и при нагрузке.

5. Применение препаратов из групп антагонистов рецепторов к ангиотензину, блокаторов кальциевых каналов и спиронолактона при лечении артериальной гипертензии, а также подбор комплексной диуретической терапии при наличии хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса оказывает положительное влияние на показатели сократимости левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведение исследований с динамической оценкой параметров сократимости левого желудочка, включая деформацию миокарда, на фоне подбора антигипертензивной терапии различными классами

препаратов позволит определить оптимальную схему лечения и минимизировать вероятность получения ложноположительного результата. Кроме того, представляет большой интерес изучение микроваскулярной дисфункции у пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку при помощи методик оценки резерва коронарного кровотока. Помимо возможностей ультразвуковой и доплерографической оценки кровотока может быть перспективным проведение позитронной эмиссионной компьютерной томографии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с положительным результатом стресс-эхокардиографии, но не имеющих обструктивного поражения коронарных артерий.

Список основных научных трудов, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Количественная ультразвуковая оценка показателей деформации миокарда: от теории к практике / Карев Е.А., Вербило С.Л., Малев Э.Г., Прокудина М.Н., Мочалов П.А., Боброва Е.А., Малинина Н.П., Козленок А.В. // Трансляционная медицина. – 2020. – № 6. – С. 16-28.**
- 2. Гипертензивная реакция на нагрузку: распространенность и влияние на результаты стресс-эхокардиографии / Карев Е.А., Вербило С.Л., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 6. С.648-655.**
- 3. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии / Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербило С.Л., Прокудина М.Н. // Кардиология. – 2021. – №2. – С.62-68.**
- 4. Профили сердечно-сосудистого риска и результаты стресс-эхокардиографии у пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку / Карев Е.А., Малев Э.Г., Суворов А.Ю., Вербило С.Л., Прокудина М.Н. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №5. – С.4183.**
- 5. Гипертензивная реакция артериального давления на нагрузку: влияние на систолическую функцию левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой / Карев Е.А., Малев Э.Г., Суворов А.Ю., Боброва Е.А., Вербило С.Л., Прокудина М.Н. // Креативная кардиология. – 2021. – № 3. – С.354–366.**
6. Global longitudinal strain and left ventricle dyssynchrony changes during stress echocardiography in response to antihypertensive treatment optimization / E Karev, S Verbilo, E Malev, M Prokudina, A Suvorov // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging – 2021. – Vol. 22. – Issue Supplement 1
7. The influence of afterload on left ventricular contractility: 2D-strain and dyssynchrony in stress echocardiography / E Karev, S Verbilo, E Malev, M

Prokudina, A Suvorov // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* – 2021. – Vol. 22. - Issue Supplement 1

8. The impact of medical therapy on left ventricular strain: Current state and future perspectives / E Karev, S Verbilo, E Malev, M Prokudina // *Journal of Clinical Ultrasound* – 2022 Sep; 50(7): 887-898.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКС – ассоциированное клиническое состояние

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПД – глобальная продольная деформация

ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИНРС – индекс нарушений регионарной сократимости

ЛЖ – левый желудочек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НРС – нарушения регионарной сократимости

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Стресс-эхоКГ – стресс-эхокардиография

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФВ – фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ - эхокардиография