

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАРЕВ

Егор Андреевич

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

3.1.20 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук М.Н. Прокудина

Санкт-Петербург - 2022

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, её место в диагностике ишемической болезни сердца.....	12
1.2. Гипертензивная реакция артериального давления при стресс-эхокардиографии, её распространённость, прогностическая значимость феномена и влияние на результат исследования.....	16
1.3. Деформация миокарда левого желудочка, её методологические особенности и место в современной кардиологии.....	20
1.3.1. Деформация миокарда в режиме «отслеживания пятен», её определение и методологические особенности.....	20
1.3.2. Клинические аспекты применения анализа деформации миокарда левого желудочка в режиме «отслеживания пятен».....	22
1.4. Диссинхрония левого желудочка, методы её оценки и области применения...	25
1.5. Влияние медикаментозной терапии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности на показатели деформации и диссинхронии миокарда левого желудочка в режиме «отслеживания пятен».....	27
Глава 2. Материалы и методы.....	33
2.1. Организация исследования.....	33
2.2. Методы обследования пациентов.....	39
2.3. Характеристики пациентов и деление их на группы.....	45
2.4. Методы статистической обработки.....	51

Глава 3. Гипертензивная реакция артериального давления: её распространённость и влияние на систолическую функцию левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой (результаты исследования).....	54
3.1. Распространённость гипертензивной реакции артериального давления на физическую нагрузку и её влияние на результаты стресс-эхокардиографии.....	54
3.2. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов и исходов в зависимости от реакции артериального давления при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой.....	56
3.3. Сравнительный анализ данных инструментальных исследований пациентов в зависимости от реакции артериального давления при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой.....	63
3.4. Сравнительный анализ клинических данных и результатов стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка.....	77
3.5. Результаты анализа качественных и количественных характеристик глобальной и сегментарной сократимости и диссинхронии левого желудочка у пациентов без стенозов коронарных артерий.....	80
Глава 4. Динамика функции левого желудочка у пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку на фоне подбора гипотензивной терапии (результаты исследования).....	83
4.1. Подбор медикаментозной терапии артериальной гипертензии у пациентов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку и результаты лечения.....	83

4.2. Динамика показателей стресс-эхокардиографии до и после подбора терапии артериальной гипертензии.....	89
4.3. Динамика параметров глобальной систолической функции левого желудочка при нагрузке до и после подбора гипотензивной терапии.....	89
Глава 5. Обсуждение результатов.....	96
Выводы.....	107
Практические рекомендации.....	108
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	109
Список сокращений и условных обозначений.....	110
Список литературы.....	112

Введение

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующее место в мире среди всех причин смерти. Так, по данным ВОЗ, в 2019 году умерли 18,6 миллионов человек от болезней системы кровообращения, что составляет более 30% от общей смертности в мире (Roth G.A. et al., 2020). В высокоразвитых странах заболеваемость и смертность от патологии сердечно-сосудистой системы в последние десятилетия снизилась, благодаря ранней диагностике и профилактике заболеваний сердца. Так, доля смертности от сердечно-сосудистой патологии в 2016 году в странах Европы составляла 45% от всех заболеваний (Townsend N. Et al., 2016), в 2019 году - в США 23,4% (Benjamin E.J. et al., 2019). Однако, в России, несмотря на улучшение ситуации с выявлением и лечением сердечно-сосудистых заболеваний, доля смертности в 2020 году достигала 43,9% среди 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. Данный метод отличается доступностью, высокой информативностью и диагностической точностью (Sicari R. et al., 2008).

Гипертензивная реакция на нагрузку является весьма распространённым фактором, снижающим специфичность стресс-эхокардиографии в выявлении стенозов коронарных артерий (Marwick T.H., 2003). Транзиторная систолическая дисфункция левого желудочка в ответ на неадекватное повышения артериального давления не только влияет на точность стресс-эхокардиографического

исследования (Ha J.W. et al., 2002), но и является независимым прогностическим фактором (Prada-Delgado O., 2015).

Для повышения чувствительности и специфичности метода стресс-эхокардиографии предложен ряд методик, одной из которых является количественная оценка сократимости миокарда левого желудочка в режиме «отслеживания пятен» (speckle tracking). Получаемые в этом режиме значения глобальной продольной деформации, сегментарной продольной деформации и некоторые другие показатели могут помочь в формировании заключения исследователю, особенно не обладающему достаточным опытом (Liou K. et al., 2016). Помимо этого, работа в режиме «отслеживания пятен» даёт возможность оценки показателей диссинхронии сократимости левого желудочка (Nesser H.J. et al., 2009), которую так же можно оценивать в режиме трёхмерной эхокардиографии (Bhambhani A. et al., 2018). Доказано, что анализ диссинхронии левого желудочка имеет значение не только у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и широкими комплексами QRS при отборе на сердечную ресинхронизирующую терапию (Tanaka H. et al., 2010), но может служить маркером субклинической дисфункции левого желудочка у пациентов с узкими комплексами QRS вне зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и снижения фракции выброса левого желудочка при развитии артериальной гипертензии (Yu C.M. et al., 2007, Yang B. et al., 2008).

В опубликованных клинических исследованиях, посвящённых нарушениям сократимости левого желудочка у пациентов с гипертензивной реакцией давления на нагрузку проводилась только визуальная оценка этих нарушений, но данных об использовании количественных методов, в том числе деформации миокарда и диссинхронии левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии у данной группы пациентов нет. Ещё менее изученным представляется влияние приёма медикаментозной терапии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности на качественные и количественные характеристики

нарушений регионарной сократимости, которые не связаны с коронарными стенозами, поэтому особый интерес представляет оценка этих показателей у пациентов с известной анатомией коронарных артерий. Данные исследований говорят в пользу возможного влияния на глобальную продольную деформацию в покое при лечении антигипертензивными препаратами (Tadic M. et al., 2020), однако влияние этих препаратов на глобальную продольную деформацию и диссинхронию левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой не изучено.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, её место в диагностике ишемической болезни сердца

Несмотря на быстрое развитие возможностей медицинской помощи пациентам с острыми и хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний, острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и сердечная недостаточность являются по-прежнему ведущими причинами смерти не только пожилых пациентов, но и больных трудоспособного возраста (Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R. et al., 2016)(Avan A., Digaleh H., Di Napoli M. et al., 2019)(Savarese G., Lund L.H., 2017). Помимо своевременного выявления атеросклеротических бляшек в доступных визуализации сосудах, важным является проведение функциональных исследований. Поскольку данные электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (эхоКГ) при ИБС зачастую оказываются недостаточно информативными, для постановки диагноза и определения прогноза пациентов с промежуточной пред-тестовой вероятностью требуется проведение стресс-тестов (Mahmoodzadeh S., Moazenzadeh M., Rashidinejad H. et al., 2011). Известно, что чувствительность рутинного нагрузочного теста с ЭКГ невелика и составляет 45-50% (Froelicher V.F., Lehmann K.G., Thomas R. et al., 1998), поэтому предпочтительно использовать визуализирующие тесты, к которым относят стресс-эхокардиографию (стресс-эхоКГ), радионуклидные исследования и стресс-магнитно-резонансную томографию (Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E. et al., 2018). Физическая нагрузка на беговой дорожке (тредмиле), вертикальном или горизонтальном велоэргометре может использоваться в качестве стресс-агента при стресс-эхоКГ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), а фармакологические препараты, такие как добутамин, аденозин, дипиридамола и регаденозон – при стресс-магнитно-резонансной томографии и позитронной

эмиссионной томографии (ПЭТ) сердца (Wolk M.J., Bailey S.R., 2014). Сравнительно редко в российской клинической практике в качестве агента, провоцирующего ишемию миокарда, используют чреспищеводную стимуляцию сердца (Gligorova S., Agrusta M., 2005). Выбор модальности и стресс-агента определяется клиническими особенностями каждого пациента, а также диагностическими возможностями конкретного лечебного учреждения. Стресс-эхоКГ с физической нагрузкой является наиболее доступным и, в то же время, достаточно информативным методом диагностики ИБС. В среднем чувствительность метода составляет 88%, а специфичность 83% (Pellikka P.A., Nagueh S.F., Elhendy A.A. et al., 2007), что сопоставимо с чувствительностью и специфичностью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -sestamibi (86% и 66% соответственно), ^{201}Tl (86% и 66% соответственно) и лишь незначительно уступает этим же показателям при ПЭТ с ^{82}Rb (90% и 88% соответственно) и ^{13}N (92% и 86% соответственно) (Al Moudi M., Sun Z., Lenzo N., 2011), а также стресс-магнитно-резонансной томографии (89% и 85% соответственно) (Desai R.R., Jha S., 2013). Кроме того, физическая нагрузка является безопасным и физиологичным стресс-агентом, не требует больших временных затрат и обязательной предварительной отмены бета-блокаторов (Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al., 2008).

Причинами ложно-отрицательного результата стресс-эхоКГ могут быть неадекватная нагрузка, влияние антиангинальной терапии, умеренные стенозы коронарных артерий, изолированное поражение огибающей артерии, плохое качество визуализации и задержка во времени начала сканирования (Marwick T.H., 2003).

К факторам, из-за которых тест может быть расценен как положительный при отсутствии коронарных стенозов относят гипердиагностику, ошибки при трактовке сократимости базального сегмента нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) и парадоксального движения межжелудочковой перегородки (МЖП) на фоне полной блокады левой ножки

пучка Гиса (ПБЛНПГ), у пациентов с кардиомиопатиями, после аорто-коронарного шунтирования (АКШ), а также при наличии гипертензивной реакции на нагрузку (ГРН) (Marwick T.H., 2003).

Несомненно, точность метода во многом зависит от опыта исследователя и качества полученных в ходе стресс-эхоКГ изображений сердца, а также от типа используемого стресс-агента. Особый интерес представляет собой изучение факторов, ассоциированных с получением ложно-положительного результата теста, таких как ПБЛНПГ, имплантированный постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС), дилатационная кардиомиопатия. Считается, что информация о пред-тестовой вероятности, жалобах пациента и результатах интерпретации ЭКГ при нагрузке может формировать «предвзятость исследователя» и влиять на точность метода (Tighe J.F. Jr., Steiman D.M., Vernalis M.N. et al., 1997), однако прямых исследований чувствительности и специфичности при разных способах интерпретации нет.

Самая низкая специфичность стресс-эхоКГ в выявлении ишемии миокарда доказана при поражении правой коронарной артерии (ПКА) - 82,3% (Rashidinejad H., Noohi F., Ojaghi Z. et al., 2002), однако вопрос механизма нарушения сократимости базального сегмента нижней стенки ЛЖ при нагрузке при отсутствии стенозов ПКА остаётся малоизученным. Выдвинуто предположение, что более выраженная гипертрофия и напряжение («wall stress») базальных сегментов МЖП и нижней стенки может быть связано с большим радиусом ЛЖ на этом уровне и объясняется законом Лапласа (Sabbah H.N., Marzilli M., Stein P.D., 1981), согласно которому напряжение стенки прямо зависит от давления в камере и её радиуса, и обратно зависит от толщины стенки. Исходя из этого, значение напряжения стенки ЛЖ в направлении от верхушки к митральному клапану, вероятно, экспоненциально нарастает.

Наконец, нарушение систолической функции ЛЖ при ГРН также является фактором, определяющим ложно-положительный результат стресс-эхоКГ.

Повышение точности стресс-эхоКГ и выявление предикторов её ложноположительного результата исключительно актуально. Среди способов повышения точности метода ряд авторов предлагает дополнить стресс-эхоКГ трёхмерной эхокардиографией (Badano L.P., Muraru D., Rigo F. et al., 2010), применить эхо-контрастные препараты, в том числе с оценкой перфузии миокарда (Abdelmoneim S.S., Mulvagh S.L., Xie F., O'Leary E. et al., 2015), а также использовать картирование коронарного кровотока (Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2020).

Необходимость в количественной оценке сократимости миокарда привела к разработке и внедрению в практику методов оценки деформации миокарда, первым из которых стал анализ в режиме тканевой доплерографии (Bjork Ingul C., Stoylen A., Slordahl S.A. et al., 2007), на смену которому был создан анализ в режиме «отслеживания пятен» (speckle tracking). Абсолютное большинство исследований деформации миокарда в обоих описанных режимах выполнено с использованием фармакологической нагрузки, а именно добутамина. Чувствительность стресс-эхоКГ, дополненной оценкой деформации миокарда в режиме «отслеживания пятен» варьирует от 71% до 94% при специфичности от 46% до 92%, при анализе скорости деформации миокарда диапазон чувствительности составил от 79% до 84%, а специфичности от 50% до 92% (Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2020). В целом многие эксперты сходятся во мнении о том, что при наличии достаточного опыта в проведении стресс-эхоКГ количественные методы оценки сократимости не способны улучшить диагностическую точность теста, в то же время эти методы могут быть полезны для исследователей, не обладающих достаточным опытом (Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al., 2011)(Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и др., 2010).

Показатели точности стресс-эхоКГ никогда не достигают 100%, и в реальной клинической практике приходится сталкиваться с ложноположительными и ложноотрицательными результатами тестов. Так как негативная предсказательная

ценность составляет от 93% до 100%, тактика ведения пациентов с отрицательным результатом теста, как правило, не вызывает сомнений (Beattie W.S., Abdelnaem E., Wijesundera D.N. et al., 2006), однако положительная предсказательная ценность стресс-эхоКГ не превышает 70% (Amici E., Cortigiani L., Coletta C. et al., 2003). Таким образом, популяция пациентов с положительным результатом стресс-эхоКГ и отсутствием стенозирующего поражения коронарных артерий при коронарографии представляется весьма многочисленной, но по-прежнему малоизученной. Таким образом, несмотря на внедрение многочисленных методов улучшения точности стресс-эхоКГ, специфичность теста остаётся на уровне от 80 до 90%, то есть можно утверждать, что в среднем каждый девятый-десятый пациент по результатам теста может быть направлен на инвазивную диагностику, которая в итоге не будет сопровождаться реваскуляризацией миокарда (Qamruddin S., 2016). В то же время результаты рандомизированного исследования ISCHEMIA свидетельствует о том, что плановая реваскуляризация не уменьшает смертность и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Maron D.J., Hochman J.S. et al., 2018).

1.2. Гипертензивная реакция артериального давления при стресс-эхокардиографии, её распространённость, прогностическая значимость феномена и влияние на результат исследования

По данным Chow SK et al. критерии гипертонической болезни (ГБ) имеют до 30-45% взрослой популяции мира (Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al., 2013), при этом её на территории Российской Федерации оказывается выше почти в 2 раза (Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др., 2019). Помимо высоких значений артериального давления (АД) в покое, пациенты с ГБ нередко имеют чрезмерный прирост АД при проведении нагрузочных проб или, так называемую, ГРН. Так, у

40-58% пациентов с сахарным диабетом 2 типа или с маскированной артериальной гипертензией (АГ) отмечается ГРН (Sharman J.E., Hare J.L., Thomas S. et al., 2011). Безусловно, увеличение потребности мышц и тканей в кислороде вместе с увеличением активности симпатической нервной системы при физической нагрузке предопределяет физиологический прирост АД, степень которого зависит от множества факторов, в числе которых индекс массы тела, возраст, курение (Mundal R., Kjeldsen S.E., Sandvik L. et al., 1997), мужской пол (Daida H., Allison T.G., Squires R.W. et al., 1996) и тренированность пациента (Kokkinos P.F., Andreas P.E., Coutoulakis E. et al., 2002). Если в норме диастолическое АД при нагрузке не меняется или снижается, то систолическое АД растёт вместе с увеличением сердечного выброса, а этому росту противодействует снижение общего периферического сосудистого сопротивления (Mazic S., Suzic Lazic J., Dekleva M. et al., 2015). Нарушение баланса между этими факторами объясняет развитие ГРН, которая может регистрироваться по данным литературы от 3-4% до 18% обследованных среди в целом здоровой популяции (Le V.V., Mitiku T., Sungar G. et al., 2008).

Несовпадение данных о распространённости ГРН обусловлено не только гетерогенностью исследованных популяций, но и различными пороговыми значениями, определяющими понятие ГРН в ряде исследований. Так, критерий, предложенный M.S. Lauer и соавт. в 1992 году, определяет ГРН при тесте на тредмиле по протоколу Bruce как подъём систолического АД у женщин ≥ 190 мм рт. ст. и у мужчин ≥ 210 мм рт. ст. У пациентов с невысокой толерантностью к физической нагрузке (ТФН) или чрезмерно быстрым подъёмом систолического АД его значение $\geq 180/90$ мм рт. ст. со второй ступени нагрузки на тредмиле так же по протоколу Bruce может трактоваться как ГРН (Weiss S.A., Blumenthal R.S., Sharrett A.R. et al., 2010). В связи с тем, что при стресс-эхоКГ с физической нагрузкой подъём АД на велоэргометре, как правило, более выражен, чем при тесте на тредмиле (Yadav A., Bagi J., 2018), в качестве критериев ГРН предложены

повышение систолического АД ≥ 200 мм рт. ст. у женщин и ≥ 220 мм рт. ст. у мужчин (Tanaka H., David R. Bassett Jr., Michael J. 1996). Степень повышения АД при нагрузочной пробе определённо зависит от исходных цифр АД в покое (Tuка V., Rosa J., Dědinová M. et al., 2015) и имеет более выраженный характер у пациентов с известной АГ (Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al., 2003), поэтому T.G. Allison и соавт. (1999) определяют ГРН как подъём систолического АД по отношению к исходному ≥ 50 мм рт. ст. у женщин и подъём ≥ 60 мм рт. ст. у мужчин. Кроме того, при стресс-эхоКГ с добутамином пиковое систолическое АД ≥ 182 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 96 мм рт. ст. вне зависимости от пола считаются ГРН (Abram S., Arruda-Olson A.M., Scott C.G. et al., 2015).

В литературе приводится несколько вероятных объяснений возникновения ГРН. Основным механизмом называется недостаточное снижение общего периферического сосудистого сопротивления при нагрузке (Fagard R.H., Pardaens K., Staessen J.A. et al., 1996), причём у пациентов молодого возраста ГРН в большей степени обусловлена эндотелиальной дисфункцией, а у пожилых людей – повышенной жёсткостью сосудистой стенки (Thanassoulis G., Lyass A., Benjamin E.J. et al., 2012). C.Y. Shim и соавт. (2008) сообщают о более высоком уровне ангиотензина II в крови на пике нагрузки при ГРН, а N. Tzemos и соавт. (2002) - о недостаточном вазодилаторном резерве на фоне сниженной выработки оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия. Таким образом, патофизиологические механизмы ГРН достаточно изучены, однако вопросы взаимосвязи данного феномена с клиническими исходами и его влияния на результат стресс-эхоКГ остаются не до конца ясными.

Прогностическая роль ГРН доказана как у больных с АГ, так без неё, при этом ГРН является предиктором развития ГБ в дальнейшем (Holmqvist L., Mortensen L., Kanckos C. et al., 2012). При сочетании АГ и ГРН, в отличие от изолированной АГ, более выражено поражение органов-мишеней, в частности, атеросклероз брахиоцефальных артерий (Jae S.Y., Fernhall B., Heffernan K.S. et al.,

2006) и гипертрофия ЛЖ (Mizuno R., Fujimoto S., Saito Y. et al., 2016). Также пациенты с ГРН имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений ГБ (Tzemos N., Lim P.O., Mackenzie I.S. et al., 2015) и возникновения ОНМК (Kurl S., Laukkanen J.A., Raunamaa R. et al., 2001). Таким образом большинство авторов свидетельствуют в пользу неблагоприятного прогностического эффекта ГРН, тогда как об отсутствии этого негативного эффекта сообщается в только в двух работах одной группы исследователей (Fagard R., Staessen J., Thijs L. et al., 1991) (Fagard R.H., Pardaens K., Staessen J.A. et al., 1996).

Влияние ГРН на систолическую функцию ЛЖ при нагрузке продемонстрировано в исследовании J. Na et al. (2002), где среди 132 пациентов с ГРН 108 имели эхокардиографические критерии положительного стресс-эхоКГ теста, а у 24 из них (22%) при коронарографии не было выявлено стенозов, тогда как в группе пациентов с адекватной реакцией АД на нагрузку из 320 пациентов с положительным результатом коронарные стенозы отсутствовали у 39 больных (12%). При этом специфичность выполненного теста имела обратную корреляцию со степенью прироста систолического АД при нагрузке. В эксперименте E. Donal и соавт. (2009) показали, что бандажирование аорты у свиньи приводит к снижению продольной деформации ЛЖ. Аналогично, показатели продольной деформации и скорости деформации в режиме тканевой доплерографии при стресс-эхоКГ оказались достоверно меньше у 41 пациента с ГРН в сравнении с 17 пациентами с адекватной реакцией АД на нагрузку вне зависимости от цифр АД в покое, степени гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции (Mottram P.M., Haluska B., Yuda S. et al., 2004). Однако, результаты работы T.L. Jurens et al. (2012), не показали достоверных отличий между пациентами с гипертензивной и адекватной реакциями на нагрузку по частоте возникновения ложно-положительного результата стресс-эхоКГ. Наконец, S. Abram et al. (2017) сообщают, что стенозы коронарных артерий $\geq 70\%$ при коронарографии достоверно чаще выявляются у пациентов с ГРН при стресс-эхоКГ с добутамином, в то время как стенозы

коронарных артерий $\geq 50\%$ выявлялись с равной частотой у пациентов с адекватной реакцией на нагрузку и с ГРН.

Безусловно, ГРН влияет на систолическую функцию ЛЖ, но клиническая трактовка самого феномена по-прежнему вызывает дискуссии, особенно при наличии у пациента стресс-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ, которая позиционируется как независимый предиктор неблагоприятных клинических исходов (Prada-Delgado O., 2015).

Что касается механизма нарушений систолической функции ЛЖ при нагрузке, то он остаётся фактически неизученным. Из вероятных объяснений в одной из публикаций говорится о возникновении глобальной субэндокардиальной ишемии вследствие дисбаланса между доставкой кислорода к миокарду и его потреблением на фоне повышения двойного произведения, причём ишемия может возникать при отсутствии коронарных стенозов на фоне гипертрофии ЛЖ со снижением вазодилататорного резерва и повышением сопротивления коронарных артерий (Smelley M.P., Virnich D.E., Williams K.A. et al., 2007).

1.3. Деформация миокарда левого желудочка, её методологические особенности и место в современной кардиологии

1.3.1. Деформация миокарда в режиме «отслеживания пятен», её определение и методологические особенности

Визуальная трактовка нарушений регионарной сократимости (НРС) при стресс-эхоКГ является субъективной, а при наличии исходных зон нарушения сократимости межисследовательское согласие в выявлении преходящей ишемии не

превышает 82%, а внутриисследовательское – 85% (Bjørnstad K., al Amri M., Lingamanaicker J. et al., 1996). Для количественной оценки НРС ЛЖ была создана методика анализа деформации миокарда в режиме «отслеживания пятен» (speckle tracking). В основе метода лежит физический закон деформации твёрдых тел, определяемый формулой:

$$\varepsilon=(L-L_0)/L_0, (1)$$

где ε – деформация;

L – конечная длина объекта;

L₀ – исходная длина объекта.

При этом в качестве маркеров, используемых для определения изменений геометрии мышечных волокон миокарда, приняты так называемые «пятна» в структуре серошкального эхокардиографического изображения сердца (Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и соавт., 2010). Продольная или лонгитудинальная деформация отражает процесс укорочения в направлении от верхушки к основанию сердца, радиальная деформация – утолщение мышцы в направлении к длинной оси ЛЖ, а циркумферентная деформация – смещение волокон по линии окружности ЛЖ (Narang A., Addetia K., 2018). Итоговый результат анализа представляется в форме диаграммы типа «бычий глаз», где указаны значения деформации в каждом сегменте ЛЖ и автоматически рассчитана глобальная деформация (Collier P., Phelan D., Klein A., 2017). Для адекватного отслеживания пятен требуется повышение частоты кадров выше стандартных предустановленных значений - от 40 до 90 кадров в секунду в покое (Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al., 2011). Рекомендованной частоты кадров для анализа деформации при нагрузке нет, однако с учётом, что частота кадров более 100 в секунду может приводить к артефактам (Johnson C., Kuyt K., Oxborough D. et al., 2019), оптимальным стоит считать диапазон от 80 до 100 в секунду.

Референсные значения определены для всех видов деформации. Так для

глобальной продольной деформации (ГПД) в покое они составляют от - 15,9% до - 22,1% (среднее - 19,7%; 95% доверительный интервал, от -20,4% до -18,9%) (Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., et al., 2013).

ГПД продемонстрировала высокий уровень воспроизводимости (Karlsen S., Dahlslett T., Grenne B. et al., 2019), однако есть данные о межисследовательской и внутриисследовательской вариабельностях ГПД, которые составляют $11,9 \pm 9,5\%$ и $9,0\% \pm 13,6\%$ соответственно (EchoPAC Dimension 5.2.0, GE Medical Systems) (Leischik R., Dworrak B., Hensel K., 2014). ГПД зависит также от ультразвукового прибора и программного обеспечения (Shiino K., Yamada A., Ischenko M. et al., 2017). Для преодоления этой межвендорной вариабельности рационально использовать одного производителя в рамках одного исследования или вендор-независимые платформы для анализа деформации (Nagata Y., Takeuchi M., Mizukoshi K. et al., 2015). ГПД может зависеть от возраста и пола пациента (Hung C.L., Gonçalves A., Shah A.M. et al., 2017).

Нормальные значения ГПД при стресс-эхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре показаны в относительно небольшом исследовании (50 здоровых подростков и взрослых людей молодого возраста) и составили при субмаксимальной ЧСС $-23,7\% \pm 1,1\%$ (von Scheidt F., Kiesler V., Kaestner M., et al., 2020).

1.3.2. Клинические аспекты применения анализа деформации миокарда левого желудочка в режиме «отслеживания пятен»

Несмотря на существенную межисследовательскую вариабельность в 14,3%, ФВ ЛЖ, измеренная по методу Симпсона (Simpson), остаётся основным показателем оценки систолической функции ЛЖ (Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S. et al., 2014) из-за простоты оценки и доступности. Ряд других маркеров систолической функции ЛЖ используется в научных исследованиях,

однако в клинической практике была внедрена только ГПД в режиме «отслеживания пятен» (Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al., 2015), которая оказалась более воспроизводимой и независимой от опыта исследователя, чем ФВ ЛЖ, оценённая по методу Симпсона (Karlsen S., Dahlslett T., Grenne B. et al., 2019). ГПД вошла в рекомендации ASE по проведению стресс-эхоКГ (Pellicka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2020), в клинические рекомендации ESC по оценке кардиотоксичности химиотерапии (Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al., 2016.) Считается, что наиболее чувствительным маркером кардиотоксичности является снижение показателей в диапазоне 10%-15% от исходного уровня (Thavendiranathan P., 2014). При ИБС оценка ГПД целесообразна у пациентов с ФВ ЛЖ более 35% для дополнительной стратификации риска (класс рекомендаций IIb) (Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al., 2019). Кроме того, сегментарная продольная и радиальная деформация снижаются при острой ишемии миокарда одновременно с возникновением так называемого постсистолического укорочения после закрытия аортального клапана (Kukulski T., Jamal F., Herbots L. et al., 2003). Помимо снижения продольной деформации, В. Ноit (2011) говорит о снижении также скорости продольной деформации в сегментах, которые визуально нормокинетичны, но кровоснабжаются из бассейна коронарной артерии со стенозом >70%. Е.Н. Павлюкова и соавт. (2016) продемонстрировали снижение ГПД у пациентов после планового стентирования коронарных артерий в случае повышения уровня тропонина выше референсных значений, но ниже порогового значения постановки диагноза ИМ 4 типа.

У пациентов с АГ безусловно показатели деформации оказались не просто зависимы от уровня АД во время исследования (Burns A.T., La Gerche A., D'hooge J. et al., 2010), но согласно данным, полученным I.B. Rhea и соавт. (2016), даже требуют корректировки на цифры АД. ГПД может рассматриваться как наиболее ранний маркер поражения миокарда ЛЖ при АГ (Ayoub A.M., Keddeas V.W., Ali Y.A. et al., 2016) и предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) (Saito M., Khan F., Stoklosa T. et al., 2016). Снижение ГПД

продемонстрировано даже у пациентов с так называемым высоким нормальным систолическим АД 130-139 мм рт. ст. (Чевпьянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В., 2016).

Снижение ГПД ниже -15% может служить маркером субклинической систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом (Kusunose K., Goodman A., Parikh R. et al., 2014), а менее -18% - у пациентов с тяжёлой митральной регургитацией (Mascle S., Schnell F., Thebault C. et al., 2012).

Посвящение использованию режима «отслеживания пятен» специального раздела в рекомендациях ASE по проведению стресс-эхокардиографии 2020 г. говорит о наличии серьёзной доказательной базы в этой области (Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2020). Тем не менее, продолжается дискуссия о том, какой из анализируемых показателей наиболее достоверно свидетельствует об ишемии миокарда, а данные исследований, на которые ссылаются авторы рекомендаций скорее говорят о том, что такой показатель, по-прежнему, не найден и дополнение исследования анализом деформации не позволяет повысить точность метода по сравнению с визуальной оценкой опытным исследователем. Результаты отдельных, и весьма небольших по объёму выборок, исследований демонстрируют возможную пользу от анализа деформации миокарда при стресс-эхоКГ в выявлении ишемии миокарда (Uusitalo V., Luotolahti M., Pietila M. Et al., 2016) (Aggeli C., Lagoudakou S., Felekos I. et al., 2015) и оценке его жизнеспособности (Mghaieth Zghal F., Boudiche S., Naboubi S. et al., 2020). Стоит также сказать о применении стресс-эхоКГ с оценкой деформации миокарда у пациентов с не-ишемической болезнью сердца. Прирост ГПД менее 2% при стресс-эхоКГ, согласно рекомендациям ASE 2016 г. по проведению стресс-эхоКГ у пациентов с не-ишемической болезнью, отражает сниженный резерв сократимости ЛЖ и худший прогноз пациента (Lancellotti P., Pellikka P.A., Budts W. et al., 2016).

Таким образом, технология «отслеживания пятен» является объективным показателем систолической дисфункции ЛЖ в клинических исследованиях и в

практике, однако доказательная база в поддержку применения методики при стресс-эхоКГ невелика.

1.4. Диссинхрония левого желудочка, методы её оценки и области применения

Расширение комплекса QRS возникает при замедлении или блокировании проведения импульса по проводящей системе желудочков и является проявлением, так называемой, электрической диссинхронии (Gorcsan J. 3rd, Marek J.J., Onishi T., 2012). В определённых условиях электрическая диссинхрония приводит к нарушению координированности сокращения стенок ЛЖ в фазу систолы с возникновением механической диссинхронии ЛЖ (Spartalis M., Tzatzaki E., Spartalis E. et al., 2017). Этот тип диссинхронии может быть выявлен при визуальной эхокардиографической оценке сократимости ЛЖ. Известно, что наиболее выражена механическая диссинхрония (далее - диссинхрония) ЛЖ у пациентов с критериями классической ПБЛНПГ (Andersson L.G., Wu K.C., Wieslander B. et al., 2013). У большинства пациентов с широким комплексом QRS при естественном течении заболевания со временем развивается дилатация и снижение ФВ ЛЖ с появлением симптомов ХСН (Brenyo A., Zaręba W., 2011), что требует проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) (Brignole M. et al., 2013).

В то же время, явление диссинхронии было обнаружено у пациентов с узкими комплексами QRS, что позволяет рассматривать диссинхронию наряду с деформацией миокарда как один из ранних маркеров субклинической систолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ (van Bommel R.J., Tanaka H., Delgado V. et al., 2010). У больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ нередко обнаруживаются критерии механической диссинхронии при отсутствии признаков

электрической диссинхронии (Yu C.M., Zhang Q., Yip G.W. et al., 2007). Наконец, пациенты с АГ и узкими комплексами QRS без ХСН, согласно данным исследования В. Yang и соавт. (2008) также имеют критерии диссинхронии ЛЖ при тканевой доплерографии.

Исторически самым первым методом анализа внутрижелудочковой диссинхронии при эхоКГ была оценка задержки систолической экскурсии от начала QRS для МЖП и задней стенки при работе в М-режиме с тканевым доплером (Gorcsan J. 3rd, Marek J.J., Onishi T., 2012). На смену этому методу был разработан анализ деформации миокарда в режиме тканевого доплера (Gorcsan J. 3rd, Tayal B., 2017), однако в последнее время доплеровская деформация миокарда всё реже находит применение в рутинной практике, поэтому эта методика была вытеснена анализом диссинхронии в режиме «отслеживания пятен» (Khan S.G., Klettas D., Kapetanakis S. et al., 2016). Наконец, оценка диссинхронии в режиме трёхмерной эхокардиографии также активно изучалась в последнюю декаду (Cai Q., Ahmad M., 2015), но метод оказался малодоступен и обнаружил низкую пространственную и временную разрешающую способность (Wu V.C., Takeuchi M., 2017).

Среди показателей диссинхронии ЛЖ в режиме «отслеживания пятен» предложены к использованию время до пиков радиальной деформации в двух сегментах (базальные сегменты задней стенки и МЖП), время до пиков продольной деформации и время до постсистолического укорочения в 12 базальных и срединных сегментах ЛЖ, причём пороговыми интегральными показателями диссинхронии для этих трёх показателей необходимо считать дисперсию более 130 мсек, стандартное отклонение более 60 мсек и сумму времени до постсистолического укорочения более 760 мсек (Anderson L.J., Miyazaki C., Sutherland G.R. et al., 2008).

В режиме трёхмерной эхокардиографии, как правило, используются либо абсолютные значения стандартного отклонения времени от начала комплекса QRS

до пиков сокращения каждого из 16 сегментов трёхмерной модели, выраженное в мсек (16-segment Tmsv-msec), либо это же значение индексированное на длину интервала RR и выраженной в процентах (16-segment Tmsv-%R-R) (Bhambhani A., Mathew A., 2019).

Анализ диссинхронии ЛЖ при стресс-эхоКГ практически не изучен. Имеются единичные работы, которые содержат информацию о вероятной связи диссинхронии и гипертрофии ЛЖ (Seo H.S., Cho Y.H., Choi J.H. et al., 2012), а также о возможном вкладе диссинхронии ЛЖ в одышку при нагрузке (Jung I.H., Seo H.S., Kim M.J., 2016).

1.5. Влияние медикаментозной терапии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности на показатели деформации и диссинхронии миокарда левого желудочка в режиме «отслеживания пятен»

Известно, что ФВ ЛЖ может повышаться при рациональном применении фармакотерапии (Amorim S., Rodrigues J., Campelo M., 2017). Деформация миокарда, как более чувствительный маркер систолической функции ЛЖ, может меняться при приёме медикаментозной терапии, что может быть связано как с эффектом самих препаратов, так и с изменением условий пост-нагрузки на ЛЖ (Donal E., Bergerot C., Thibault H. et al., 2009), как например снижение ГПД после протезирования аортального клапана у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом (Delgado V., Tops L.F., van Bommel R.J. et al., 2009) или при достижении нормотензии у пациентов с АГ (Rhea I.B., Rehman S., Jarori U. Et al., 2016). Тем не менее, данные литературы о непосредственном влиянии препаратов для лечения АГ и ХСН на показатели деформации весьма скудны.

Известно, что препаратами первой линии терапии АГ являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину,

блокаторы кальциевых каналов, диуретики, а также комбинации этих групп препаратов. Бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут оказаться необходимым компонентом гипотензивной терапии у ряда пациентов (Williams B., Mancía G., Spiering W. et al., 2018).

В настоящее время не найдено научных исследований, где бы оценивалось влияние гипотензивных препаратов центрального действия, петлевых и тиазидных диуретиков на деформацию миокарда ЛЖ. Однако проведённый анализ опубликованных данных об эффекте основных классов гипотензивных лекарственных средств, а также ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов на деформации и диссинхронию ЛЖ подтвердил наличие этой взаимосвязи. Более того, некоторые авторы заявляют о вероятной пользе оценки механики сократимости ЛЖ при подборе медикаментозной терапии (Tadic M., Cuspidi C., 2020).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при терапии рамиприлом у 63 женщин с нормотензией и проявлениями микроваскулярной стенокардии показатели ФВ ЛЖ и ГПД при стресс-эхоКГ с аденозином существенно не изменились в основной группе (Michelsen M.M., Rask A.B., Suhrs E. et al., 2018). В двух других исследованиях затрагиваются вопросы изменения ГПД и некоторых других показателей при комбинированной терапии, включавшей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. В первом из них комбинированная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами кальциевых каналов у 200 пациентов с АГ в течение трёх лет приводила к улучшению ГПД ($-18,71 \pm 3,09$ vs. $-19,88 \pm 3,37$; $p < 0,01$), скручиванию ($18,75 \pm 5,89$ vs. $16,21 \pm 5,06$; $p < 0,01$) и раскручиванию ЛЖ ($13,92 \pm 5,10$ vs. $11,10 \pm 4,82$; $p < 0,01$) (Tzortzis S., Ikonomidis I., Triantafyllidi H. et al., 2020), в другой работе Остроумова О.Д. и соавт. наблюдали более выраженный прирост ГПД на фоне терапии комбинацией амлодипина с лизиноприлом в сравнении с терапией бисопрололом с гидрохлортиазидом ($10,7 \pm 3,9\%$ vs. $2,7 \pm 0,9\%$) в течение

12 недель (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В. 2017). Улучшение ГПД и скручивания ЛЖ у 37 пациентов с АГ на фоне монотерапии телмисартаном в дозе 20-40 мг в течение 12 месяцев продемонстрировано в исследовании Y. Mizuguchi и соавт. (2010).

Данные ряда работ свидетельствуют о вероятном положительном влиянии блокаторов кальциевых каналов на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС (Zusman R.M., Christensen D.M., Higgins J. et al., 1991)(Udelson J.E., DeAbate S.A., Berk M. et al., 2000). Эффект монотерапии блокаторами кальциевых каналов на деформацию миокарда изучался только в одной работе Н. Motoki и соавт. (2014), в которой у 32 пациентов с АГ, принимавших в течение 3, 6 и 12 месяцев амлодипин и азелнидипин ГПД и глобальная циркуферентная деформация на срединном и апикальном уровнях прирастала при неизменном значении радиальной деформации.

Гипотензивному и кардиопротекторному действию бета-адреноблокаторов посвящено множество публикаций, среди которых рандомизированные плацебо-контролируемые исследования MERIT-HF (метопролол), COPERNICUS (карведилол) и CIBIS-II (бисопролол) и SENIORS (небивалол) (Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al., 2000)(Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al., 2002)(CIBIS-II: a randomised trial. 1999)(Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al., 2005).

Назначение бета-адреноблокаторов пациентам с АГ приводило к снижению ГПД, регионарной продольной деформации и скорости деформации миокарда параллельно с увеличением циркуферентной деформации ЛЖ (Palmieri V., Russo S., Palmieri E.A. et al., 2009). Помимо нескольких экспериментальных исследований влияние бета-адреноблокаторов на деформацию миокарда изучалось у пациентов с миодистрофиями Дюшена и Беккера. В исследовании Kwon H.W. и

соавт. (2012) при терапии карведилолом и эналаприлом у детей и подростков с этими заболеваниями не произошло каких-либо изменений ГПД ЛЖ.

Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на систолическую функцию ЛЖ не столь очевидно, а мнения исследователей по этому вопросу противоречивы. Если в работе М. Hayashi и соавт. (2003) спиронолактон увеличивал ФВ ЛЖ после перенесённого острого ИМ при сроке наблюдения 1 месяц, то J.E. Udelson и соавт. (2010) сообщают об отсутствии динамики ФВ ЛЖ у пациентов с исходным её снижением менее 35% по Симпсон при терапии 50 мг эплеренона.

В литературе имеется три относительно небольших клинических исследования, посвящённых изменениям деформации при терапии спиронолактоном у пациентов с ХСН. В первом из них спиронолактон не влиял на ГПД, но улучшал показатель глобальной конструктивной работы (global constructive work) у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (Przewlocka-Kosmala M., Marwick T.H., Mysiak A. et al., 2019). В двух других рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях INSPIRE-AF и TOPCAT терапия спиронолактоном была ассоциирована с улучшением ГПД, пиковой продольной деформации и скорости деформации у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) (Rujic D., Madsen P.L., Pareek M. Et al., 2019) и улучшением ГПД у больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K. et al., 2015). Однако, вопрос влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов на деформацию ЛЖ при АГ остаётся неизученным. Кроме того, если говорить об эффекте комбинированной гипотензивной терапии, то в исследовании S. Cheng и соавт. (2014) ГПД достоверно увеличилась ($-16,8 \pm 3,8$ vs. $-18,7 \pm 3,4\%$, $p < 0,0001$) у 182 пациентов с АГ и сохранной ФВ ЛЖ на фоне лечения несколькими группами препаратов в течение 24 недель. При этом наиболее выраженным прирост оказался среди женщин, среди пациентов с более низким индексом массы тела, среди тех, кто получал большие

дозировки гипотензивных препаратов, а также у больных с исходно сниженной ГПД ($13,1 \pm 2,2$ vs. $-17,0 \pm 2,9\%$; $p < 0,0001$). Примечательно, что степень изменения АД не коррелировала с повышением ГПД, что свидетельствует в пользу того, что изменения ГПД скорее связаны с эффектом самих препаратов, чем с изменением цифр АД. Весьма близкие результаты получили В. Uziębło-Życzkowska и соавт. (2017) в своём исследовании, где у 125 пациентов с АГ с нормальной ФВ ЛЖ и без симптомов ХСН, получавших комбинированную гипотензивную терапию в течение 12 месяцев, так же наблюдался прирост ГПД ($-18,1 \pm 2,6\%$ vs. $-19,3 \pm 2,3\%$, $p = 0,004$), который был более выраженным среди тех из них, кто имел исходное её снижение. Таким образом, можно утверждать, что комбинированная терапия АГ, как правило, приводит к увеличению ГПД. Однако, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией комбинированная терапия ХСН, включавшая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину одновременно с бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов, в исследовании S. Amorig и соавт. (2017) не приводила к улучшению ГПД ($-10,27 \pm 3,77\%$ vs. $-13,06 \pm 2,90\%$; $p = 0,08$) и глобальной циркуферентной деформации ($-8,48 \pm 2,85$ vs. $-4,80 \pm 4,02\%$; $p = 0,31$), но при этом треть пациентов в исследовании имели достоверное увеличение ФВ ЛЖ.

Тема изменения показателей диссинхронии ЛЖ в режиме «отслеживания пятен» в литературе практически не освещена. Большинство исследований диссинхронии ЛЖ сфокусировано на эффективном отборе на СРТ и оценку её результата, но не на оценку медикаментозной терапии. В единственном опубликованном исследовании В.S. Вае и соавт. (2011) диссинхрония ЛЖ, оценённая с помощью показателя дисперсии времени от начала комплекса QRS до пиков радиальной деформации миокарда в базальных и срединных сегментах ЛЖ, уменьшалась на фоне терапии антагонистами рецепторов к ангиотензину с диуретиком или антагонистами рецепторов к ангиотензину с диуретиком и

блокаторами кальциевых каналов у пациентов с АГ. В двух других работах анализ диссинхронии ЛЖ у пациентов с АГ проведён в режиме тканевой доплерографии. В одной из них степень диссинхронии ЛЖ при стресс-эхоКГ была ассоциирована со степенью гипертрофии ЛЖ (Seo H.S., Cho Y.H., Choi J.H. et al., 2012), в другой авторы обнаружили взаимосвязь между жалобами на одышку и показателями систолической и диастолической диссинхронии ЛЖ (Jung I.H., Seo H.S., Kim M.J. et al., 2016). Таким образом, абсолютное большинство авторов (12 из 16 опубликованных исследований) склоняются в сторону наличия положительного эффекта терапии АГ и ХСН в отношении показателей деформации, а также, вероятно, и диссинхронии ЛЖ, данные отдельных работ говорят об отсутствии какого-либо эффекта и лишь в отношении бета-адреноблокаторов есть свидетельства, что они способны снижать ГПД. Собственно ГПД по-прежнему остаётся наиболее часто анализируемым маркером, что может быть объяснено не только относительно простым процессом его получения, но и хорошей воспроизводимого результата. Стоит также сказать, что опубликованных данных об анализе деформации миокарда и диссинхронии ЛЖ при стресс-эхоКГ на фоне терапии, практически нет, тем более это касается пациентов с ГРН.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Организация исследования

В исследование были включены 96 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 85 лет с практически равным распределением по полу. Возраст включённых в исследование пациентов составил от 32 до 84 лет (медиана возраста 58,0 (48,5; 66,0)). Распределение больных по возрасту и полу представлены на рисунках 2.1. и 2.2.

Для включения пациентов в исследование были приняты следующие критерии:

1. Отсутствие стенозов коронарных артерий более 50% по данным инвазивной коронарографии или МСКТ-коронарографии.
2. Физическая возможность выполнения пациентом стресс-эхоКГ на тредмиле и отсутствие противопоказаний к исследованию.

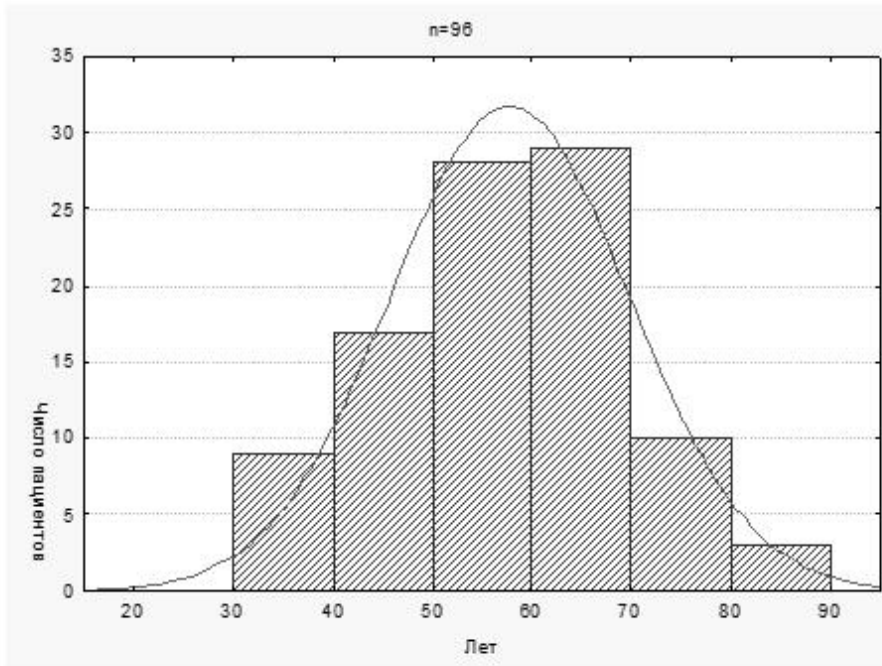


Рис. 2.1 - Распределение пациентов по возрасту

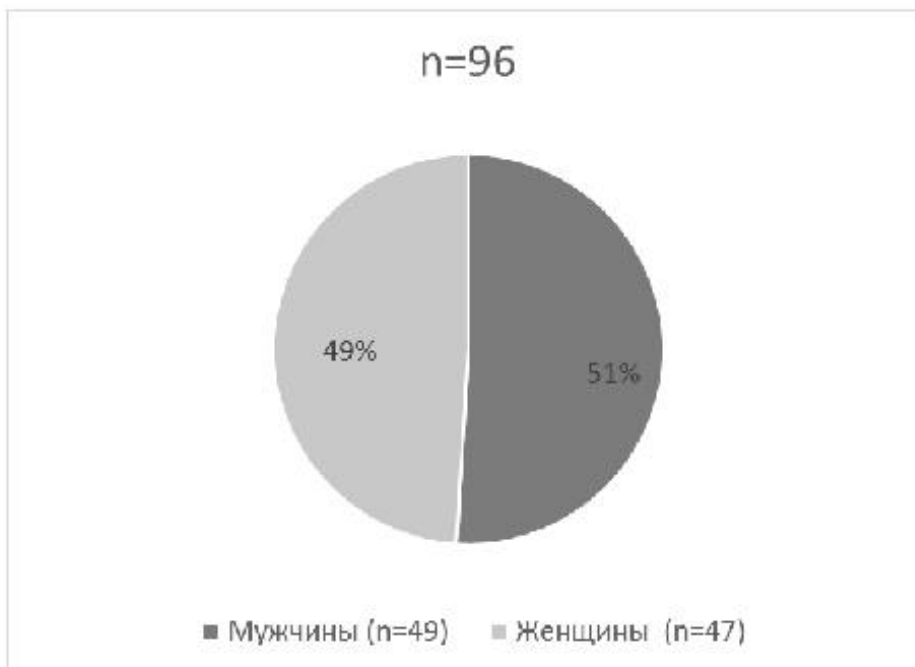


Рис. 2.2 - Распределение пациентов по полу

Критерии исключения больных из исследования:

1. Реваскуляризация миокарда в анамнезе;
2. Постоянная и персистирующая форма фибрилляции предсердий;
3. Наличие имплантированного постоянного электрокардиостимулятора;
4. Полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ;
5. Снижение ФВ ЛЖ $< 50\%$ (по Simpson);
6. Гемодинамически значимые врождённые и приобретённые 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»

95 пациентов были включены в исследование на основании данных выполненной инвазивной коронарографии, один больной - на основании данных МСКТ-коронарографии. Пациенты были приглашены на клинический осмотр и стресс-эхоКГ в течение одного года после выполнения коронарографии (среднее время составило $178,1 \pm 158,7$ дней, медиана 173,5 дня). Организация исследования представлена на рисунке 2.3.

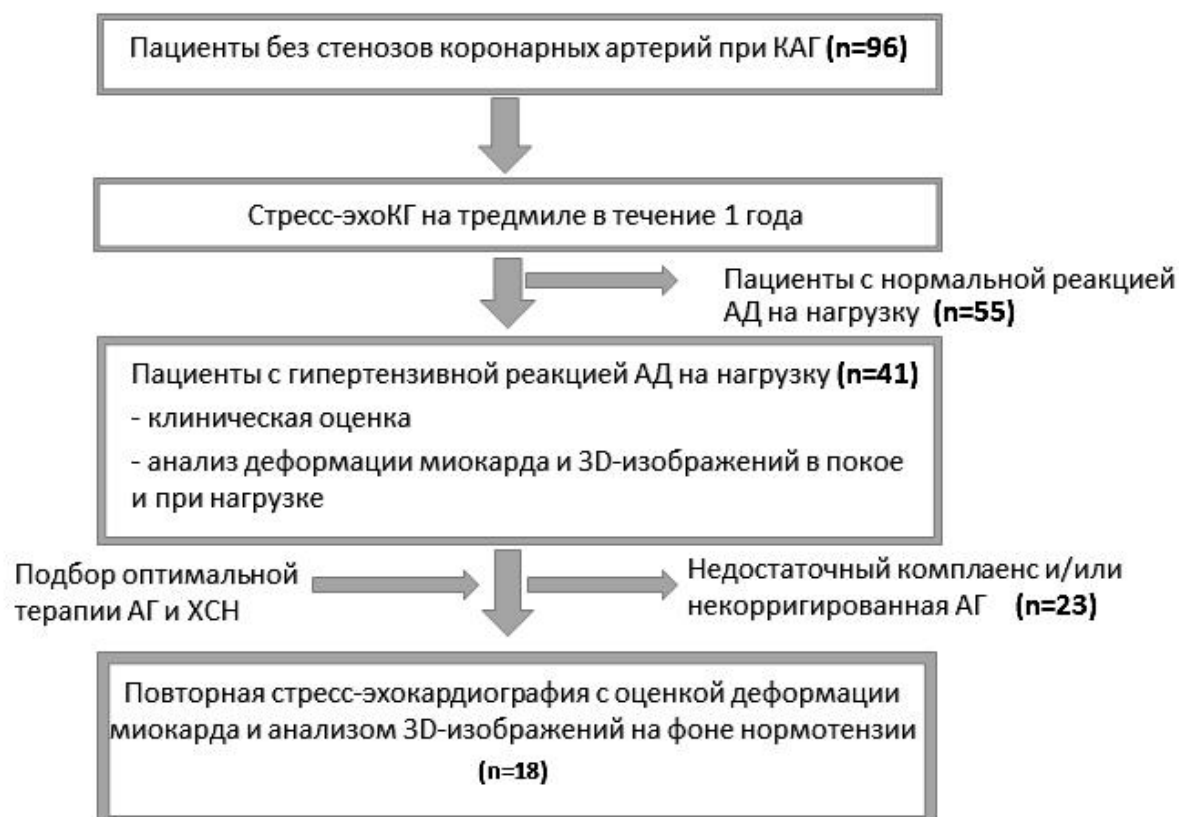


Рис. 2.3 - Организация исследования

По результатам стресс-эхоКГ в зависимости от реакции АД на нагрузку пациенты были разделены на две группы. Всем пациентам с некорригированной АД из группы ГРН проводился подбор оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов по лечению артериальной гипертензии у взрослых от 2018г. и с Российскими клиническими рекомендациями от 2020г. Затем пациенты были приглашены на повторный визит с выполнением стресс-эхоКГ. Из 41 пациента в группе ГРН у 18 больных удалось достигнуть нормотензии и провести повторное исследование. Время между первым и вторым исследованиями составило от 2 до 318 дней (среднее $138,5 \pm 85,1$ дней, медиана 137,5 дней).

У 23 пациентов повторная стресс-эхоКГ не была проведена по следующим причинам: 5 пациентов не вышли на связь, 7 пациентов отказались от повторного визита (двое пациента мотивировали отказ проживанием в другом регионе и 5 пациентов заявили о хорошем самочувствии и целевых уровнях АД при измерении в домашних условиях), 4 пациента отказались от повторной стресс-эхоКГ, двое из них мотивировали отказ выраженным болевым синдромом в суставах, одному пациенту выполнялась РЧА устьев лёгочных вен, в связи с чем стресс-эхоКГ было решено отложить, ещё у одной пациентки наступила беременность. 6 пациентов имели, по-прежнему, некорригированную АГ на фоне нерегулярного приёма или отказа от приёма назначенной терапии, у одного пациента прошёл малый срок с момента первого визита.

В мае 2020 года всем пациентам, включённым в исследование, был совершён контрольный телефонный звонок, в ходе которого уточнялся факт приёма назначенной терапии, соответствие цифр АД при измерении в домашних условиях целевым значениям $< 140/90$ мм рт. ст., а также проанализирована клиническая картина заболевания (ОНМК, острый ИМ, госпитализация в стационар по поводу ухудшения течения кардиальной патологии). Информация о летальном исходе в условиях стационара у одного пациента получена от медицинского персонала. Интервал времени от выполнения коронарографии до контрольного звонка составил от 53 до 1658 дней (среднее $946,0 \pm 409,7$ дней, медиана 1012 дней).

Частота регистрации ГРН у пациентов, направленных в амбулаторном порядке на стресс-эхоКГ в НМИЦ им В.А. Алмазова, исследована путём анализа архивных данных за периоды с 21 января по 21 февраля (1 месяц) каждого года с 2007 до 2020 года. Выбор данного интервала мотивирован стабильным количеством в нём рабочих дней и отсутствием государственных праздников. В данной ретроспективной наблюдательной части исследования нагрузка проводилась на тредмиле T-2100 (GE Healthcare, США) по стандартному протоколу Bruce, сканирование проводилось на аппарате GE Vivid 7. Контроль

систолического и диастолического АД осуществлялся с помощью ручной манжеты методом Короткова как правило на левой верхней конечности перед началом теста, на каждой ступени нагрузки и в восстановительном периоде.

Всего проанализировано 3434 заключения по стресс-эхоКГ. Все тесты были поделены на две группы в зависимости от типа реакции АД на нагрузку в соответствии с вышеизложенными критериями (Lauer M.S., Levy D., Anderson K.M. et al, 1992), (Weiss S.A., Blumenthal R.S., Sharrett A.R. et al., 2010).

Для каждой из двух групп вычислено и сопоставлено количество положительных и отрицательных результатов за один месяц каждого года и за весь период наблюдения, который составил 14 лет. Также проведена оценка характера динамики исследуемых статистических данных с течением времени.

2.2. Методы обследования пациентов

I. Всем пациентам на первом визите после подписания информированного согласия на участие в исследовании было проведена регистрация следующих данных:

1. Антропометрические показатели. Расчёт площади поверхности тела проведён по формуле Boyd:

$$\text{ППТ} = 0,0003207 \times H^{0,3} \times W^{(0,7285 - (0,0188 \times \log(W)))}, \quad (2)$$

где H – рост (см);

W – вес (г).

2. Опрос жалоб, градация болевого синдрома в грудной клетке согласно критериям, предложенных G.A. Diamond (1983).
3. Оценка пред-тестовой вероятности выявления ИБС согласно рекомендациям ESC по лечению хронического коронарного синдрома (Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D. et al., 2019).
4. Сбор анамнеза (курение, наличие сахарного диабета 2 типа, уточнение принимаемой медикаментозной терапии, уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, наличия АКС согласно клиническим рекомендациям РКО по артериальной гипертензии у взрослых (2020)).
5. Измерение систолического и диастолического АД ручным тонометром по методу Короткова на обеих руках, фиксировалось максимальное значение.
6. У пациентов без АКС проводился расчет уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

II. Были проведены следующие функциональные методы:

1. Эхокардиография на ультразвуковом приборе Philips IE 33 (Koninklijke Philips Electronics, США) с использованием секторного датчика X5-1 (1-5 МГц) со второй тканевой гармоникой. Размеры, объемы камер сердца и толщина стенок ЛЖ, оценивались в стандартных сечениях в соответствии с рекомендациями ASE также, как и измерение ФВ ЛЖ по методу Симпсона (Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al., 2015). Диастолическая функция и критерии повышенного конечно-диастолического давления в ЛЖ определялись согласно рекомендациям ASE и EACVI (Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al., 2016).
2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) выполнялось на ультразвуковом приборе Philips IE 33 (Koninklijke Philips Electronics, США), с использованием линейного датчика L11-3 (3-11 МГц). Согласно рекомендациям Британского Общества Медицинского Ультразвука (BMUS) наличие атеросклеротических бляшек оценивалось в доступных для визуализации сегментах общих, внутренних и наружных сонных артерий, а также в позвоночных и подключичных артериях. Толщины комплекса интима-медиа (КИМ) измерялась по задней стенке бифуркации общей сонной артерии (Oates C.P., Naylor A.R., Hartshorne T. et al., 2009).
3. Стресс-эхоКГ с физической нагрузкой проводилась на тредмиле модели T-2100 (GE Healthcare Inc., США) по стандартному протоколу Bruce со ступенчатым увеличением скорости и угла наклона дорожки каждые 3 минуты, уровень нагрузки измерялся в метаболических единицах (METs). В течение пробы регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях с помощью программного обеспечения «Cardiosoft» (GE Healthcare Inc., США) с фиксацией нарушений ритма и изменений сегмента ST во всех отведениях. Измерение систолического и диастолического АД проводилось ручной манжетой методом Короткова на левой верхней конечности перед началом теста, на второй минуте каждой ступени нагрузки и в восстановительном периоде.

Были приняты следующие критерии для остановки стресс-теста:

- достижение пациентом 85% от максимальной ЧСС, равной 220 минус возраст пациента. При наличии возможности достигалась ЧСС, равная 90% от максимальной ЧСС по возрасту.
- повышение во время нагрузки АД $\geq 240/120$ мм рт. ст.
- выраженная усталость или одышка
- типичный ангинозный приступ не менее 3 баллов интенсивности по шкале Борга
- отказ пациента от продолжения пробы
- динамика сегмента ST - подъём на 1 мм и более или горизонтальная/косонисходящая депрессия сегмента ST ≥ 1 мм в точке, отстоящей от точки j на 0,06 мсек
- возникновение пароксизмальных нарушений ритма, таких как, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая тахикардия (Fletcher G.F., Balady G., Froelicher V.F. et al., 1995). До нагрузки и в течение 120 секунд после прекращения нагрузки производилась запись стандартных эхокардиографических изображений: апикальная позиция (четырёхкамерное, двухкамерное и трёхкамерное сечение ЛЖ), парастеральная позиция (сечение по длинной и по короткой осям ЛЖ на уровне папиллярных мышц

Видео-клипы были синхронизированы с ЭКГ и сохранялись в формате DICOM.

Визуальная оценка нарушений регионарной сократимости (НРС) ЛЖ проводилась путём сравнения видео-изображений бок-о-бок и описанием этих нарушений с применением 17-сегментной модели стенок ЛЖ (Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al., 2002). Выбор данной модели мотивирован её совпадением с сегментарными диаграммами деформации миокарда.

В качестве полуколичественного метода описания нарушений сократимости

ЛЖ использован индекс НРС (ИНРС), расчёт которого проводился по формуле:

$$\text{ИНРС} = \sum \text{баллов сократимости каждого сегмента ЛЖ} / 17, (3)$$

где 17 – количество сегментов в модели.

Балльная оценка сократимости проводилась по следующей системе: 1 балл – нормокинезия, 2 балла – гипокинезия, 3 балла – акинезия, 4 балла – дискинезия.

Также для каждого теста произведено вычисление показателя отношения давления и объёма – PVR (pressure-volume ratio) по формуле:

$$\text{PVR} = (\text{систолическое АД в покое} / \text{ИКСО в покое}) - (\text{систолическое АД на пике нагрузки} / \text{ИКСО на пике нагрузки}), (4)$$

где ИКСО – индекс конечного систолического объёма ЛЖ.

Данный показатель введён в практику в 1974 г. (Suga H., Sagawa K., 1974) и отражает работу сократимости ЛЖ вне зависимости от условий преднагрузки на него (Daughters G.T., Derby G.C., Alderman E.L. et al., 1985).

Результат стресс-эхоКГ трактовался как положительный или отрицательный по трём критериям: клинический (возникновение типичного ангинозного приступа), электрокардиографический (указан в разделе причин для прекращения стресс-теста) и эхокардиографический (появление зон НРС миокарда или ухудшение имеющихся нарушений сократимости, как минимум, в двух сегментах ЛЖ).

Помимо записи двухмерных изображений в течение двух минут после окончания нагрузки при помощи секторного датчика X5-1 выполнялась запись трёхмерных изображений в режиме полного объёма (full volume) и с ЭКГ-

синхронизацией. В ходе дальнейшей обработки в программе 3D QLab Advanced вручную указывалась ось ЛЖ и выставлялись маркеры-ориентиры для определения границ ЛЖ. Дальнейший анализ в автоматическом режиме давал результат, выраженный в цифрах 3D-ФВ ЛЖ и графиков сегментарной сократимости ЛЖ. Прирост ФВ ЛЖ в режиме 3D включался в дальнейший статистический анализ.

III. Анализ деформации миокарда и диссинхронии ЛЖ

Для получения изображений достаточного качества для анализа деформации миокарда перед записью вносились изменения в настройки ультразвукового прибора. Частота кадров полученных двухмерных изображений находилась в диапазоне от 79 до 116 в секунду ($95,45 \pm 6,41$ кадров в секунду), что достигалось путём уменьшения глубины сканирования, сужения сектора сканирования и смена предустановленного режима HRep на HRes. Сегментарная и глобальная продольная деформация анализировалась с помощью программного обеспечения CMQ Stress (Philips Ultrasound, Inc. США). Результаты анализа сохранялись в виде графиков сегментарной и глобальной деформации для каждого из трёх сечений ЛЖ в покое и при нагрузке, а также в форме парных диаграмм типа «бычьего глаза» («bull's eye»).

При построении пошаговых регрессионных моделей пороговым значением прироста ГПД были выбраны 2%. Данный порог обоснован данными публикации F. von Scheidt и соавт. (2020) и тем фактом, что 2% является порогом прироста ГПД при стресс-эхоКГ, отражающим адекватность контрактильного резерва ЛЖ у пациентов с клапанными пороками сердца (Falk V., Baumgartner H., Vax J.J. et al., 2017).

При записи трёхмерных изображений ЛЖ в режиме полного объёма выставлялась частота кадров от 14 до 25 в секунду ($18,16 \pm 2,24$ кадров в секунду). Достаточные для последующего анализа изображения получены у 81 пациента и обработаны в программе 3D Qlab Advanced (Philips Ultrasound, Inc. США).

Итоговые графики и таблицы сохранялись в виде статичных изображений в формате JPEG.

Показатели диссинхронии ЛЖ были получены двумя способами:

1. По результатам анализа продольной деформации ЛЖ во всех сегментах и сечениях программа CMQ Stress автоматически проводила расчёт времени от начала QRS до пика деформации в каждом сегменте и стандартного отклонения этих временных интервалов во всех сегментах ЛЖ. При дальнейшем статистическом анализе из каждого теста были взяты значения указанных стандартных отклонений в покое (STE-TIME SD REST), на нагрузке (STE-TIME SD REST) и их разница (Δ STE-TIME SD).

2. По результатам обработки трёхмерных изображений программа 3DQLab Advanced рассчитывала 7 показателей диссинхронии ЛЖ:

- 3D-Tmsv 16-SD msec REST - стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в покое в мсек;
- 3D-Tmsv 16-SD %RR REST - индексированное на длину интервала RR стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в покое в процентах;
- 3D-Tmsv 16-SD msec IMPOST - стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов при нагрузке в мсек;
- 3D-Tmsv 16-SD %RR IMPOST - индексированное на длину интервала RR стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов при нагрузке в процентах;
- 3D- Δ Tmsv 16-SD msec - прирост в ходе теста стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в мсек;

- $3D-\Delta T_{msv} 16-SD \%RR$ – прирост в ходе теста индексированного на длину интервала RR стандартного отклонения времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в процентах;
- Excursion SD – стандартное отклонение экскурсии всех сегментов ЛЖ в мм.

2.3. Характеристики пациентов и деление их на группы

Из 96 пациентов, включенных в основное исследование, АГ была зафиксирована у 90 пациентов (93,75%). Среди них 23 больных (23,96%) не имели данных за поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния (АКС), 22 больных (22,92%) имели АКС. Среди них ОНМК перенесли 6 пациентов (6,25%), 5 больных – ИМ (5,2%). Данных за снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/м² по СКД EPI не было ни у одного из больного.

У 5 пациентов, перенесших ИМ и включённых в исследование, согласно выписным документам, ИМ был 2 типа, т.е. при коронарографии не наблюдалась атеротромбоза. Кроме того, при проведении стресс-эхоКГ все из них имели нормальную сократимость ЛЖ в покое и ФВ ЛЖ > 50% по методу Симпсона, а также отрицательный результат теста, поэтому не были исключены из исследования. У оставшихся 91 пациента данных за острые и хронические формы ИБС не было.

Критерии ХСН с сохранной ФВ ЛЖ имелись у 12 пациентов (12,5%), причём у двоих из них ХСН сочеталась с перенесённым ОНМК, у одного пациента ХСН сочеталась с перенесённым ИМ. Все пациенты с ХСН предъявляли жалобы на одышку, имели по данным эхоКГ гипертрофию ЛЖ (индексированная масса миокарда > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин) и дилатацию левого предсердия (индекс объёма левого предсердия > 34 мл/м²), при этом 5 больных получали терапию петлевыми диуретиками по поводу ХСН, ещё 6 больных имели

эхокардиографический критерий повышенного конечно-диастолического давления в левом предсердии $E/e' > 13,0$ (15,9 (13,4; 18,5)), а у одной пациентки со значением E/e' 10,8 в покое при нагрузке был получен патологический прирост E/e' до 20,2. Наконец, 45 больных (46,88%) имели поражение органов-мишеней (ПОМ), но не имели АКС. Распределение пациентов по наличию АКС и ПОМ представлено на рисунке 2.4. Сахарный диабет 2 типа был зарегистрирован у 5 пациентов (5,2%), курил - 31 пациент (32,29%).

Среди жалоб больных преобладали различные торакалгии, имевшие по классификации E. Braunwald от 0 до 2 критериев. Только один пациент (1,0%), описывал типичный ангинозный болевой синдром (3 критерия по Braunwald). При этом неангинозные боли (0-1 критериев по Braunwald) описывали 38 пациентов (39,58%), нетипичные ангинозные боли (2 критерия по Braunwald) – 21 пациент (21,88%), преимущественно, жалобу на одышку предъявляли 36 пациентов (37,5%).

Из нарушений ритма пароксизмальная форма фибрилляции предсердий регистрировалась у 14 пациентов (14,58%), желудочковая экстрасистолия - у 18 пациентов (18,75%), наджелудочковая экстрасистолия - у 13 пациентов (13,54%).

На момент первого визита 34 пациента (35,4%) не получали гипотензивных препаратов, 24 пациента (25,0%) получали монотерапию по поводу АГ, 26 пациентов (27,1%) получали терапию двумя препаратами, 12 пациентов (12,5%) получали три и более гипотензивных препарата. Распределение пациентов по количеству принимаемых гипотензивных препаратов представлено на рисунке 2.5.

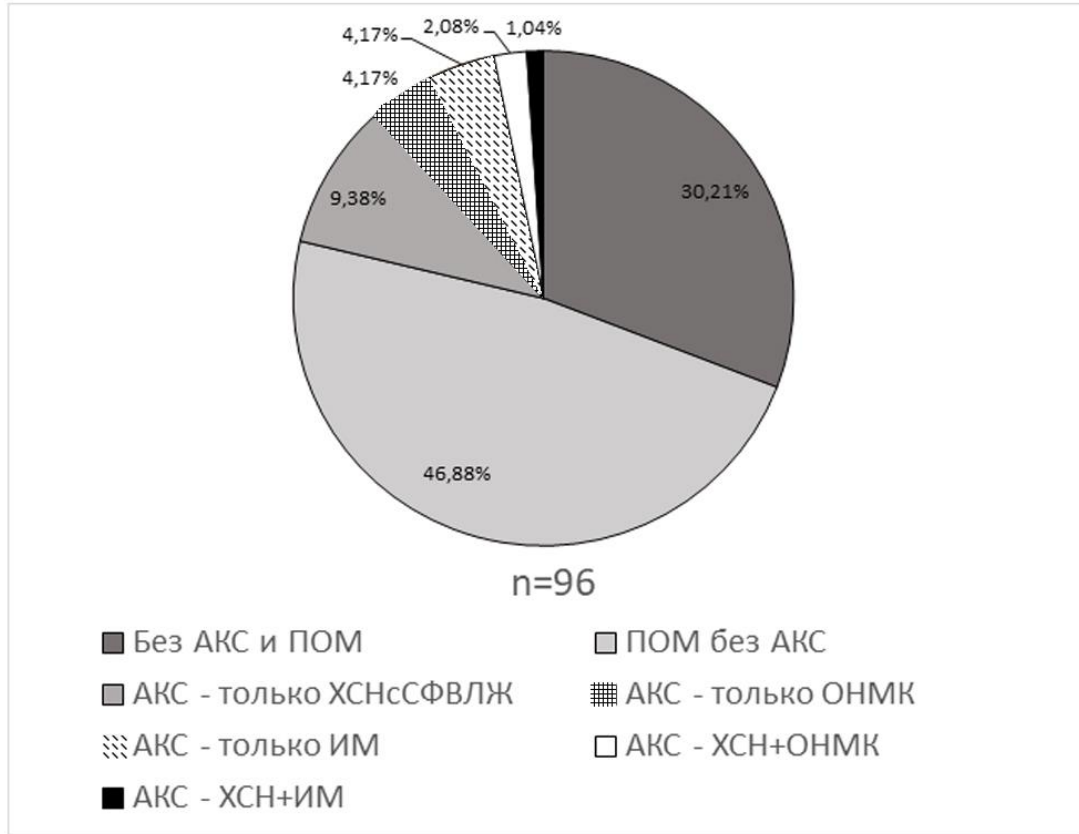


Рис. 2.4 - Распределение пациентов по наличию ассоциированных клинических состояний и поражению органов-мишеней



Рис. 2.5 - Распределение пациентов по количеству принимаемых гипотензивных препаратов

Бета-адреноблокаторы или антиаритмические средства принимали 53 пациента (55,2%), статины – 49 пациентов (51,0%). 37 пациентов (38,5%) не получали дезагреганты и антикоагулянты, 40 пациентов (41,67%) принимали монотерапию дезагрегантом или антикоагулянтом, ещё 19 пациентов (19,8%) – двойную дезагрегантную терапию или комбинацию дезагреганта с антикоагулянтом или тройную терапию.

У большинства больных показанием к выполнению коронарографии стало подозрение на острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST - 70 пациентов (72,92%), все из которых имели различные варианты болевого синдром в грудной клетке. 25 пациентам (26,04%) исследование выполнялось в плановом порядке, у 1 пациентки поводом для проведения процедуры было подозрение на острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST. У этой пациентки, принимая во внимание заключение вентрикулографии, где описано баллонирование

верхушки ЛЖ, наиболее вероятно имела место кардиомиопатия Такоцубо, которая не была вынесена в окончательный диагноз.

Среди 25 пациентов с проведённой плановой коронарографией поводом для неё послужили жалобы на одышку (13 больных), у 10 пациентов - атипичный болевой синдром в грудной клетке, ещё у 14 пациентов - нарушения ритма сердца. При этом перед процедурой 10 пациентов имели положительный результат стресс-эхоКГ, 1 пациент - положительный стресс-тест, один пациент был направлен на коронарографию в связи с изменениями сегмента ST при холтеровском мониторинге ЭКГ, у 2 пациентов коронарография была выполнена перед плановой радиочастотной изоляцией устьев лёгочных вен.

Согласно протоколам коронарографии, формулировка «коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения» фигурировала в заключении у 23 пациентов (23,96%), у остальных 73 пациентов (76,04%) в заключении было указано «коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов». Однако стоит принимать во внимание различие протоколов описания коронарографии в разных стационарах Санкт-Петербурга и других регионах России. У 10 пациентов (10,42%) при коронарографии отмечалось замедление кровотока по коронарным артериям (TIMI II или TIMI II-III), у 6 пациентов (6,25%) описано интрамиокардиальное прохождение коронарных артерий или, так называемые, мышечные мостики.

При разделении пациентов на группы были приняты следующие критерии ГРН:

- повышение систолического АД ≥ 190 мм рт. ст. у женщин на любой ступени теста;

- повышение систолического АД ≥ 210 мм рт. ст. у мужчин на любой ступени теста (Lauer M.S., Levy D., Anderson K.M. et al., 1992);

- повышение систолического АД ≥ 180 мм рт. ст. со второй ступени теста вне зависимости от пола (Weiss S.A., Blumenthal R.S., Sharrett A.R. et al., 2010).

Группу с ГРН составили 41 пациент, без неё 55 – пациентов.

П. У 18 пациентов из группы ГРН была подобрана оптимальная медикаментозная терапия и проведён повторный анализ клинических и эхокардиографических показателей в динамике. Пациенты из данной группы были приглашены на первый визит в течение 338,0 (20,0; 357,0) дней после выполнения коронарографии. Возраст больных составлял 64,0 года (55,0; 70,0) лет, 10 из них (56%) были мужчины. Среди этой группы 5 пациентов имели ХСН с сохранной ФВ ЛЖ по клиническим и эхокардиографическим критериям.

На момент первого визита гипотензивную терапию получали 14 пациентов (77,8%). Среди остальных пациентов 5 больных (27,8%) получали монотерапию, 7 больных (38,9%) - два препарата, 2 больных (11,1%) - 3 и более препаратов. 10 пациентов (55,5%) принимали бета-адреноблокаторы или антиаритмики, 7 пациентов (38,9%) - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, четверо (22,2%) – антагонисты рецепторов к ангиотензину, пятеро (27,8%) – блокаторы кальциевых каналов и трое (16,7%) - тиазидные и тиазидоподобные диуретики, и по одному пациенту (5,5%) получали спиронолактон и торасемид. Кроме гипотензивной терапии 11 пациентов (61,1%) получали статины; 10 пациентов (55,5%) - дезагреганты и/или антикоагулянты по поводу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Одна пациентка (5,5%) с перенесённым в анамнезе ИМ 2 типа находилась на двойной дезагрегантной терапии.

Коррекция терапии выполнялась в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению АГ у взрослых (2018г.) и Российскими клиническими рекомендациями (2020г.)

2.4. Методы статистической обработки

Данные, составляющие три основных блока исследования, представляют собой перечень качественных и количественных параметров, полученных в результате статистической обработки клинических и лабораторных данных, показателей эхокардиографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, стресс-эхоКГ и коронарографии, а также ряд специфических индикаторов продольной деформации и диссинхронии ЛЖ, которые были получены при работе в режиме «отслеживания пятен» и трёхмерной стресс-эхоКГ. Ретроспективная часть работы содержит данные анализа архивных материалов за 14 лет наблюдений.

В соответствии со сформулированными задачами исследования были проведены следующие методы статистической обработки данных:

1. Описательная статистика:

- Оценка нормальности распределения данных проведена при помощи критерия Шапиро-Уилка, часть данных проиллюстрирована гистограммами. Распределение считалось нормальным при $p < 0.05$.
- Непрерывные числовые данные с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и 25/75% перцентилей.
- Непрерывные числовые данные с нормальным распределением представлены как среднее \pm стандартное отклонение.
- Качественные и категориальные признаки представлены как абсолютные числа и доли.

2. Сравнительный анализ между группами с помощью непараметрических методов:

- Сравнение количественным признакам проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия с $p < 0.05$.

- Сравнение по категориальным и качественным признакам проведено по методу сопряжённых таблиц χ^2 , методу χ^2 Пирсона (где применим) и точному тесту Фишера. Достоверными считались различия с $p < 0.05$.

- Различия между зависимыми количественными признаками оценивались по критерию Вилкоксона. Достоверными считались различия с $p < 0.05$.

3. Корреляционный анализ:

Линейная взаимосвязь двух количественных переменных анализировалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Корреляция считалась достоверной при $p < 0.05$. Линейная взаимосвязь двух качественных переменных анализировалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась достоверной при $p < 0.05$.

4. Регрессионный анализ:

Расчёт предикторов и вычисление их пороговых значений выполнено при построении таблиц отношения шансов (OR) и пошаговых регрессионных моделей. Качество моделей оценено с помощью ROC-анализа.

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.

По результатам вышеперечисленным методов статистического анализа составлены графики и диаграммы разброса данных:

1. Доли признака в группах отражены в виде круговых диаграмм.
2. Частотные характеристики признака в группах отражены в виде столбиковых диаграмм.

3. Сравнение количественных признаков представлено в виде диаграмм типа «Box & Whisker Plot».
4. Изменения признака в динамике представлены виде графиков.
5. Достоверные корреляции проиллюстрированы в форме точечных корреляционных моделей.

Глава 3. Гипертензивная реакция артериального давления: её распространённость и влияние на систолическую функцию левого желудочка при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой (результаты исследования)

3.1. Распространённость гипертензивной реакции артериального давления на физическую нагрузку и её влияние на результаты стресс-эхокардиографии

Было проанализировано 3434 заключения по стресс-эхоКГ в период с 2007 по 2020 гг. Все тесты были выполнены пациентам, направленным на исследование в НМИЦ им В.А. Алмазова в амбулаторном порядке. Отмечено, что с 2007 по 2012 гг. число исследований возрастало, а после 2012 года 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 достоверно снизилась (2016 г. – 24,8% ($\chi^2=9,73$, $p=0,0018$); 2017 г. – 29,1% ($\chi^2=4,15$; $p=0,0417$); в 2018 г. – 28,6% ($\chi^2= 5,51$, $p=0,018$); в 2019 г. – 22,6% ($\chi^2= 11,39$, $p=0,0007$); в 2020 г. – 23,5% ($\chi^2=11,84$, $p=0,0006$). За 14 лет наблюдения ГРН регистрировалась в среднем при 23,2% тестов. Кроме того, число тестов с ГРН по годам, коррелировало с общим числом тестов и ($r=0,8$, $p=0,001$).

Анализируя указанный временной интервал, положительный результат стресс-эхоКГ был 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%, $p = 0,0005$). Доля положительных результатов стресс-эхоКГ у пациентов с ГРН была выше, чем у пациентов с НРН за все годы без исключения, но эти различия при

анализе методом таблиц сопряжения χ^2 оказались статистически значимыми только в отдельные годы (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Количество положительных и отрицательных тестов с гипертензивной и с нормальной реакцией артериального давления на нагрузку суммарно и за все годы

Год	Количество тестов	Количество и % тестов с ГРН	Количество и % положительных тестов	χ^2^*	p
2007	93	8 (8,6%)	57 (31,29%)	2,53	0,11
2008	122	17 (13,93%)	64 (52,46%)	1,19	0,28
2009	134	13 (9,7%)	68 (64,18%)	1,22	0,27
2010	206	47 (22,82%)	94 (45,63%)	1,4	0,24
2011	229	47 (20,52%)	108 (47,16%)	15,05	<0,01
2012	281	40 (14,23%)	108 (38,43%)	0,33	0,57
2013	333	50 (15,02%)	138 (41,44%)	6,65	0,01
2014	311	85 (27,33%)	101 (32,48%)	6,52	0,01
2015	306	127 (41,5%)	99 (32,35%)	2,15	0,14
2016	310	77 (24,84%)	96 (30,97%)	15,34	<0,01
2017	227	66 (29,07%)	56 (24,67%)	0,85	0,36
2018	315	90 (28,57%)	75 (23,81%)	1,79	0,18
2019	248	56 (22,58%)	49 (19,76%)	0,13	0,72
2020	319	75 (23,51%)	53 (16,61%)	7,15	<0,01
За все годы	3434	798 (23,24%)	1166 (33,95%)	25,27	<0,01

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

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

При сопоставлении показаний к выполнению инвазивной коронарографии в группах пациентов с гипертензивной и нормальной реакцией артериального давления было доказано, что острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST в качестве предварительного диагноза при поступлении в стационар фигурировал у 70,73% пациентов в группе ГРН и у 74,5% в группе без ГРН ($p=0,68$), тогда как острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST подозревался только у одной пациентки (2,44%) из группы ГРН. Коронарография была проведена в плановом порядке у 26,83% в группе ГРН и у 25,5% в группе без ГРН ($p=0,88$). Таким образом, достоверных различий между группами в показаниях к данной диагностической процедуре не выявлено. Результаты анализа представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Структура показаний к коронарографии у включённых в исследование пациентов

показания	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p (χ^2)
Плановая процедура	11 (26,83%)	14 (25,5%)	0,88 (0,02)
ОКСбПСТ	29 (70,73%)	41 (74,5%)	0,68 (0,17)
ОКСсПСТ	1 (2,44%)	0 (0,0%)	0,43

Примечания: ОКСбПСТ – острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST; ОКСсПСТ – острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

Две группы оказались сопоставимы между собой по возрасту ($p=0,09$), половому составу ($p=0,98$), числу курящих ($p=0,92$) и числу больных с сахарным

диабетом 2 типа ($p=0,64$). Из достоверных различий в антропометрических показателях у пациентов с ГРН отмечен больший индекс массы тела ($p=0,000018$). Больные с ГРН на момент включения в исследование достоверно чаще имели ассоциированные клинические состояния - перенесённый ИМ, ОНМК, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (рис. 3.1) ($p=0,006$). Среди пациентов без АКС расчётный уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE так же был выше ($p=0,004$), несмотря на более высокие уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в группе без ГРН ($p=0,03$ и $p=0,016$ соответственно).

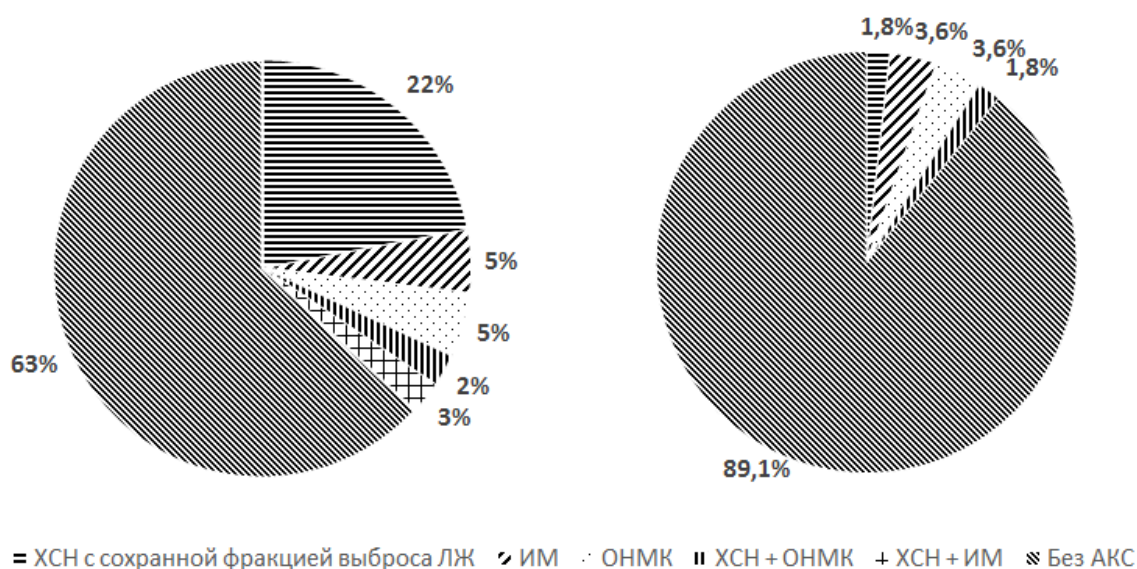


Рис. 3.1 - Ассоциированные клинические состояния в группах пациентов с гипертензивной (справа) и нормотензивной (слева) реакцией артериального давления на физическую нагрузку

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

Длительность комплекса QRS не отличалась между группами (ГРН 82,0 (72,0; 90,0) мсек vs. без ГРН 80,0 (70,0; 91,0) мсек, $p=0,91$). Среди нарушений ритма сердца в группе без ГРН было достоверно больше пациентов с желудочковой экстрасистолией, которая часто служила поводом для обследования среди этих больных ($p=0,01$). Также отмечена тенденция к более частой встречаемости фибрилляции предсердий у пациентов с ГРН, однако эта тенденция не достигла порога статистически достоверных отличий ($p=0,08$), частота же других наджелудочковых нарушений ритма между группами не отличалась ($p=0,38$). Данные сравнительного анализа клинических характеристик представлены в таблице 3.3.

При анализе структуры жалоб в двух группах, неангинозный болевой синдром в грудной клетке, не имевший ни одной из характеристик Braunwald или имевший только 1 из них, описывали достоверно чаще пациенты в группе без ГРН ($p=0,03$) (таблица 3.4.). Что касается других вариантов болевых синдромов, а именно нетипичных ангинозных болей и типичных ангинозных болей, а также одышки, то эти три жалобы встречались в двух группах с сопоставимой частотой ($p=0,24$, $p=0,43$ и $p=0,12$ соответственно). Единственный больной с типичным ангинозным болевым синдромом (3 критерия Braunwald) находился в группе ГРН и имел существенную положительную динамику в отношении жалоб при дальнейшей оптимизации терапии АГ. Несмотря на известные данные коронарографии у всех пациентов на основании жалоб на одышку и болевые синдромы, а также возраста и пола оценивалась пред-тестовая вероятность выявления ИБС, которая оказалась достоверно выше среди пациентов с ГРН ($p=0,03$). Пред-тестовая вероятность имела положительную корреляцию с уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ($r_s=0,79$, $p < 0,05$) и частотой АКС и ПОМ ($r_s=0,4$, $p < 0,05$)

Таблица 3.3 - Характеристика факторов риска у больных с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	P	χ^2
Возраст, лет	62,0 (53,0; 67,0)	57,0 (48,0; 64,0)	0,09	-
Пол – мужской %	21 (51,2%)	28 (50,9%)	0,98	<0,01
ППТ, кг/м ²	1,98 (1,84; 2,17)	1,89 (1,77; 2,06)	0,06	-
ИМТ, кг/м ²	31,22 (27,34; 32,81)	25,98 (23,76; 29,6)	<0,01	-
курение	13 (31,7%)	18 (32,7%)	0,92	0,01
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,41; 5,60)	5,23 (4,93; 6,20)	0,03	-
ЛПНП, ммоль/л	3,14 (2,86; 3,14)	3,14 (3,4; 3,7)	0,02	-
SCORE %	5,0 (2,0; 6,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,01	-
Сахарный диабет 2 типа	2 (4,9%)	3 (5,5%)	0,64	-
Фибрилляция предсердий	9 (22%)	5 (9,1%)	0,08	3,12
Желудочковая экстрасистолия	3 (7,3%)	15 (27,3%)	0,01	-
Наджелудочковая экстрасистолия, НЖТ	7 (17,1%)	6 (10,9%)	0,38	0,76

Примечания: ППТ – площадь поверхности тела по формуле Boyd; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

Таблица 3.4 - Жалобы у пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

Жалобы	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p	χ^2
Неангинозные боли (0-1 критериев Braunwald)	11 (26,8%)	27 (49,1%)	0,03	4,87
Нетипичные ангинозные боли (2 критерия Braunwald)	7 (17,1%)	14 (25,5%)	0,24	1,36
Типичные ангинозные боли (3 критерия Braunwald)	1 (2,4%)	0 (0%)	0,43	-
Одышка	19 (46,3%)	17 (30,9%)	0,12	2,39
Предтестовая вероятность ИБС	13,0% (10,5%; 20,0%)	11,0% (5,0%, 14,0%)	0,03	-

Примечания: ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку; ИБС – ишемическая болезнь сердца

Частота приёма пациентами с ГРН и без ГРН дезагрегантов, антикоагулянтов и их комбинаций не отличалась, была тенденция к более частому приёму статинов пациентами с ГРН, которая не достигла статистической значимости ($p=0,09$). Среди пациентов без ГРН достоверно большее число при включении в исследование не принимали гипотензивных препаратов ($p=0,005$), при этом среди тех, кто эти препараты принимал, различий в объёме терапии не наблюдалось, так же, как и различий в приёме бета-адреноблокаторов и антиаритмической терапии (таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Наличие и объём гипотензивной терапии у пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p	χ^2
Без гипотензивной терапии	8 (19,51%)	26 (47,27%)	<0,01	7,91
1 гипотензивный препарат	11 (26,83%)	13 (23,64%)	0,72	0,13
2 гипотензивных препарата	15 (36,59%)	11 (20,00%)	0,07	3,27
3 и более гипотензивных препаратов	7 (17,07%)	5 (9,09%)	0,24	1,37
Без дезагрегантов/антикоагулянтов	12 (29,27%)	25 (45,45%)	0,11	2,6
1 дезагрегант/антикоагулянт	19 (46,34%)	21 (38,18%)	0,42	0,64
2 или 3 дезагреганта/антикоагулянт	10 (24,39%)	9 (16,36%)	0,33	0,95
Статины	25 (60,98%)	24 (43,64%)	0,09	2,83
Бета-блокаторы и / или антиаритмическая терапия	24 (58,54%)	29 (52,73%)	0,57	0,32

Примечания: ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

По завершении проспективного исследования в ходе телефонной коммуникации были получены клинические данные 85 из 96 пациентов (в группе ГРН не вышли на связь 7 пациентов, в группе без ГРН – 4 пациента), включённых в исследование. Время проведения исследования составило 4,5 года. Время от момента первого визита пациентов до контрольной коммуникации составило 51-1572 дней (среднее $777,9 \pm 324,6$ дней, медиана 852 дня), время от выполнения коронарографии до контрольной коммуникации - 53-1658 дней (среднее $946,0 \pm 409,7$ дней, медиана 1012 дней).

Среди 85 пациентов, данные которых были проанализированы, один пациент, находившийся в группе ГРН, умер (причина смерти – диссекция грудного

отдела аорты), два пациента перенесли ОНМК (по 1 из группы ГРН и без ГРН). Остальные пациенты отрицали госпитализации и сосудистые события за период, прошедший от момента последнего визита. 7 пациентов (17,1%) из группы ГРН заявили о нецелевых значениях АД, 5 из них (9,1%) принимали назначенную терапию, два пациента самостоятельно отменили препараты, со слов остальных пациентов, вышедших на связь, АД дома регистрировались в пределах нормальных значений. В группе без ГРН 5 пациентов регистрировали повышенное АД, все они принимали назначенную терапию. Таким образом, достоверных отличий в частоте госпитализаций и неблагоприятных клинических исходов между группами не выявлено (табл. 3.6), однако пациенты в группе ГРН реже имели целевые значения АД при контроле в домашних условиях ($p=0,04$). Так, в группе ГРН о целевых значениях АД сообщили 27 больных (65,9%), а в группе без ГРН - 46 больных (83,6%). В то же время, пациенты с ГРН были менее приверженными в отношении приёма гипотензивной терапии: 32 (78,0%) больных в группе ГРН и 51 (92,7%) больной в группе без ГРН сообщили о приёме терапии в полном объёме ($p=0,04$).

Таблица 3.6 - 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: АД – артериальное давление; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

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

В ходе изучения протоколов коронарографии не было выявлено достоверных отличий между группами в частоте встречаемости формулировок «Интактные коронарные артерии», «Коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения» и «Коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов» ($p=0,93$). Также одинаковым в группах оказалось число больных, у которых в протоколе коронарографии было указание на «замедление кровотока по коронарным артериям» или «кровоток по коронарным артериям TIMI II» или «кровоток по коронарным артериям TIMI II-III» ($p=0,62$). 6 пациентов, у которых при коронарографии были описаны мышечные мостики в ПМЖВ ЛКА с сопоставимой частотой попали в обе исследуемые группы. Помимо данных об атеросклерозе коронарных артерий, анализ сведений о состоянии экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий не показал достоверных отличий не только в частоте выявления атеросклеротических бляшек ($p=0,78$), но и в толщине КИМ ($p=0,34$). Две пациентки с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, у одной из которых стеноз локализовался в правой внутренней сонной артерии, а у другой в устье левой подключичной артерии, оказались в группе ГРН, при этом отличия в частоте гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий не были достоверными ($p=0,098$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Данные о наличии и степени выраженности атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий у больных с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p	χ^2
Интактные коронарные артерии	10 (24,39%)	13 (23,64%)	0,93	0,01
Коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов	31 (75,61%)	42 (76,36%)	0,93	0,01
Замедление кровотока по коронарным артериям (TIMI II или TIMI II-III)	5 (12,20%)	5 (9,09%)	0,62	0,24
Мышечный мостик	2 (4,88%)	4 (7,27%)	0,49	-
БЦА без признаков атеросклероза	20 (48,78%)	26 (47,27%)	0,88	0,02
Атеросклеротические бляшки в БЦА	16 (39,02%)	23 (41,82%)	0,78	0,08
Гемодинамически значимый стеноз в БЦА	2 (4,88%)	0 (0%)	0,18	-
Значение КИМ	1,42±0,57	1,30±0,45	0,34	-

Примечание: БЦА – брахиоцефальные артерии; КИМ – комплекс интима-медиа; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

При анализе показателей эхоКГ были получены следующие данные: индекс массы миокарда и относительная толщина стенок ЛЖ были достоверно больше в группе ГРН ($p < 0,01$), где большее число пациентов имели концентрическую гипертрофию ЛЖ ($p = 0,01$), тогда как в группе без ГРН напротив было больше пациентов с нормальной геометрией ЛЖ ($p < 0,01$), встречаемость же

эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования ЛЖ не отличалась ($p=0,14$ и $p=0,35$). Средний ИКДО и частота встречаемости дилатации ЛЖ были одинаковы в двух группах ($p=0,25$ и $p=0,11$), а размер и объём левого предсердия достоверно были больше у пациентов с ГРН ($p<0,01$). Данные о сравнении показателей эхоКГ представлены в таблице 3.8.

Большинство пациентов в группе без ГРН имели нормальную диастолическую функцию ЛЖ ($p<0,01$), а большинство пациентов в группе ГРН - диастолическую дисфункцию ЛЖ в виде замедления релаксации ЛЖ ($p=0,01$) или псевдонормализации ($p<0,01$) (рис. 3.2).

Таблица 3.8 - Показатели эхокардиографии у пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	P	χ^2
ИММ ЛЖ, г/м ²	100.0 (90.0; 107.0)	76.0 (68.0; 91.0)	<0,01	-
ОТС	0.41 (0.36; 0.47)	0.34 (0.3; 0.4)	<0,01	-
НГ ЛЖ	17 (41,46%)	41 (74,55%)	<0,01	10,75
КГ ЛЖ	8 (19,51%)	2 (3,64%)	0,01	6,34
ЭГ ЛЖ	7 (17,07%)	4 (7,27%)	0,14	2,22
КР ЛЖ	9 (21,95%)	8 (14,55%)	0,35	0,88
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	54.3 (45.7; 58.6)	50.5 (45.65; 55.45)	0,25	-
Размер ЛП, мм	39,95±4,67	36,42±3,94	<0,01	-
ИОЛП, мл/м ²	36.7 (32.0; 46.0)	29.7 (26.3; 32.0)	<0,01	-
ФВ ЛЖ, %	63.0 (61.0; 65.0)	63.0 (61.0; 65.0)	0,64	-
ГПД/GLS	-21.0 (-22.0; -19.0)	-20.0 (-23.0; -19.0)	0,60	-

Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка; КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; ИКДО ЛЖ – индекс конечного диастолического объёма левого желудочка; ИОЛП – индекс объёма левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПД/GLS – глобальная продольная деформация/global longitudinal strain; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку



Рис. 3.2 - Диастолическая функция левого желудочка в группах пациентов с гипертензивной (справа) и нормотензивной (слева) реакцией артериального давления на физическую нагрузку

Примечание: ГРН — гипертензивная реакция на нагрузку; НРН — нормотензивная реакция на нагрузку; ЛЖ – левый желудочек

В связи с разделением пациентов на две группы в зависимости от цифр АД на пике физической нагрузки, уровень систолического и диастолического АД при нагрузке и его прирост по отношению к исходному был выше в группе пациентов с ГРН. В то же время, достоверные различия показателей АД регистрировались и при измерении в покое, будучи выше у пациентов с ГРН ($p < 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). Так как достигнутая ЧСС между группами не отличалась ($p = 0,06$), высокое систолическое АД при нагрузке у пациентов с ГРН обусловило достоверно большее двойное произведение в соответствии с формулой его расчёта в этой группе ($p < 0,01$). Толерантность к физической нагрузке по результатам теста была достоверно выше у пациентов с без ГРН ($p < 0,01$) (таблица 3.9.). Частота регистрации нарушений ритма не отличалась между группами. Так, во время теста наджелудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 7 пациентов (17,07%) в

группе ГРН и у 8 пациентов (14,55%) в группе без ГРН ($p=0,74$), желудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 12 больных (29,27%) в группе ГРН и у 14 больных (25,45%) в группе без ГРН ($p=0,68$).

Таблица 3.9 - Показатели стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p
ТФН, METs	7.4 (5.6; 10.0)	10.2 (8.4; 11.95)	<0,01
Двойное произведение	30530.0 (26250.0; 32490.0)	23360.0 (20667.5; 25840.0)	<0,01
САД в покое, мм рт. ст.	150.0 (130.0; 160.0)	120.0 (110.0; 130.0)	<0,01
ДАД в покое, мм рт. ст.	90.0 (80.0; 90.0)	80.0 (70.0; 90.0)	0,02
САД при нагрузке, мм рт. ст.	210.0 (205.0; 220.0)	160.0 (147.5; 170.0)	<0,01
ДАД при нагрузке, мм рт. ст.	100.0 (90.0; 100.0)	80.0 (80.0; 90.0)	<0,01
Δ САД, мм рт. ст.	70.0 (50.0; 90.0)	40.0 (30.0; 50.0)	<0,01
Δ ДАД, мм рт. ст.	10.0 (0.0; 20.0)	10.0 (0.0; 10.0)	0,02
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 ($p < 0,01$), но не в режиме 3D ($p = 0,09$). Не было достоверных различий так же и в значении показателя PVR, отражающего работу ЛЖ (5,27 (4,04; 6,96) в группе ГРН vs. 5,04 (3,9; 7,04) в группе без ГРН, $p = 0,44$).

Согласно визуальной оценке НРС в покое лишь одна пациентка из группы без ГРН имела нарушения сократимости и ИНРС составил 1,18. В группе ГРН таких пациентов было трое, при этом результаты статистического анализа не подтвердили наличие достоверных отличий между группами в значениях ИНРС ($p = 0,65$) и в частоте наличия НРС в покое ($p = 0,39$). При сканировании после нагрузки пациенты с ГРН имели достоверно более частые НРС ($p < 0,01$) и большие значения ИНРС на нагрузке ($p < 0,01$).

Среди 20 пациентов с преходящими нарушениями сократимости при нагрузке большинство находились в группе ГРН – 19 больных (95%); в группе без ГРН только у одной пациентки регистрировалось ухудшение локальной сократимости на нагрузке. Наиболее часто после пробы с физической нагрузкой наблюдалось ухудшение регионарной сократимости боковой стенки ЛЖ (14 больных, 70%), несколько реже – нижней стенки (6 больных, 30%), у трёх пациентов (15%) ухудшалась сократимость нижнебоковой (задней) стенки, ещё у трёх (15%) – МЖП и наиболее редко – передней стенки ЛЖ (два пациента, 10%) и верхушки ЛЖ (два пациента, 10%). НРС миокарда после физической нагрузки у больных в обеих группах представлены на рис. 3.3. Количество сегментов, сократимость которых ухудшалась при нагрузке 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 что у этих пациентов он хуже прирастал по отношению к исходному значению ($p < 0,01$). Данные представлены в таблице 3.10. и на рисунке 3.4.

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) (рисунок 3.5).

Пример сравнения диаграмм типа „бычий глаз” сегментарной продольной деформации в покое и при нагрузке у пациентов с адекватной и гипертензивной реакцией АД на нагрузку представлен на рисунке 3.6.

Таблица 3.10 - Показатели систолической функции левого желудочка при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

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)	<0,01
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%)	<0,01
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)	<0,01
GLS при нагрузке	-21,0 (-22,0; -19,0)	-24,0 (-26,5; -23,0)	<0,01
ΔGLS	0,0 (-1,0; 2,0)	4,0 (2,0; 6,0)	<0,01

Примечания: ΔФВ ЛЖ – прирост фракции выброса левого желудочка при физической нагрузке; НРС – нарушения регионарной сократимости; ИНРС – индекс нарушений регионарной сократимости; ГПД/GLS – глобальная продольная деформация (global longitudinal strain) левого желудочка; ΔGLS – прирост глобальной продольной деформации левого желудочка при физической нагрузке; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

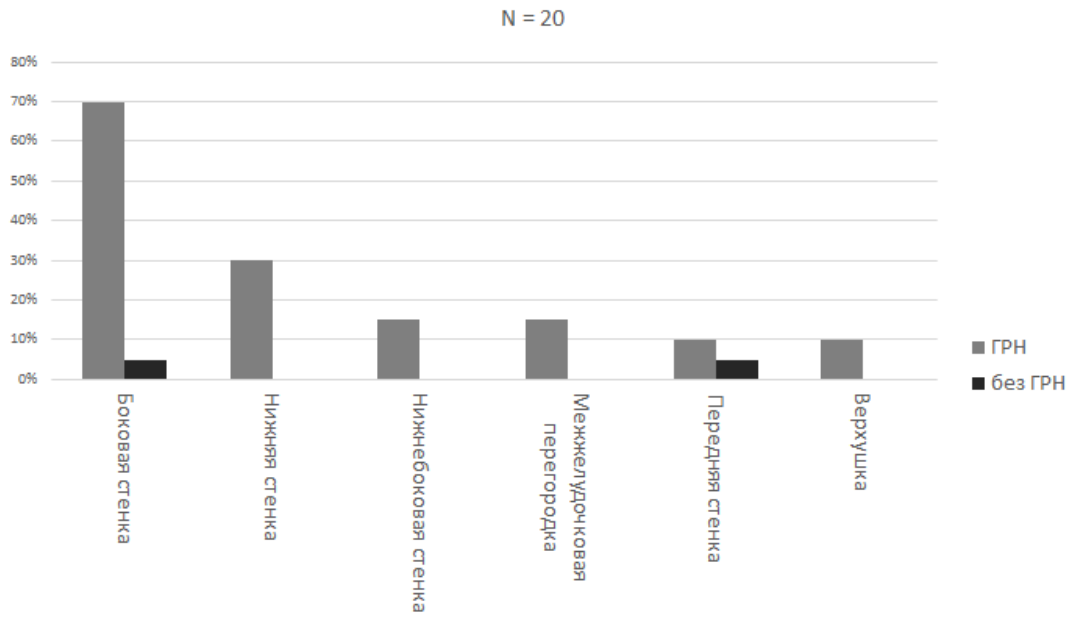


Рис. 3.3 - Нарушения регионарной сократимости на пике нагрузки у пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

Примечания: ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

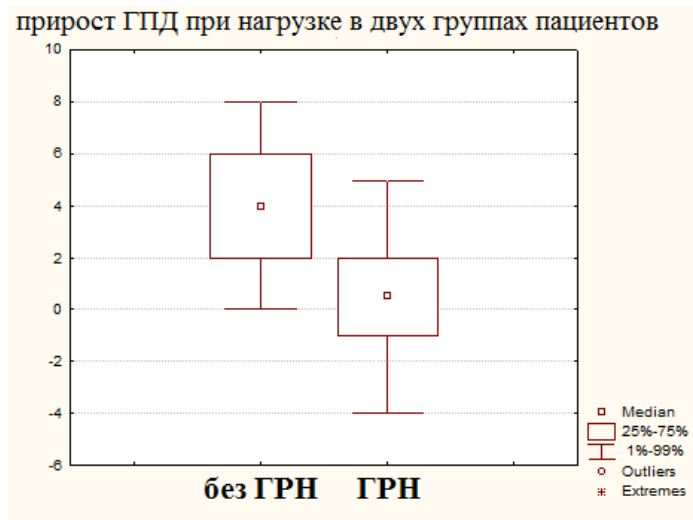


Рис. 3.4 - Прирост глобальной продольной деформации левого желудочка в группах с гипертензивной и нормальной реакцией артериального давления на нагрузку

Примечание: ГРН – группа гипертензивной реакции артериального давления на нагрузку; ГПД – глобальная продольная деформация

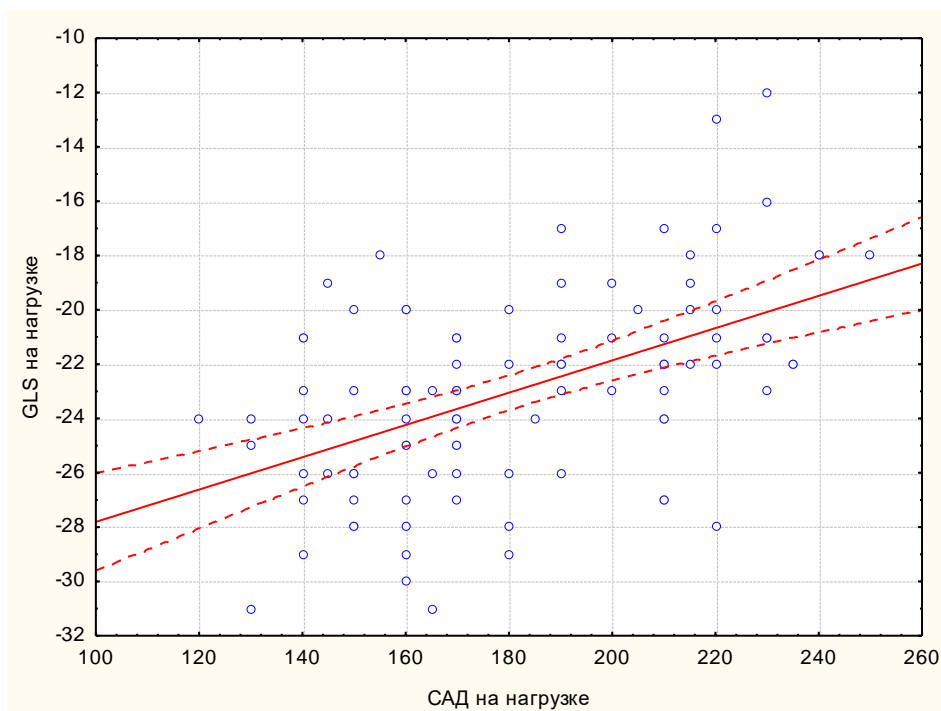


Рис. 3.5 - Корреляция систолического артериального давления и глобальной продольной деформации при выполнении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой

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

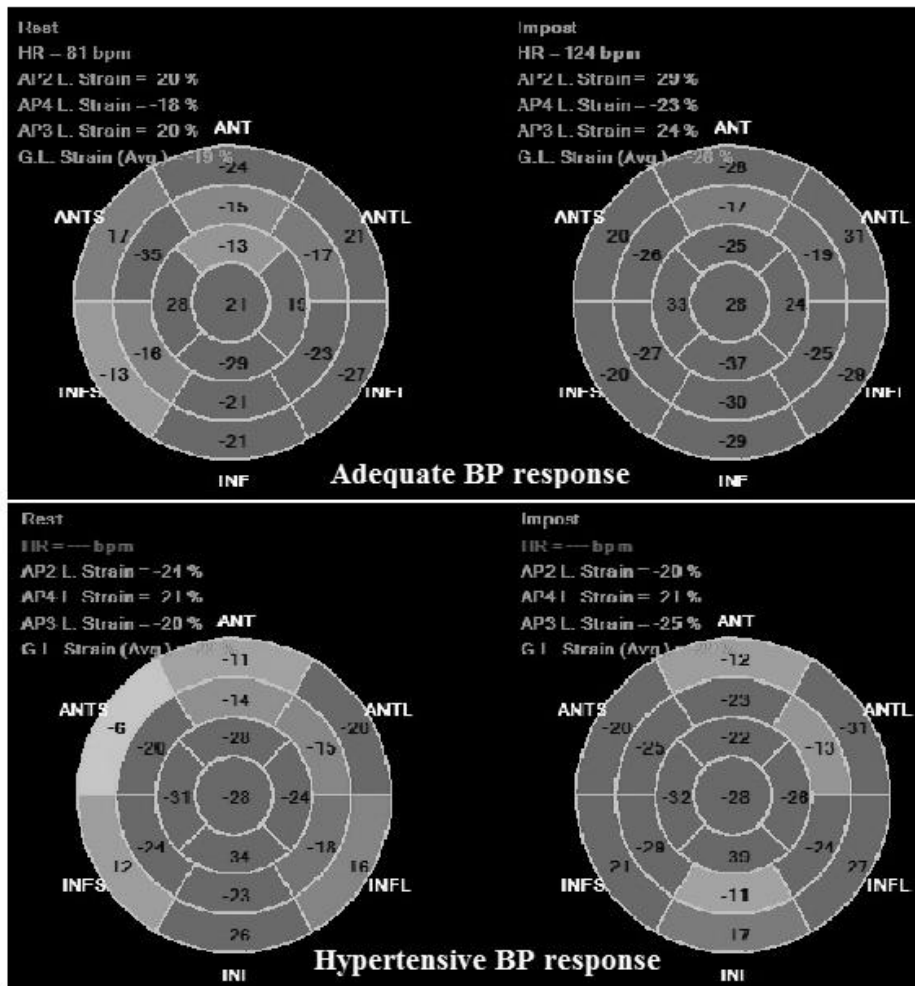


Рис. 3.6 - Диаграммы глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка

Примечания: верхний ряд - диаграммы типа „бычий глаз” глобальной и сегментарной продольной деформации в покое (слева) и при нагрузке (справа) у пациентов с адекватной реакцией АД на нагрузку; нижний ряд - диаграммы типа „бычий глаз” глобальной и сегментарной продольной деформации в покое (слева) и при нагрузке (справа) у пациентов с гипертензивной реакцией АД на нагрузку

С целью определения факторов, связанных с недостаточным приростом ГПД и появлением зон НРС был проведён одномерный регрессионный анализ и составлены таблицы отношения шансов. В качестве недостаточного прироста ГПД было принято пороговое значение 2%. При последующем пошаговом регрессионном анализе были сформированы две компактные модели. Предикторами недостаточного прироста ГПД, включёнными в первую модель стали возраст пациента старше 60 лет ($p=0,002$), двойное произведение более 26010 ($p<0,001$) и ГПД при нагрузке выше -22% ($p=0,001$), а предикторами появления зон нарушения регионарной сократимости во второй модели - систолическое АД в покое выше 140 мм рт. ст. ($p=0,004$), прирост ФВ ЛЖ в режиме 2D менее 6% ($p<0,001$) и снижение $Tmsv\%R-R$ в режиме 3D более 4% ($p=0,047$).

Среди трёх проанализированных индикаторов диссинхронии ЛЖ в режиме «отслеживания пятен», а именно трёх значений стандартных отклонений времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда, достоверные большие значения в группе ГРН были получены для этого показателя на нагрузке (STE-TIME SD-IMPOST) ($p=0,02$), в то время как стандартное отклонение в покое и изменение стандартного отклонения в ходе теста достоверно не отличались. В то же время STE-TIME SD-IMPOST не коррелировало с количеством принимаемых пациентом гипотензивных препаратов ($r_s=0,05$, $p>0,05$) (табл. 3.11).

Из двенадцати индикаторов диссинхронии, оценённых в трёхмерном режиме достоверные отличия выявлены только в одном показателе 3D- $\Delta Tmsv$ 16-SD %RR, то есть индексированном на длину интервала RR стандартного отклонения времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов. Его значение была достоверно выше в группе без ГРН ($p=0,02$) (таблица 3.12).

Таблица 3.11 - Индикаторы диссинхронии левого желудочка в режиме «отслеживания пятен» при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

Показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p
STE-TIME SD-REST, мсек	55,52±35,22	51,73±28,42	0,70
STE-TIME SD-IMPOST, мсек	43,95±15,32	36,71±14,10	0,01
STE-ΔTIME SD, мсек	-9,33±35,50	-10,25±31,13	0,42

Примечания: STE-TIME SD-REST – стандартное отклонение времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда в покое; STE-TIME SD-IMPOST – стандартное отклонение времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда на пике нагрузки; STE-ΔTIME SD – разница между стандартным отклонением времени от начала QRS до пиков сегментарной продольной деформации миокарда в покое и на пике нагрузки; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

Таблица 3.12 - Индикаторы диссинхронии левого желудочка в трёхмерном режиме при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в группах пациентов с гипер- и нормотензивной реакцией артериального давления на нагрузку

Показатель	ГРН (n=41)	Без ГРН (n=55)	p
3D-Tmsv 16-SD REST, мсек	29,86±31,43	20,56±16,94	0,41
3D-Tmsv 16-SD %RR-REST, %	3,24±3,29	2,37±2,35	0,28
3D-Tmsv 16-SD IMPOST, мсек	17,18±20,63	15,57±18,79	0,68
3D-Tmsv 16-SD %RR-IMPOST, %	2,42±2,65	2,25±2,22	0,76
3D-ΔTmsv 16-SD, мсек	1,82±32,8	-0,58±25,56	0,63
3D-ΔTmsv 16-SD %RR, %	0,19±3,47	1,97±5,40	0,02
3D Excursion SD REST, мм	3,84±0,84	3,5±0,94	0,53
3D Excursion SD IMPOST, мм	3,96±1,23	3,72±1,29	0,82
Δ3D Excursion SD, мм	0,02±1,2	0,32±1,47	0,30
3D Excursion Avg. REST, мм	8,13±2,02	7,5±1,85	0,59
3D Excursion Avg. IMPOST, мм	9,28±1,9	8,77±2,18	0,48
Δ3D Excursion Avg., мм	1,11±2,51	1,57±2,22	0,47

Примечания: 3D-Tmsv 16-SD REST/IMPOST – стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в покое / на пике нагрузки; 3D-Tmsv 16-SD %RR-REST/IMPOST – индексированное на длину интервала RR стандартное отклонение времени от начала комплекса QRS до минимального значения объёма каждого из 16 сегментов в покое / на пике нагрузки; 3D-ΔTmsv 16-SD/3D-ΔTmsv 16-SD %RR – разница в покое и при нагрузке между показателями 3D-Tmsv 16-SD и 3D-Tmsv 16-SD %RR; 3D Excursion SD REST/IMPOST – стандартное отклонение экскурсии каждого из 16 сегментов в покое / на пике нагрузки; 3D Excursion Avg. REST/IMPOST – среднее значение экскурсии каждого из 16 сегментов в покое / на пике нагрузки; Δ3D Excursion SD/ Avg. – разница в покое и при нагрузке между показателями 3D Excursion SD и 3D Excursion Avg.; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

3.4. Сравнительный анализ клинических данных и результатов стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка

Пациенты с ХСН были достоверно старше ($p < 0,01$), чаще имели атеросклероз брахиоцефальных артерий ($p = 0,03$) и выше предтестовую вероятность выявления ИБС ($p = 0,04$). Различий в частоте наличия сахарного диабета 2 типа не получено ($p = 0,12$). В связи с тем, что критериями постановки диагноза ХСН у больных с сохранной ФВ ЛЖ являются гипертрофия ЛЖ и расширение левого предсердия, все 12 пациентов имели повышенной индекс массы миокарда ЛЖ и индекс объёма левого предсердия, а также большинство пациентов (75%) предъявляли жалобу на одышку. Толерантность к физической нагрузке была достоверно ниже у пациентов с ХСН ($p < 0,01$). Так, половина больных завершили тест на второй ступени нагрузки (50%), треть выполнили только первую ступень (33,3%), лишь два пациента (16,7%) смогли достичь 3 ступени и ни один больной не перешёл на 4 ступень нагрузки. Так как большая часть из этих пациентов попала при анализе в группу ГРН, для когорты больных с ХСН в целом были получены достоверно более высокие цифры систолического АД в покое и при нагрузке ($p < 0,01$ и $p = 0,02$). Среди показателей систолической функции ЛЖ отмечено достоверно худший прирост ФВ ЛЖ при нагрузке ($p = 0,003$), и больший ИНРС ($p = 0,01$).

ГПД в покое у пациентов с ХСН и без неё не отличалась ($p = 0,29$), но прирост ГПД и её значение на пике нагрузки были достоверно ниже ($p = 0,03$ и $p = 0,01$). Среди маркеров диссинхронии достоверные различия получены только в одном показателе. Так, стандартное отклонение экскурсии сегментов ЛЖ в режиме 3D в покое (Excursion SD-R) было больше при ХСН.

При исключении из сравнительного анализа пациентов с ГРН и без ГРН

пациентов с ХСН различия между группами в клинических показателях, показателях эхоКГ и стресс-эхоКГ, которые указаны в таблицах 3.3, 3.7 - 3.12, в большинстве своём сохраняли статистическую достоверность. Исключение составили показатель общего холестерина, различия в котором стали незначимыми ($p > 0,05$) и пред-тестовая вероятность выявления ИБС, которая стала равноценной у пациентов с ГРН и без ГРН ($p > 0,05$), вероятно из-за исключения из группы четверти пациентов, относящихся к старшей возрастной группе и страдавших одышкой. 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 ($p < 0,01$) и не сохранилась у первого ($p = 0,09$).

Данные сравнения пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и без неё представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Клинические данные и гемодинамические показатели при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой среди пациентов без проявлений хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и пациентов с признаками хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка

Показатель	С ХСН (n=12)	Без ХСН (n=84)	p
возраст	70,0 (65,5; 79,0)	57,0 (48,0; 64,0)	<0,01
Сахарный диабет, тип 2	2 (16,7%)	3 (3,6%)	0,12
Одышка	9 (75,0%)	27 (32,1%)	<0,01
Пред-тестовая вероятность ИБС, %	12,0 (12,0; 20,0)	11,0 (6,0; 14,0)	0,04
Атеросклероз БЦА	9 (75,0%)	33 (39,3%)	0,03
ТФН, METs	5,35 (4,6; 7,7)	10,0 (7,25; 11,45)	<0,01
Систолическое АД в покое	155,0 (145,0; 160,0)	130,0 (110,0; 140,0)	<0,01
Диастолическое АД в покое	85,0 (75,0; 95,0)	80,0 (70,0; 90,0)	0,36
Систолическое АД при нагрузке	195,0 (182,5; 230,0)	170,0 (157,5; 210,0)	0,02
Частота ГРН	10 (83,3%)	2 (2,4%)	<0,01
ИНРС при нагрузке	1,09 (1,0; 1,36)	1,0 (1,0; 1,0)	0,01
Прирост ФВ ЛЖ	5,0 (3,0; 7,5)	9,0 (6,0; 11,0)	<0,01
ГПД в покое	-20,0 (-22,0; -17,5)	-21,0 (-23,0; -19,0)	0,29
ГПД при нагрузке	-21,5 (-22,5; -19,0)	-23,0 (-26,0; -21,0)	0,01
ΔГПД	1,0 (-1,0; 2,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,03
Excursion SD-R	4,5 (3,7; 4,7)	3,5 (2,9; 4,0)	0,04

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; БЦА – брахиоцефальные артерии; ТФН – толерантность к физической нагрузке; АД – артериальное давление; ГРН – гипертензивная реакция артериального давления на нагрузку; ИНРС – индекс нарушений регионарной сократимости; ФВ ЛЖ – фракция выброса

левого желудочка; ГПД – глобальная продольная деформация левого желудочка; Δ ГПД – прирост глобальной продольной деформации левого желудочка при нагрузке; Excursion SD-R – стандартное отклонение экскурсии каждого из 16 сегментов в покое; ХСН - хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

3.5. Результаты анализа качественных и количественных характеристик глобальной и сегментарной сократимости и диссинхронии левого желудочка у пациентов без стенозов коронарных артерий

В ходе анализа параметров деформации и диссинхронии ЛЖ было выяснено, что суммарное количество сегментов, сократимость которых ухудшалась при нагрузке, во всей выборке составило 70. Каждый из этих 70 сегментов с нарушенной сократимостью был сопоставлен с таким же в отношении топки расположения сегментом с нормальной сократимостью у пациентов из группы без ГРН. Результат анализа показал, что в гипокинетичных и акинетичных сегментах в сравнении с нормокинетичными в среднем сегментарная продольная деформация оказалась ниже ($p < 0,01$) (рис. 3.7), а задержка от начала QRS до пика сегментарной деформации длиннее ($p = 0,002$). Также достоверно более длинными оказались индексированные на длину интервала RR значения этих задержек между группами ($p = 0,04$). Сегментарная продольная деформация имела положительную корреляцию с цифрами систолического АД при нагрузке ($r_s=0,33$, $p < 0,05$). Данные сравнительного анализа представлены в таблице 3.14.

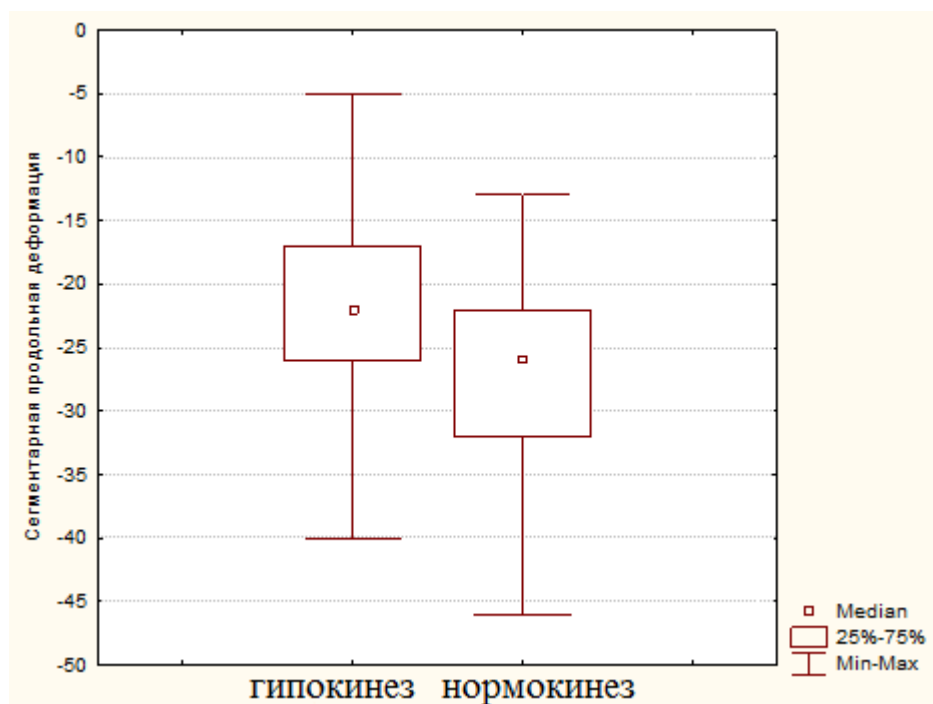


Рис. 3.7 - Показатели сегментарной продольной деформации нормокинетических и гипокинетических сегментов левого желудочка

Примечания: справа – показатели сегментарной продольной деформации гипокинетических сегментов левого желудочка; слева – показатели сегментарной продольной деформации нормокинетических сегментов левого желудочка

Таблица 3.14 - Показатели сегментарной продольной деформации и времени от начала QRS до пиков сегментарной деформации в сегментах с нормальной и нарушенной сократимостью на нагрузке

	Гипокинетичные сегменты (n=70)	Нормокинетичные сегменты (n=70)	p
Сегментарная продольная деформация, %	-22,0 (-26,0; -17,0)	-26,0 (-32,0; -22,0)	<0,01
Время от начала QRS до пика деформации, мсек	263,5 (240,0; 299,0)	234,5 (207,0; 267,0)	<0,01
Время от начала QRS до пика деформации/RR, %	60,27 (55,79; 66,15)	57,32 (51,77; 62,0)	0,12
САД при нагрузке	210 (190; 220)	160 (140; 170)	<0,01

Примечания: САД – систолическое артериальное давление

Глава 4. Динамика функции левого желудочка у пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку на фоне подбора гипотензивной терапии (результаты исследования)

4.1. Подбор медикаментозной терапии артериальной гипертензии у пациентов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку и результаты лечения

Среди 41 пациента в группе с ГРН 18 пациентам (43,9%) была подобрана гипотензивная терапия и выполнена повторная стресс-эхоКГ. При первом визите 14 пациентов (77,8%) принимали ранее назначенную гипотензивную терапию, 11 пациентов (61,1%) – гиполипидемическую терапию и 10 пациентов (55,6%) – терапию дезагрегантами и/или антикоагулянтами по поводу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Одна пациентка с ранее перенесённым ИМ 2 типа принимала двойную дезагрегантную терапию. Клинические и эхокардиографические характеристики пациентов из этой группы представлены в табл. 4.1 и 4.2.

Данные о количестве и характере гипотензивной терапии на момент первого и второго визита представлены в табл. 4.3. Время между двумя стресс-эхоКГ исследованиями составило 137,5 (66,0; 201,0) дней.

Таблица 4.1 - Клинические данные пациентов, отобранных для подбора медикаментозной терапии (n=18)

Возраст, лет	64,0 (55,0; 70,0)
Мужской пол	10 (56,0%)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9 (24,2; 32,4)
Сахарный диабет	2 (11,0%)
Курение	4 (22,0%)
Общий холестерин, ммоль/л	4,73 (3,97; 5,97)
Жалобы на одышку	9 (50,0%)
Жалобы на неангинозные боли	5 (28,0%)
Жалобы на нетипичные ангинозные боли	1 (5,5%)
Жалобы на типичные ангинозные боли	1 (5,5%)
Наличие ПОМ у пациентов без АКС	6 (33,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (28,0%)
Острый инфаркт миокарда 2 типа	1 (5,5%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (5,5%)
Наличие ПОМ у пациентов без АКС	9 (50,0%)
Гипертрофия левого желудочка	3 (16,5%)
Атеросклеротические бляшки в БЦА	7 (38,9%)
Нет ПОМ и АКС	3 (16,5%)

Примечание: АКС - ассоциированные клинические состояния; ПОМ - поражение органов-мишеней; БЦА – брахиоцефальные артерии

Таблица 4.2 - Данные эхокардиографии у пациентов, отобранных для подбора медикаментозной терапии (n=18)

Фракция выброса левого желудочка	63,0 (61,0; 65,0)
Индекс массы миокарда левого желудочка	99,0 (90,0; 106,0)
Пациенты с гипертрофией левого желудочка	6 (33,0%)
Индекс объёма левого предсердия	35,7 (32,4; 46,0)
Нарушение релаксации левого желудочка	11 (61%)
Псевдонормальный тип диастолической дисфункции левого желудочка	3 (16,5%)

Таблица 4.3 - Количество принимаемых гипотензивных препаратов и характеристика терапии по фармакологическим группам до и после подбора терапии

	Тест 1	Тест 2	P
Количество гипотензивных препаратов	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,001
Без гипотензивной терапии	4 (22,2%)	1 (5,5%)	0,17
1 гипотензивный препарат	5 (27,8%)	2 (11,1%)	0,2
2 гипотензивных препарата	7 (38,9%)	8 (44,4%)	0,5
3 и более гипотензивных препаратов	2 (11,1%)	7 (38,9%)	0,06
бета-адреноблокаторы или соталол	10 (55,5%)	14 (77,8%)	0,14
ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	7 (38,9%)	8 (44,4%)	0,5
антагонисты рецепторов к ангиотензину	4 (22,2%)	9 (50,0%)	0,08
блокаторы кальциевых каналов	5 (27,8%)	9 (50,0%)	0,15

спиронолактон	1 (5,5%)	5 (27,8%)	0,09
гипотиазид или индапамид	3 (16,7%)	9 (50,0%)	0,04
торасемид	1 (5,5%)	4 (22,2%)	0,17
моксонидин	0 (0,0%)	1 (5,5%)	0,5

Были изменены дозировки препаратов, проведена смена на препарат из этой же группы или добавлены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - у 7 пациентов, антагонисты рецепторов к ангиотензину - у 9 пациентов, блокаторы кальциевых каналов – у 7 пациентов, спиронолактона – у 4 пациентов, тиазидных или тиазидоподобных диуретиков – у 8 пациентов, петлевых диуретиков – у 4 пациентов, бета-адреноблокаторов – у 8 пациентов, моксонидин добавлен у 1 пациентки.

Нормотензия была достигнута у 17 пациентов (94,4%) преимущественно за счёт титрации дозировок препаратов без добавления новых групп, поэтому достоверные отличия в спектре принимаемых препаратов отмечено только для тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, которые были добавлены у 7 пациентов (41,2%), и только у одного больного увеличена доза. У одного пациента нормализация АД отмечена на фоне модификации образа жизни, а именно снижения веса и ограничения потребления алкоголя.

При втором визите, помимо достоверного снижения систолического АД в покое, измеренного в домашних условиях и в условиях амбулаторного приёма, отмечено также достоверное снижение систолического и диастолического АД на пике нагрузки (рис. 4.1), уменьшение величины прироста систолического АД и двойного произведения при эквивалентной достигнутой ЧСС. Диаграмма с характеристиками изменений, внесённых в терапию представлена на рис. 4.2.

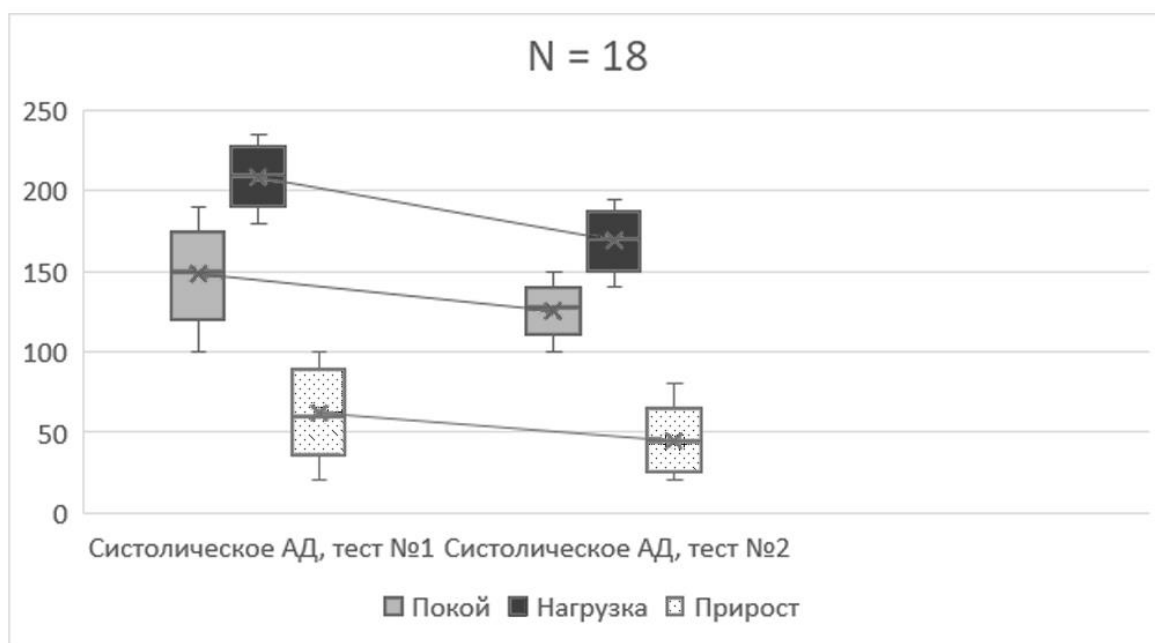


Рис. 4.1 - Динамика систолического артериального давления в покое, при нагрузке и прироста систолического артериального давления при стресс-эхокардиографии до и после подбора гипотензивной терапии

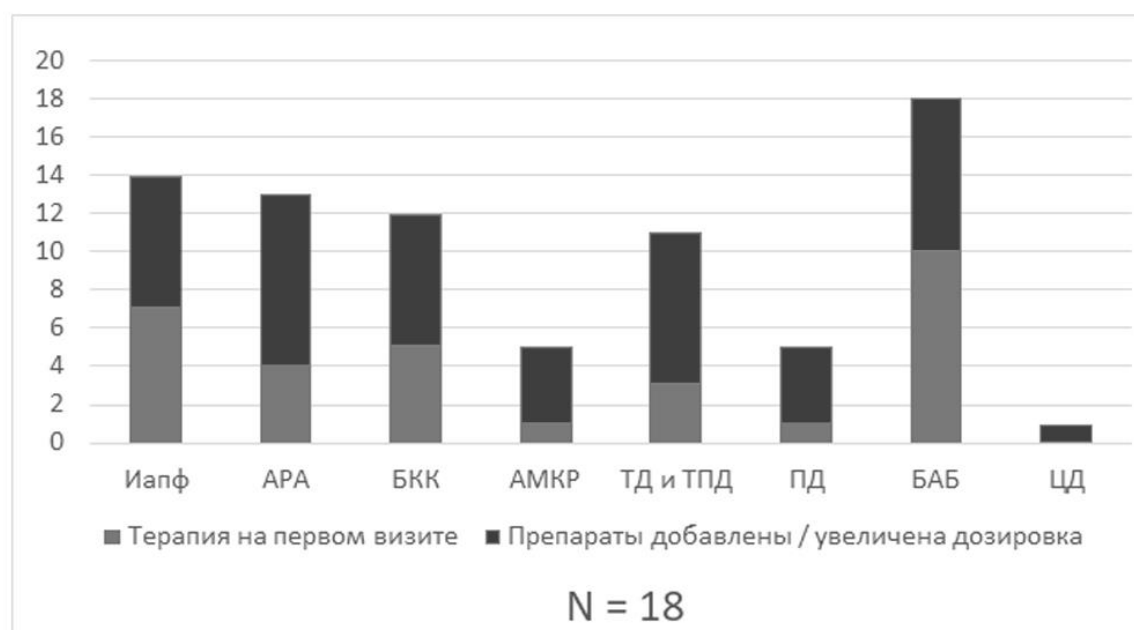


Рис. 4.2 - Характеристики терапии по группам препаратов на первом визите и внесённые в терапию изменения

Примечания: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ТД – тиазидные диуретики; ТПД – тиазидоподобные диуретики; ПД – петлевые диуретики; БАБ – бета-адреноблокаторы; ЦД – препараты центрального действия

4.2. Динамика показателей стресс-эхокардиографии до и после подбора терапии артериальной гипертензии

Толерантность к физической нагрузке у пациентов при втором тесте была достоверно выше по сравнению с первым. Кроме того, при первом тесте выявлены отрицательные корреляции толерантности к физической нагрузке 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 ($r_s=-0,67$, $p<0,05$). После оптимизации терапии АГ из перечисленных ассоциаций при втором тесте сохранялась лишь отрицательная корреляция толерантности к физической нагрузке 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.

4.3. Динамика параметров глобальной систолической функции левого желудочка при нагрузке до и после подбора гипотензивной терапии

Вместе с улучшением регионарной систолической функции ЛЖ отмечено достоверное улучшение параметров глобальной сократимости ЛЖ в динамике, а именно больший прирост ФВ ЛЖ в режимах 2D и 3D, большие значения ГПД при нагрузке и больший её прирост по отношению к исходной (ΔГПД). На первом

визите ГПД прирастала $>2\%$ у 2 пациентов (11,1%), на 1-2% - у 4 больных (22,2%), не прирастала у 5 больных (27,8%), снижалась у 7 больных (38,9%). При втором тесте ГПД прирастала больше, чем на 2% уже у 12 пациентов (66,7%), на 1-2% - у 5 пациентов (27,8%), только у одного пациента ГПД не прирастала (5,5%), и ни у одного пациента не снижалась. ГПД в покое и достигнутая ЧСС при этом не претерпели существенных изменений (разбить на несколько предложений). Динамика ГПД ЛЖ у 18 пациентов до и после подбора оптимальной медикаментозной терапии представлена на рисунках 4.3 и 4.4. Динамика показателей стресс-эхоКГ в двух проведённых тестах отражена в таблицах 4.4 и 4.5.

Таблица 4.4 - Динамика показателей нагрузочной пробы на тредмиле до и после подбора медикаментозной терапии

Параметр	Тест 1	Тест 2	P (Wilcoxon)
ТФН	7,1 (4,6; 8,5)	8,55 (5,8; 10,3)	0,0004
САД в покое	150,0 (140,0; 160,0)	127,5 (120,0; 130,0)	0,003
ДАД в покое	85,0 (70,0; 90,0)	80,0 (80,0; 80,0)	0,2
САД при нагрузке	210,0 (200,0; 220,0)	170,0 (160,0; 180,0)	0,0003
ДАД при нагрузке	95,0 (90,0; 100,0)	90,0 (80,0; 90,0)	0,005
Δ САД	60,0 (50,0; 80,0)	45,0 (30,0; 50,0)	0,007
Δ ДАД	10,0 (0,0; 20,0)	10,0 (0,0; 10,0)	0,6
Двойное произведение	30400,0 (26680,0; 32130,0)	22410,0 (21240,0; 26280,0)	0,0003
ЧСС при нагрузке	143,5 (124,0; 152,0)	138,0 (118,0; 146,0)	0,044
Достигнутый % от максимальной ЧСС	90,0 (87,0; 94,0)	86,0 (83,0; 92,0)	0,036

Примечание: ТФН – толерантность к физической нагрузке; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Δ САД – прирост систолического артериального давления; Δ ДАД – прирост диастолического артериального давления; ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 4.5 - Динамика показателей сократимости левого желудочка и диссинхронии при стресс-эхокардиографии до и после подбора медикаментозной терапии

Параметр	Тест 1	Тест 2	P (Wilcoxon)
ФВ при нагрузке	68,0 (64,0; 70,0)	72,0 (70,0; 75,0)	0,0002
ΔФВ	4,5 (3,0; 6,0)	9,5 (7,0; 10,0)	0,0002
ΔФВ-3D	3,65 (1,2; 6,7)	7,85 (4,55; 15,8)	0,03
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)	0,001
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)	0,001
ΔГПД	0,0 (-1,0; 1,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0006
3D-ΔTmsv 16-SD %RR	0,03 (-1,36; 1,16)	-0,45 (-1,67; 0,14)	0,18
STE-TIME SD-IMPOST	45,5 (38,0; 55,0)	31,0 (25,0; 39,0)	0,005

Примечание: ФВ – фракция выброса; ИНРС – индекс нарушения регионарной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; 3D-ΔTmsv 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

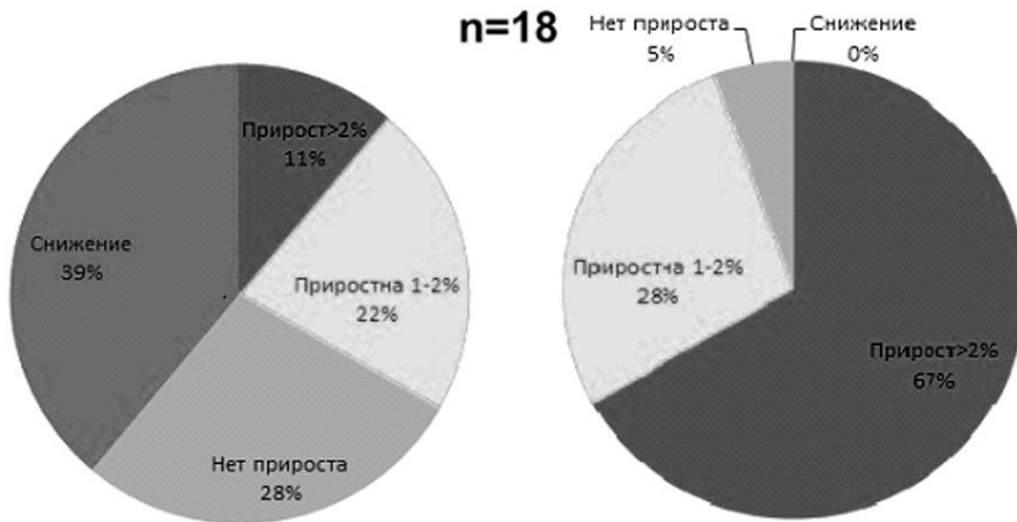


Рис. 4.3 - Изменения глобальной продольной деформации до (слева) и после (справа) подбора оптимальной медикаментозной терапии.

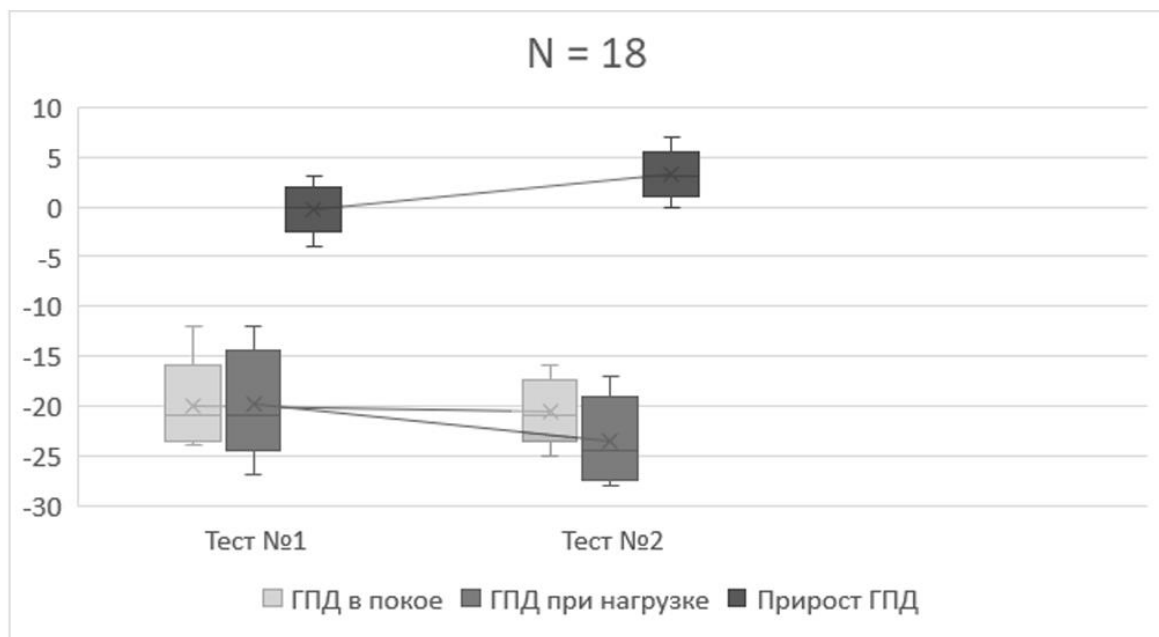


Рис. 4.4 - Изменения показателей глобальной продольной деформации между первым и вторым тестами

Примечания: ГПД – глобальная продольная деформация

При анализе ассоциаций между параметрами отмечено, что прирост ГПД при первом тесте имел обратную корреляцию с возрастом ($r_s=-0,61$, $p<0,05$), систолическим АД в покое ($r_s=-0,47$, $p<0,05$) и ИНРС ($r_s=-0,54$, $p<0,05$), а при втором тесте эти корреляции не были статистически значимыми.

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 антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 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.

Кроме того, достоверная разница между первым и вторым тестом обнаружена в показателе диссинхронии ЛЖ, полученном в режиме «отслеживания пятен» на пике нагрузки (STE-TIME SD-IMPOST) (45,5 (38,0; 55,0) мсек vs. 31,0 (25,0; 39,0) мсек, $p=0,005$), который также имел корреляцию с приростом систолического АД ($r_s=0,5$, $p<0,05$) при первом тесте, но не имел этой корреляции при втором тесте. STE TIME SD REST, то есть маркер диссинхронии в покое 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.

Проведённый 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. Однако, отмечено, что приём БАБ был связан с меньшими значениями Tmsv 16-SD msecREST ($r_s=-0,6$, $p < 0,05$) и Tmsv 16-SD %RR-REST ($r_s=-0,56$, $p < 0,05$).

Глава 5. Обсуждение результатов

ГРН при стресс-эхоКГ с физической нагрузкой по результатам анализа данных за 14 лет встречалась достаточно часто - примерно у 25% пациентов. Это существенно больше, чем в исследовании V.V. Le et al., где анализировалась в целом здоровая популяция населения (Le V.V., Mitiku T., Sungar G. et al., 2008), в то время как в настоящее исследование были включены пациенты с преимущественно известной или предполагаемой ИБС, зачастую в сочетании с установленной ГБ.

Негативное влияние ГРН на глобальную и регионарную сократимость ЛЖ установлена в клинических исследованиях (Ha J., Juracan E., Mahoney D. et al., 2002), хотя некоторые авторы это влияние оспаривают (Jurens T.L., From A.M., Kane G.C. et al., 2012), (Abram S., Arruda-Olson A., Scott C. Et al., 2017). Данные об анализе взаимосвязи результатов стресс-эхоКГ и ГРН на крупных выборках в литературе не найдены.

Исходя из результатов настоящего исследования количество тестов с ГРН росло пропорционально увеличению общего числа тестов, причём доля тестов с ГРН была максимальной в 2015 году (41,5% от всех тестов), в дальнейшем эта доля снижалась, что может быть объяснено более интенсивным назначением медикаментозной терапии ГБ и ИБС за последние 5-6 лет.

Анализ частоты положительного результата теста в разных группах пациентов показал, что, как в отдельные годы, так и за весь период с 2007 по 2020 годы, положительный результат стресс-эхоКГ исследования достоверно чаще наблюдался у пациентов с ГРН. Сопоставления данных стресс-эхоКГ и коронарографии в данной части работы нами не проводилось, однако, опираясь на полученные данные, были выдвинуты две гипотезы. Во-первых, у пациентов с ГРН очевидно чаще выявляются стенозы коронарных артерий, что согласуется с выводами S. Abram с соавт. (Abram S., Arruda-Olson A., Scott C. Et al., 2017). Во-

вторых, при отсутствии обструктивного поражения коронарного русла транзиторные НРС могут возникать в ответ на ГРН. Эта теория поддерживается рядом авторов (Ha J., Juracan E., Mahoney D. et al., 2002), (Mottram P.M., Haluska B., Yuda S. et al., 2004), (Shin J.H., Shiota T., Kim Y.J. et al., 2003), хотя некоторые исследователи с этим не согласны (From A.M., Kane G., Bruce C. et al., 2010). Несмотря на то, что трактовка результатов стресс-эхоКГ с ГРН остается спорной, в текущих рекомендациях ASE по проведению стресс-эхоКГ при ИБС сказано, что тактика лечения больных с положительным результатом теста не должна зависеть от реакции АД на нагрузку (Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2019). Тем не менее, результаты, полученные нами при выборке нескольких тысяч пациентов и временном интервале длиной в 14 лет, свидетельствуют в пользу значимого влияния ГРН на результаты стресс-эхоКГ с физической нагрузкой.

Согласно данным литературы, ГРН связана со множеством факторов, таких как возраст, мужской пол, индекс массы тела, курение и тренированность пациента (Mundal R., Kjeldsen S.E., Sandvik L. et al., 1997), (Kokkinos P.F., Andreas P.E., Coutoulakis E. et al., 2002). Действительно, пациенты с ГРН в настоящем исследовании имели больший индекс массы тела, но гендерный состав, средний возраст и частота курения не отличались в группах больных с ГРН и без ГРН. Кроме того, больные с ГРН имели достоверно большие значения систолического АД в покое, что согласуется с результатами исследования V. Tuka с соавт., где степень повышения АД при нагрузке оказалась зависимой от цифр АД в покое, а также от площади поверхности тела и возраста (Tuka V., Rosa J., Dědinová M. et al., 2015). Очевидно, что у пациентов с пре-гипертензией и с верифицированной ГБ чаще регистрируется ГРН, чем у пациентов с нормотензией (Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al., 2003).

Так как одной из задач текущего исследования явилось всестороннее изучение клинических характеристик, показателей эхоКГ и стресс-эхоКГ в зависимости от реакции АД на нагрузку, пациенты включались вне зависимости от наличия установленного диагноза ГБ и приёма гипотензивных препаратов. Таким

образом, ГБ в группе ГРН имели все пациенты, а из 55 пациентов в группе без ГРН у 6 больных (10,9%) ГБ не была диагностирована.

С целью исключения влияния обструктивного поражения коронарного русла на клинические показатели, а также на показатели глобальной и регионарной сократимости миокарда ЛЖ в покое и при нагрузке основным критерием отбора было принято считать отсутствие стенозов коронарных артерий по данным коронарографии или МСКТ-коронарографии. Выбор в качестве критериев исключения большого перечня патологических состояний обусловлен необходимостью элиминации максимального числа факторов, которые могут влиять на локальную и глобальную систолическую функцию ЛЖ. В частности, сократимость ЛЖ, а вместе с ней и показатели деформации миокарда и диссинхронии, меняется у пациентов с ПБЛНПГ на ЭКГ, с комплексом QRS длительностью более 120 мсек, имплантированным ПЭКС, персистирующей и постоянной формой ФП (Bhambhani A., Mathew A., 2019)(Ross Agner B.F., Katz M.G., Williams Z.R. et al., 2017), (Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др., 2012). По этой же причине из исследования были исключены пациенты с гипертрофической кардиомиопатией и ДКМП (Abozguia K., Nallur-Shivu G., Phan T.T. et al., 2010), гемодинамически значимыми пороками клапанов сердца (Kusunose K., Goodman A., Parikh R. et al., 2014), (Mascle S., Schnell F., Thebault C. et al., 2012), (Park S.H., Yang Y.A., Kim K.Y. et al., 2015).

Несмотря на жёсткие критерии включения и исключения, исследуемая в данном исследовании когорта больных оказалась достаточно гетерогенной в отношении степени поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний на фоне ГБ. В частности, установленные ассоциированные клинические состояния, и в первую очередь ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, достоверно чаще имели пациенты с ГРН. Кроме того, в этой группе среди больных без АКС был выше уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

ГРН была ассоциирована с большими значениями массы миокарда и индекса объёма левого предсердия, более частой гипертрофией и диастолической

дисфункцией ЛЖ по данным эхоКГ. Похожая взаимосвязь ранее описана в работе R. Mizuno с соавт. (Mizuno R., Fujimoto S., Saito Y. et al., 2016). В то же время анализ результатов дуплексного сканирования БЦА не выявил достоверных различий не только в частоте выявления атеросклеротических бляшек, но и в толщине комплекса интима-медиа. При этом пациенты в группе с ГРН имели более низкий уровень общего холестерина и ЛПНП, что, вероятно, обусловлено более частым приёмом статинов. При стресс-эхоКГ больные с ГРН демонстрировали более низкую толерантность к нагрузке, что может объясняться, во-первых, более частой ХСН с сохранной ФВ ЛЖ в этой группе (примерно у четверти пациентов), и, во-вторых, самой ГРН, которая по данным литературы, например, у спортсменов может снижать толерантность к нагрузкам (Mazic S., Suzic Lazic J., Dekleva M. et al., 2015).

Хотя описанная в литературе взаимосвязь ГРН и нарушений сократимости ЛЖ при нагрузке остаётся дискуссионной (Ha J.W., Juracan E.M., Mahoney D.W. et al., 2002), (Prada-Delgado O., 2015), результаты настоящего исследования эту взаимосвязь поддерживают. Так, в группе пациентов с ГРН достоверно чаще регистрировались преходящие НРС при известном отсутствии стенозов коронарных артерий, причём анализ топики этих нарушений позволил нам выделить характерные паттерны подобных НРС. Выявление этих паттернов при стресс-эхоКГ вместе с регистрацией ГРН должно вызывать настороженность врача, выполняющего исследование, в отношении возможного ложноположительного результата.

Теоретическое обоснование механизма ГРН и её влияния на сократимость в ЛЖ приводится в ряде работ (Fagard R.H., Pardaens K., Staessen J.A. et al., 1996), (Thanassoulis G., Lyass A., Benjamin E.J. et al., 2012), (Shim C.Y., Ha J.W., Park S. et al., 2008). В частности, в числе факторов, нарушающих систолическую функцию при ГРН указывают глобальную субэндокардиальную ишемию, обусловленную несоответствием между доставкой и потреблением миокардом кислорода, снижение вазодилататорного резерва коронарных артерий и повышение

сопротивления микроциркуляторного русла на фоне гипертрофии ЛЖ, однако описания характера изменений механики контрактильности ЛЖ при высокой постнагрузке в литературе не найдено.

Для объективизации описанных нарушений глобальной и регионарной сократимости в данном исследовании была использована методика «отслеживания пятен» с построением диаграмм деформации и диссинхронии ЛЖ. Референсные значения ГПД в покое хорошо изучены (Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B. et al., 2013), в то время как данных о нагрузочных значениях ГПД у здоровых субъектов недостаточно. Известно, что в норме при нагрузке ГПД должна увеличиваться. Так, F. von Scheidt с соавт. при обследовании 50 пациентов молодого возраста продемонстрировали прирост ГПД при выполнении субмаксимальной нагрузки на горизонтальном велоэргометре с $-20.4\% \pm 1.3\%$ до $-23.7\% \pm 1.1\%$ (von Scheidt F., Kiesler V., Kaestner M. et al., 2020). Пороговое значение прироста ГПД более чем на 2% на пике нагрузки вошло в клинические рекомендации по ведению пациентов с клапанными пороками сердца как маркер достаточного контрактильного резерва ЛЖ (Falk V., Baumgartner H., Vax J.J. et al., 2017), однако клиническое значение и референсные интервалы этого прироста у пациентов с ГБ по-прежнему не определены.

Влияние наличия стенозов коронарных артерий на показатели деформации миокарда в покое и при нагрузке в настоящее время доказано (Aggeli C., Lagoudakou S., Felekos I. et al., 2015)(Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А., 2017), причём Е.Н. Павлюкова и соавт. регистрировали снижение деформации миокарда даже у пациентов после планового чрескожного коронарного вмешательства и при отсутствии ранее перенесённого ИМ (Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е. и др. 2016). В связи с этим включение в данное исследование больных без стенозов коронарных артерий и без предшествовавших процедур реваскуляризации представлялся критически важным для устранения влияния этих факторов на глобальную и регионарную систолическую функцию ЛЖ. Стоит отметить, что у пяти больных с перенесённым ИМ в анамнезе, не было выявлено нарушений

локальной сократимости в покое и при нагрузке, а их включение в исследование объясняется не-атеротромботическим характером ИМ (ИМ 2 типа).

Анализ ряда показателей глобальной систолической функции показал, что чрезмерное повышение АД при стресс-эхоКГ ассоциировано с меньшим значением ГПД ЛЖ на пике нагрузки, меньшим приростом ФВ ЛЖ в двухмерном режиме и приростом ГПД по отношению к исходным величинам. При этом ФВ ЛЖ и ГПД в покое в двух группах достоверно не отличались. Пиковое систолическое АД имело обратную корреляцию с ГПД на нагрузке и приростом ГПД по отношению к показателям в состоянии покоя, что демонстрирует объективное нарушение систолической функции ЛЖ при резком повышении постнагрузки на него. Помимо этого, меньший прирост ГПД коррелировал с жалобами на одышку, а при пошаговом регрессионном анализе независимыми предикторами недостаточного прироста ГПД (то есть менее чем на 2%) стали возраст пациента старше 60 лет, и двойное произведение более 26010. Первый из этих предикторов имеет обоснование в литературе — известно, что с возрастом ГПД снижается (Hung C.L., Gonçalves A., Shah A.M. et al., 2017), а второй предиктор может быть трактован таким образом, что прирост ЧСС выше 130 ударов в мин. и систолического АД выше 200 мм рт. ст. при проведении пробы с нагрузкой обуславливает недостаточный прирост или снижение ГПД.

У пациентов с ГРН регистрировались не только нарушения глобальной систолической функции ЛЖ, но и более частые транзиторные НРС, большие значения ИНРС, причём систолическое АД в покое выше 140 мм рт. ст. явилось предиктором этих нарушений. Для объективизации НРС был использован сравнительный анализ сегментарной деформации гипокинетичных и эквивалентных в отношении топики нормокинетичных сегментов ЛЖ. Таким образом, подбор терапии АГ перед стресс-эхоКГ с физической нагрузкой может позволить снизить вероятность получения ложноположительного результата теста, обусловленного ГРН. Примечательно, что помимо изменений собственно показателей деформации в ответ на ГРН, удалось обнаружить различия между

группами в величине стандартного отклонения времени от начала комплекса QRS до пиков сегментарной деформации при нагрузке (STE-TIME SD-IMPOST), которая отражает диссинхронию ЛЖ, причём этот индикатор обнаружил прямую корреляцию с систолическим АД при нагрузке.

Несмотря на то, что ФВ ЛЖ в трёхмерном режиме была сопоставима в группах больных с ГРН и без нее, показатели диссинхронии ЛЖ на нагрузке в этом же режиме также имели достоверные различия, а при пошаговом регрессионном анализе эти показатели обнаруживали влияние на визуальное определение НРС при нагрузке в группе пациентов с ГРН.

Результаты анализа диссинхронии ЛЖ согласуются с данными литературы, являясь своего рода продолжением выдвигавшихся ранее гипотез. В частности, наличие механической диссинхронии ЛЖ при узких комплексах QRS демонстрировалась у пациентов, как со ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, так и с сохранной ФВ ЛЖ (Wang J., Kurrelmeyer K.M., Torre-Amione G. et al., 2007). Также В. Yang с соавт. обнаружили этот феномен у больных с АГ без ХСН (Yang W., Chettiveetil D., Jones F. et al., 2008). Несмотря на то, что в исследовании В.С. Вае с соавт. степень диссинхронии ЛЖ уменьшалась при комбинированной терапии антагонистами рецепторов к ангиотензину с диуретиком, антагонистами рецепторов к ангиотензину с диуретиком и блокатором кальциевых каналов (Вае В.С., Kim K.J., Park J.G. et al., 2011), в настоящем исследовании не было выявлено достоверной корреляции между показателями диссинхронии ЛЖ и числом принимаемых препаратов (коэффициент корреляции Спирмена для показателя $3D-\Delta Tmsv\ 16-SD\ \%RR$ составил 0,06, $p>0,05$).

Исследований об изменениях диссинхронии ЛЖ при проведении стресс-эхоКГ с физической нагрузкой в режимах «отслеживания пятен» и трёхмерной эхокардиографии в литературе не найдено, поэтому зависимость STE-TIME SD-IMPOST от реакции АД на нагрузку и положительная корреляция этого индикатора с систолическим АД при нагрузке являются впервые выявленными и, вероятно, обусловлены повышенной постнагрузкой на ЛЖ. Исходя из этого, можно

утверждать, что транзиторная диссинхрония и нарушенная механика продольной сократимости ЛЖ играют роль в механизме систолической дисфункции ЛЖ при возрастающей пост-нагрузке на него. Этот феномен, в свою очередь, снижает специфичность стресс-эхоКГ с физической нагрузкой в диагностике преходящей ишемии миокарда.

Описанное преходящее нарушение систолической функции в ответ на пост-нагрузку на ЛЖ изучено в экспериментальном исследовании (Donal E., Bergerot C., Thibault H. et al., 2009). Этот феномен выявлен также и в клинических исследованиях (Ha J., Juracan E., Mahoney D. et al., 2002), (Mottram P.M., Haluska B., Yuda S. et al., 2004). Безусловно, важен вклад ГРН в возникновение ложноположительного результата стресс-эхоКГ с физической нагрузкой (Shin J.H., Shiota T., Kim Y.J. et al., 2003), однако не менее важно и то, что подобная систолическая дисфункция ЛЖ в при ГРН и отсутствии коронарных стенозов несёт самостоятельное отрицательно влияние на прогноз (Prada-Delgado O., 2015). В настоящем исследовании особый интерес в связи с этим представляла динамика систолической функции ЛЖ при нагрузке у этой категории больных. У большей части пациентов, которым был проведён повторный тест на фоне терапии, регистрировались преходящие нарушения сократимости ЛЖ до подбора гипотензивной терапии. Хотя ряд авторов склоняются к наличию положительного эффекта медикаментозной терапии на ГПД (Cheng S., Shah A.M., Albisu J.P. et al., 2014), (Uziębło-Życzkowska B., Krzesiński P., Gielerak G. et al., 2017), (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В. 2017), в настоящем исследовании изменений ГПД и показателей диссинхронии в покое на фоне усиления медикаментозной терапии не выявлено, предположительно из-за относительно малого временного интервала между тестами (в среднем, около 4-5 месяцев). Также возможно влияние индивидуализированной коррекции медикаментозной терапии.

В большинстве опубликованных исследований было изучено влияние терапии на показатели деформации миокарда только в состоянии покоя, но не при проведении теста с физической нагрузкой (Tadic M., Cuspidi C., 2020) (Tzortzis S.,

Ikonomidis I., Triantafyllidi N. et al., 2020) (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В. 2017). Однако результаты проведённого нами исследования показывают, что сократимость ЛЖ при достижении нормальных цифр АД улучшается, как в состоянии покоя, так и при нагрузке. Также у пациентов на фоне подобранного лечения ГБ отмечается больший прирост ФВ ЛЖ и ГПД, причём анализ ГПД не зависит от опыта и позволяет минимизировать возможную предвзятость исследователя. Данные об этих изменениях на фоне усиления терапии в настоящем исследовании обнаружены впервые.

Стоит отметить, что одной из целей настоящего исследования ставилось изучение эффекта достижения нормальных значений АД путём индивидуального подбора медикаментов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, спиронолактон и диуретики), а не оценка влияния конкретного класса препаратов, которая предпринималась практически во всех ранее опубликованных исследованиях (Park J.J., Choi H.M., Hwang I.C. et al., 2019), (Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al., 2010), (Motoki H., Koyama J., Izawa A. et al., 2014), (Rujic D., Madsen P.L., Pareek M. et al., 2019), (Остроумова О.Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В., 2017). Тем не менее некоторые достоверные корреляции между показателями сократимости и приёмом отдельных классов препаратов были выявлены. Так, положительную корреляцию показали приём антагонистов рецепторов к ангиотензину и прирост ФВ ЛЖ в режиме 2D, добавление блокаторов кальциевых каналов и прирост ГПД, добавление спиронолактона и значение ФВ ЛЖ при нагрузке, а отрицательную корреляцию - терапия бета-адреноблокаторами и прирост ФВ ЛЖ в трёхмерном режиме. Увеличение ГПД в покое и при нагрузке при лечении торасемидом и ГПД при нагрузке при назначении спиронолактона, возможно, объясняется влиянием назначения многокомпонентной схемы терапии ХСН, которая, как правило, содержит диуретики. Менее вероятно непосредственное изменение ГПД на фоне лечения петлевым диуретиком.

Что касается ранее упомянутой механической диссинхронии ЛЖ у пациентов

с АГ без ХСН и с узкими комплексами QRS (Yang B., Chettiveetil D., Jones F. et al., 2008), то подобные нарушения, согласно нашим данным, способны регрессировать при оптимизации терапии. Таким образом данные текущего исследования согласуются с результатами работы B.S.Bae и соавт. (Bae B.S., Kim K.J., Park J.G. et al., 2011).

Известно, что диссинхрония ЛЖ ассоциирована с его гипертрофией (Seo H.S., Cho Y.H., Choi J.H. et al., 2012) и может приводить к возникновению одышки у пациента с АГ (Jung I.H., Seo H.S., Kim M.J., 2016). Однако, данных о значении этих показателей при проведении пробы с физической нагрузкой недостаточно. Индикатор диссинхронии STE-TIME SD, который был применен в текущем исследовании, мало изучен как в покое, так и при проведении нагрузочной пробы. Аналогичный индикатор диссинхронии ЛЖ T_s-SD, в режиме тканевой доплерографии (не «отслеживания пятен») равный более чем 32.6 мсек свидетельствует о значимом нарушении синхронности сокращения ЛЖ и предлагается в качестве одного из предикторов положительного ответа на СРТ при ДКМП (Yu C.M., Fung W.H., Lin H. et al., 2003). Несмотря на то, что анализ диссинхронии ЛЖ в режимах тканевой доплерографии и «отслеживания пятен» может давать порой несопоставимые результаты, мы предполагаем, что снижение на фоне терапии STE-TIME SD на нагрузке с 45,5 (38,0; 55,0) мсек до 31,0 (25,0; 39,0) мсек свидетельствует о регрессе диссинхронии. В то же время показатели диссинхронии ЛЖ в трёхмерном режиме достоверно не изменились после оптимизации терапии, однако взаимосвязь между приёмом бета-адреноблокаторов и меньшими значениями Tmsv 16-SD msecREST и Tmsv 16-SD %RR-REST может косвенным образом говорить о возможном уменьшении 3D-диссинхронии ЛЖ в покое при их использовании.

Эти данные доказывают возможную обратимость нарушений систолической функции ЛЖ в ответ на ГРН при отсутствии обструктивного поражения коронарного русла. Поэтому, несмотря на заявленную в рекомендациях Американского Общества Эхокардиографии (ASE) по проведению стресс-эхоКГ

стандартной тактике лечения больных с ГРН и положительным тестом (Pellicka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A. et al., 2019), высокая вероятность получения ложно-положительного результата пробы диктует необходимость предварительной оптимизации терапии ГБ и ХСН перед проведением теста. При этом вопрос тактики лечения пациентов с изолированной ГРН остаётся спорным и не освещается в текущих клинических рекомендациях по АГ, однако можно утверждать, что больные с некорригированной АГ в покое и ГРН нуждаются в подборе терапии перед проведением стресс-эхоКГ с физической нагрузкой.

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 быть обратимыми после нормализации цифр артериального давления.

Практические рекомендации

1. Систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. перед проведением стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой 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 сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКС – ассоциированное клиническое состояние

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПД – глобальная продольная деформация

ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индексированный конечный диастолический объём

ИКСО – индексированный конечный систолический объём

ИМ – инфаркт миокарда

ИНРС – индекс нарушений регионарной сократимости

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

НРС – нарушения регионарной сократимости

ОВ ЛКА – огибающая артерия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая артерия

ПОМ – поражение органов-мишеней

ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

Стресс-эхоКГ – стресс-эхокардиография

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

Список литературы

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (25): 2982-3021.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. // *Eur. Heart J.* 2016; 37 (42): 3232-3245.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. // *Circulation.* 2019; 139 (10): e56–528.
4. Федеральная служба государственной статистики. // 2020 Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
5. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). // *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9(4): 415-437.
6. Marwick TH. Stress echocardiography. // *Heart.* 2003; 89 (1): 113-118.
7. Ha JW, Juracan EM, Mahoney DW et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (2): 323-327.
8. Prada-Delgado O. Prognostic Value of Exercise-induced Left Ventricular Systolic Dysfunction In Hypertensive Patients Without Coronary Artery Disease. // *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68 (2): 107-14.
9. Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (8): 724-735.e4.

10. Nesser HJ, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. // *Echocardiography*. 2009; 26 (3): 324-336.
11. Bhambhani A, John N, Kumar B, Mathew A. Three-dimensional echocardiographic evaluation of mechanical dyssynchrony in systolic heart failure with narrow QRS complex. // *Indian Heart J*. 2018; 70 (3): 387-393.
12. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. // *Eur. Heart J*. 2010; 31 (14): 1690-1700.
13. Yu CM, Zhang Q, Yip GW et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure: a common but ignored condition. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49 (1): 97-105.
14. Yang B, Chettiveetil D, Jones F, Agüero M, Lewis JF. Left ventricular dyssynchrony in hypertensive patients without congestive heart failure. // *Clin. Cardiol*. 2008; 31 (12): 597-601.
15. Tadic M, Cuspidi C. The Effect of Antihypertensive Therapy on Left Ventricular Longitudinal Strain: Missing Part of the Puzzle. // *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2021; 14 (1): 125-128.
16. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. // *Ann. Transl. Med*. 2016; 4 (13): 256.
17. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. // *BMC Med*. 2019; 17 (1): 191.
18. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. // *Card. Fail. Rev*. 2017; 3 (1): 7-11.
19. Mahmoodzadeh S, Moazenzadeh M, Rashidinejad H, Sheikhvatan M. Diagnostic performance of electrocardiography in the assessment of significant coronary artery disease and its anatomical size in comparison with coronary angiography. // *J. Res. Med. Sci*. 2011; 16 (6): 750-755.

20. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. // *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (12 Pt 1): 965-974.
21. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. // *Eur. Heart J.* 2018; 39 (35): 3322-3330.
22. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (4): 380-406.
23. Gligorova S, Agrusta M. Pacing stress echocardiography. // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2005; 3:36.
24. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* // 2007; 20 (9): 1021-1041.
25. Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. // *Biomed. Imaging Interv. J.* 2011; 7 (2): e9.

26. Desai RR, Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013; 201 (2): W245-W252.
27. Tighe JF Jr, Steiman DM, Vernalis MN, Taylor AJ. Observer bias in the interpretation of dobutamine stress echocardiography. // *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (5): 449-454.
28. Rashidinejad H, Noohi F, Ojaghi Z, Honarmand A, Maleki M Correlation of Wall Motion Abnormality by Stress Echocardiography and Anatomic Site of Coronary Artery Lesions. // *Iranian Heart Journal.* 2002; 2 (4) & 3(1): 26-27
29. Sabbah HN, Marzilli M, Stein PD. The relative role of subendocardium and subepicardium in left ventricular mechanics. // *Am. J. Physiol.* 1981; 240 (6): H920-6.
30. Badano LP, Muraru D, Rigo F, Del Mestre L, Ermacora D, Gianfagna P et al. High volume-rate three-dimensional stress echocardiography to assess inducible myocardial ischemia: a feasibility study. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 628-35.
31. Abdelmoneim SS, Mulvagh SL, Xie F, O'Leary E, Adolphson M, Omer MA et al. Regadenoson stress real-time myocardial perfusion echocardiography for detection of coronary artery disease: feasibility and accuracy of two different ultrasound contrast agents. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28: 1393-400.
32. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020; 33 (1): 1-41.e8.
33. Bjork Ingul C, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (15): 1651-1659.

34. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011; 24 (3): 277-313.
35. Beattie WS, Abdelnaem E, Wijesundera DN, Buckley DN. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. // Anesth. Analg. 2006; 102 (1): 8-16.
36. Amici E, Cortigiani L, Coletta C et al. Usefulness of pharmacologic stress echocardiography for the long-term prognostic assessment of patients with typical versus atypical chest pain. // Am. J. Cardiol. 2003; 91: 440-442
37. Qamruddin S. False-Positive Stress Echocardiograms: A Continuing Challenge. // Ochsner J. 2016; 16 (3): 277-279
38. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. // Am. Heart J. 2018; 201: 124-135.
39. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. // JAMA 2013; 310: 959–968.
40. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. // Кардиология. 2019. Т. 59 №6 С. 5-11.
41. Sharman JE, Hare JL, Thomas S et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. // Am. J. Hypertens. 2011; 24 (8): 898-903.
42. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. // J. Hypertens. 1997; 15 (3): 245-249.

43. Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. // *Mayo Clin Proc.* 1996; 71 (5): 445-452.
44. Kokkinos PF, Andreas PE, Coutoulakis E et al. Determinants of exercise blood pressure response in normotensive and hypertensive women: role of cardiorespiratory fitness. // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2002; 22 (3): 178-183.
45. Mazic S, Suzic Lazic J, Dekleva M et al. The impact of elevated blood pressure on exercise capacity in elite athletes. // *Int. J. Cardiol.* 2015; 180: 171-177.
46. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008; 51 (2): 135-160.
47. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. // *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (3): 203-10.
48. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. // *Circulation.* 2010; 121 (19): 2109-16.
49. Yadav A., Bagi J. A study to evaluate cardiovascular responses by using treadmill and ergometer bicycle exercise in young adults. // *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research (KLEU)* 2018; 11: 81-85.
50. Tanaka H., David R. Bassett, Jr., Michael J. Turner Exaggerated Blood Pressure Response to Maximal Exercise in Endurance-Trained Individuals. // *American Journal of Hypertension* 1996; 9 (11): 1099–1103.
51. Tuka V, Rosa J, Dědinová M, Matoulek M The determinants of blood pressure response to exercise. // *Cor et vasa.* 2015; 57 (3): e163-e167.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206-1252.

53. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD, Daida H, Squires RW, Gau GT. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. // *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (3): 371-5.
54. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, Pellikka PA, Nkomo VT, Oh JK et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 17: 557-6.
55. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. // *Hypertension.* 1996; 28 (1): 31-6.
56. Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D et al. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study. // *Circulation.* 2012; 125 (23): 2836-43.
57. Shim CY, Ha JW, Park S, Choi EY, Choi D, Rim SJ et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (4): 287-92.
58. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2002; 95 (7): 423–429.
59. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. // *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26: 691–695.
60. Jae SY, Fernhall B, Lee M, Heffernan KS, Lee MK, Choi YH et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers. // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26 (3): 145-9.
61. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Yamazaki M Clinical importance of detecting exaggerated blood pressure response to exercise on antihypertensive therapy. // *Heart.* 2016; 102 (11): 849-54.

62. Tzemos N, Lim PO, Mackenzie IS, MacDonald TM. Exaggerated Exercise Blood Pressure Response and Future Cardiovascular Disease. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2015; 17 (11): 837-44.
63. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. // *Stroke*. 2001; 32 (9): 2036-41.
64. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in hypertensive men. // *Hypertension*. 1991; 17 (4): 574-8.
65. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. // *Eur. J. Echocardiogr*. 2009; 10: 914.
66. Mottram PM, Haluska B, Yuda S, Leano R, Marwick TH. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 43 (5): 848-53.
67. Jurrens TL, From AM, Kane GC, Mulvagh SL, Pellikka PA, McCully RB. An exaggerated blood pressure response to treadmill exercise does not increase the likelihood that exercise echocardiograms are abnormal in men or women. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2012; 25 (10): 1113-9.
68. Abram S, Arruda-Olson A, Scott C, Pellikka P, Nkomo V, Oh J et al. Frequency, predictors, and implications of abnormal blood pressure responses during dobutamine stress echocardiography. // *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2017; 10: e005444.
69. Smelley MP, Virnich DE, Williams KA, Ward RP. A hypertensive response to exercise is associated with transient ischemic dilation on myocardial perfusion SPECT imaging. // *J. Nucl. Cardiol*. 2007; 14 (4): 537-543.
70. Bjørnstad K, al Amri M, Lingamanaicker J, Oqaili I, Hatle L. Interobserver and intraobserver variation for analysis of left ventricular wall motion at baseline and during low- and high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with

- high prevalence of wall motion abnormalities at rest. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9 (3): 320-328.
71. Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и др. Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. // *Артериальная гипертензия.* 2010; Т. 16 №2 С. 215-217.
72. Narang A, Addetia K. An introduction to left ventricular strain. // *Curr. Opin. Cardiol.* 2018; 33 (5): 455-463.
73. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (8): 1043-1056.
74. Johnson C, Kuyt K, Oxborough D, Stout M. Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles. // *Echo Res. Pract.* 2019; 6 (3): R87-R98.
75. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26 (2): 185-191.
76. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2019; 17 (1): 18.
77. Leischik R, Dworrak B, Hensel K. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography. // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2014; 8: 102-109.
78. Shiino K, Yamada A, Ischenko M et al. Intervendor consistency and reproducibility of left ventricular 2D global and regional strain with two different high-end ultrasound systems. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017; 18 (6): 707-716.
79. Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (6): 630-641.

80. Hung CL, Gonçalves A, Shah AM, Cheng S, Kitzman D, Solomon SD. Age- and Sex-Related Influences on Left Ventricular Mechanics in Elderly Individuals Free of Prevalent Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017; 10 (1): e004510.
81. von Scheidt F, Kiesler V, Kaestner M, Bride P, Krämer J, Apitz C. Left Ventricular Strain and Strain Rate during Submaximal Semisupine Bicycle Exercise Stress Echocardiography in Healthy Adolescents and Young Adults: Systematic Protocol and Reference Values. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020. 33 (7): 848-857.
82. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014; 27 (3): 292-301.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28 (1): 1-39.e14.
84. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur. Heart J*. 2016; 37 (36): 2768-2801.
85. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. A systematic review. // *Jour. Am. Col. Card*. 2014; 63 (25): 2751–68.

86. Kukulski T, Jamal F, Herbots L et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (5): 810-819.
87. Hoit B. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. // *Circ.: Cardiovasc. Imag.* 2011; 4: 179-190
88. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е. и др. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. // *Рос. кардиол. ж.* 2016; Т. 2 № 130 С. 37–42.
89. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J et al. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 283–289.
90. Rhea IB, Rehman S, Jarori U, Choudhry MW, Feigenbaum H, Sawada SG. Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain. // *Echo Res. Pract.* 2016; 3 (1): 17-24.
91. Ayoub AM, Keddeas VW, Ali YA et al. Subclinical LV Dysfunction Detection Using Speckle Tracking Echocardiography in Hypertensive Patients with Preserved LV Ejection Fraction. // *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2016; 27 (10): 85-90.
92. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A et al. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (8): 911-21.
93. Чевплянская ОН, Дударев МВ, Мельников АВ. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. // *Артериальная гипертензия.* 2016; Т. 22 №3 С. 282-290.
94. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 938-45.

95. Mascle S., Schnell F., Thebault C., et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25 (7): 766-72.
96. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietila M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M, et al. Two-dimensional speckle-tracking during dobutamine stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. // *J. Am. Soc. Echocardiography* 2016; 29: 470-9.e3.
97. Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S, Toutouzas K, et al. Two-dimensional speckle-tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. // *Cardiovasc. Ultrasound* 2015; 13: 43.
98. Mghaieth Zghal F, Boudiche S, Haboubi S et al. Diagnostic accuracy of strain imaging in predicting myocardial viability after an ST-elevation myocardial infarction. // *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (19): e19528.
99. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17 (11): 1191-1229.
100. Gorcsan J 3rd, Marek JJ, Onishi T. The Contemporary Role of Echocardiography in Improving Patient Response to Cardiac Resynchronization Therapy. // *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2012; 5 (6): 462-472.
101. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E et al. Pathophysiology and Current Evidence for Detection of Dyssynchrony. // *Cardiol. Res.* 2017; 8 (5): 179-183.
102. Andersson LG, Wu KC, Wieslander B et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony by cardiac magnetic resonance is greater in patients with strict vs nonstrict electrocardiogram criteria for left bundle-branch block. // *Am. Heart J.* 2013; 165 (6): 956-963.

103. Brenyo A, Zaręba W. Prognostic significance of QRS duration and morphology. // *Cardiol J.* 2011; 18 (1): 8-17
104. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). // *Europace.* 2013; 15 (8): 1070-1118.
105. van Bommel RJ, Tanaka H, Delgado V et al. Association of intraventricular mechanical dyssynchrony with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a narrow QRS complex. // *Eur. Heart J.* 2010; 31 (24): 3054-3062.
106. Gorcsan J 3rd, Tayal B. Newer Echocardiographic Techniques in Cardiac Resynchronization Therapy. // *Heart Fail. Clin.* 2017; 13 (1): 53-62.
107. Khan SG, Klettas D, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. // *Echo Res. Pract.* 2016; 3 (1): R1-R11.
108. Cai Q, Ahmad M. Left Ventricular Dyssynchrony by Three-Dimensional Echocardiography: Current Understanding and Potential Future Clinical Applications. // *Echocardiography.* 2015; 32 (8): 1299-1306.
109. Wu VC, Takeuchi M. Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications. // *Acta Cardiol. Sin.* 2017; 33 (2): 107-118.
110. Anderson LJ, Miyazaki C, Sutherland GR, Oh JK. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. // *Circulation.* 2008; 117 (15): 2009-2023.
111. Bhambhani A, Mathew A. Comparison of three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography in quantification and mapping of intraventricular mechanical dyssynchrony. // *Indian Heart J.* 2019; 71 (3): 256-262.

112. Seo HS, Cho YH, Choi JH et al. The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Intraventricular Dyssynchrony at Rest and during Exercise in Hypertensive Patients. // Journal of Cardiovascular Ultrasound. 2012; 20 (4): 174-180.
113. Jung IH, Seo HS, Kim MJ, P569 Diastolic dyssynchrony is associated with exercise intolerance in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2016; 17 (3): ii102- ii109.
114. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. // Eur. Heart J. 2009; 30 (24): 3037-3047.
115. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). // European Heart Journal 2018; 39 (33).
116. Michelsen MM, Rask AB, Suhrs E, Raft KF et al. Effect of ACE-inhibition on coronary microvascular function and symptoms in normotensive women with microvascular angina: A randomized placebo-controlled trial. // PLoS One. 2018;13 (6): e0196962.
117. Tzortzis S, Ikonomidis I, Triantafyllidi H et al. Optimal Blood Pressure Control Improves Left Ventricular Torsional Deformation and Vascular Function in Newly Diagnosed Hypertensives: a 3-Year Follow-up Study. // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2020; 13 (5): 814-825.
118. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин / лизиноприл и бисопролол / гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; Т. 13 № 4 С. 443–453.

119. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H et al. Possible mechanisms of left ventricular torsion evaluated by cardioreparative effects of telmisartan in patients with hypertension. // *European Journal of Echocardiography: the Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010; 11 (8): 690-697.
120. Zusman RM, Christensen DM, Higgins J, Boucher CA. Nifedipine improves left ventricular function in patients with hypertension. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1991; 18 (6): 843-848.
121. Udelson JE, DeAbate CA, Berk M et al. Effects of amlodipine on exercise tolerance, quality of life, and left ventricular function in patients with heart failure from left ventricular systolic dysfunction. // *Am. Heart J*. 2000; 139 (3): 503-510.
122. Motoki H, Koyama J, Izawa A et al. Impact of azelnidipine and amlodipine on left ventricular mass and longitudinal function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. // *Echocardiography*. 2014; 31 (10): 1230-1238.
123. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. // *JAMA*. 2000; 283 (10): 1295-1302.
124. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. // *Circulation*. 2002; 106 (17): 2194-2199.
125. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. // *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9-13.
126. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). // *Eur. Heart J*. 2005; 26 (3): 215-225.

127. Palmieri V, Russo C, Palmieri EA, Pezzullo S, Celentano A. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography. // *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10 (6): 745-752.
128. Kwon HW, Kwon BS, Kim GB et al. The effect of enalapril and carvedilol on left ventricular dysfunction in middle childhood and adolescent patients with muscular dystrophy. // *Korean Circ. J.* 2012; 42 (3): 184-191.
129. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. // *Circulation.* 2003; 107 (20): 2559-2565.
130. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. // *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (3): 347-353.
131. Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Mysiak A, Kosowski W, Kosmala W. Usefulness of myocardial work measurement in the assessment of left ventricular systolic reserve response to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging,* 2019; 20 (10): 1138–1146.
132. Rujic D, Madsen PL, Pareek M, Hansen T J J, Egstrup K. Spironolactone Improves Left Ventricular Longitudinal Strain And E/e' In Patients With Atrial Fibrillation And Preserved Ejection Fraction: Results From A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial (INSPIRE-AF). // *Circulation* 2019; 140: A17126

133. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. // *Circulation*. 2015; 132 (5): 402-414.
134. Cheng S, Shah AM, Albusu JP, Desai AS et al. Reversibility of left ventricular mechanical dysfunction in patients with hypertensive heart disease. // *Journal of Hypertension*, 2014; 32 (12): 2479–2486.
135. Uziębło-Życzkowska B., Krzesiński P., Gielerak G., Skrobowski A. Speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging reveal beneficial effect of pharmacotherapy in hypertensives with asymptomatic left ventricular dysfunction. // *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017; 11 (6): 334–342.
136. Amorim S, Rodrigues J, Campelo M et al. Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy- maintained subclinical myocardial systolic and diastolic dysfunction. // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2017; 33 (5): 605-613.
137. Bae BS, Kim KJ, Park JG et al. Improvement in left ventricular systolic dyssynchrony in hypertensive patients after treatment of hypertension. // *Korean Circ. J*. 2011; 41 (1): 16-22.
138. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // *Российский кардиологический журнал*. 2020; Т. 25 № 3 С. 3786.
139. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1983; 1(2 Pt 1): 574-575.
140. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019; 20 (11): 1198-1207.
141. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016; 29 (4): 277-314.

142. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 37 (3): 251-261.
143. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. // *Circulation.* 1995; 91 (2): 580-615.
144. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. // *Circulation.* 2002; 105 (4): 539-542.
145. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. // *Circ. Res.* 1974; 35(1): 117-126.
146. Daughters GT, Derby GC, Alderman EL et al. Independence of left ventricular pressure-volume ratio from preload in man early after coronary artery bypass graft surgery. // *Circulation.* 1985; 71 (5): 945-950.
147. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 52 (4): 616-664.
148. Shin JH, Shiota T, Kim YJ, Kwan J, Qin JX, Eto Y et al. False-positive exercise echocardiograms: impact of sex and blood pressure response. // *Am. Heart J.* 2003; 146 (5): 914-9.
149. From AM, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenoses) or normal coronary arteries. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 207-14.
150. Ross Agner BF, Katz MG, Williams ZR, Dixen U, Jensen GB, Schwarz KQ. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is

- Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. // *J. Atr. Fibrillation*. 2017; 10 (4): 1437.
151. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Веселкова Н.С., Авдеева О.В., Метелица В.С., Самохвалов Е.В., Савченко Е.А. Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; Т. 8 № 6 С. 781-787.
152. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. // *Am. Heart J.* 2010; 159 (5): 825-832.
153. Park SH, Yang YA, Kim KY et al. Left Ventricular Strain as Predictor of Chronic Aortic Regurgitation. // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2015; 23 (2): 78-85.
154. Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Значение продольной систолической деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018; Т. 3 С. 79-86
155. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (1): 88-96.
156. Park JJ, Choi HM, Hwang IC, Park JB, Park JH, Cho GY. Myocardial Strain for Identification of β -Blocker Responders in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32 (11): 1462-1469.e8.
157. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. // *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (6): 684-688.