Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ХАРЬКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

##### *Кафедра терапии и нефрологии*

 На правах рукописи

Наприковская Наталья Николаевна

 УДК: 616.12-008.331.1-06:616.233-002-007.272-036.1-085.225

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.02. – внутренние болезни

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Заведующий кафедрой

терапии и нефрологии ХМАПО

Доктор медицинских наук, профессор

######  Власенко Михаил Антонович

###### Харьков – 2008

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

##### *Кафедра терапії та нефрології*

 Рукопис

Наприковська Наталя Миколаївна

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.233-002-007.272-036.1-085.225

###### РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА СТАН ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

###### У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ

###### І БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

14.01.02. – внутрішні хвороби

Дисертацiя на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

Завідувач кафедри

терапії та нефрології ХМАПО

Доктор медичних наук, професор

######  Власенко Михайло Антонович

###### Харків – 2008

**СОДЕРЖАНИЕ**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_7

ВСТУПЛЕНИЕ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_9

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_17

1.1. Клинические и патогенетические аспекты ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхолегочной патологией \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_17

* + 1. Типы ремоделирования миокарда при АГ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_21
		2. Механизмы формирования диастолической дисфункции \_\_\_\_\_24
		3. Диагностика и интерпретация нарушений диастолической функции \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_27
		4. Прогностическая роль ремоделирования сердца \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_33
		5. Медикаментозная коррекция ремоделирования миокарда \_\_\_\_\_34
	1. Состояние функции внешнего дыхания у больных АГ в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой \_\_\_\_\_\_\_\_35
	2. Состояние системы цитокинов при сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_42

РАЗДЕЛ 2. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_54

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_54

2.2. Методы исследования \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_60

2.2.1. Ультразвуковое исследование сердца \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 60

2.2.2. Методы исследования функции внешнего дыхания \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 67

2.2.3.Исследование состояния системы цитокинов и факторов нейрогуморальной активации \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_72

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования \_\_\_\_\_\_\_ 73

РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АГ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_75

3.1. Структурно-геометрические и функциональные показатели у пациентов с артериальной гипертензией I стадии \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_75

3.2. Структурно-геометрические и функциональные показателей у пациентов с артериальной гипертензией II стадии. Сравнение показателей при АГ I и II стадий \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_77

3.3. Изменение структурно-геометрических и функциональных показателей у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_81

3.4. Изменение структурно-геометрических и функциональных показателей у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной

астмой \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_85

3.5. Ремоделирование миокарда у пациентов с изолированной АГ и при сочетании АГ с бронхолегочной патологией \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_91

РАЗДЕЛ 4. ОЦЕНКА ФУНУКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ АГ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 104

4.1. Состояние ФВД у больных с изолированной АГ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_104

4.2. Состояние ФВД у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 105

4.3. Состояние функции внешнего дыхания при различных типах геометрических моделей сердца \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 109

РАЗДЕЛ 5. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ АГ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 119

5.1. Оценка системы цитокинов и факторы нейрогуморальной активации при изолированной АГ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 119

5.2. Оценка системы цитокинов и факторы нейрогуморальной активации при АГ в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 121

5.3. Показатели системы цитокинов и уровень нейрогормонов при ремоделировании миокарда \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 124

РАЗДЕЛ 6. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ ЦЕЛИПРОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФВД, ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА, ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ\_\_\_ 131

6.1. Изменение структурно-геометрических и функциональных показателей у пациентов с артериальной гипертензией при проведении терапии\_\_\_\_\_\_\_ 131

6.2. Изменение структурно-геометрических и функциональных показателей у пациентов с сочетанной патологией при проведении терапии \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 135

6.3. Состояние функции внешнего дыхания при лечении целипрололом \_\_140

6.4. Изменение показателей системы цитокинов и нейрогормонов при применении целипролола \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_154

РАЗДЕЛ 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ \_\_\_\_\_\_ 168

ВЫВОДЫ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_204

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_205

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БА – бронхиальная астма

ББ – бетаблокатор

БОС – бронхообструктивный синдром

ВЗПРН – время замедления скорости раннего диастолического наполнения

ВИР – время изоволюмической релаксации

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – дистолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДН – дыхательная недостаточность

ДЭКГ – допплерэхокардиографмя

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЛ-1β – интерлейкин-1β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИММ лж – индекс массы миокарда левого желудочка

КГ – концентрическая гипертрофия

КДД – конечно-диастолическое давление

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КР – концентричекое ремоделирование

КСД – конечно-систолическое давление

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер

ЛЖ - левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММлж – масса миокарда левого желудочка

МОД – минутный объем дыхания

МОС25-75 – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ЖЕЛ

НА – норадреналин

НГ – нормальная геометрия

ОФВ1 – объем форсированного выдохаза 1 секунду

ПЖ – правый желудочек

ПНУП – предсердный натрийуретический пептид

ПП – правое предсердие

САД – састолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

СН – сердечная недостаточность

ТЗСлж – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТПС пж – толщина передней стенки правого желудочка

УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФВД – функция внешнего дыхания

ФК – функциональный класс

ФНОα – фактор некроза опухолей-α

ХОБ – хронический обструктивный бронхит

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

**ВСТУПЛЕНИЕ**

Наблюдения клиницистов последних лет и практический опыт свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия в изолированном виде встречается достаточно редко. Значительно чаще наблюдается сочетанная патология, в частности, одно из первых мест по частоте занимает артериальная гипертензия в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких (среди которых чаще отмечается хронический обструктивный бронхит) [27, 37, 38, 69, 82]. Эти заболевания встречаются одинаково часто и наблюдаются в одном возрасте. Их сближают и факторы риска, и звенья патогенеза, которые ведут к развитию как коронарной, так и легочно-сердечной недостаточности.

При анализе частоты и структуры артериальной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии нормальное артериальное давление регистрируется у 61,2% обследованных, у 38,8% отмечается повышенное артериальное давление. Эпидемиологические исследования показали, что при снижении повышенного артериального давления в популяции уменьшаются частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертность [7, 17, 18, 21, 45, 94, 142, 143, 163]. Однако, несмотря на проводящееся лечение, у больных гипертонической болезнью риск сосудистых катастроф все же выше, чем у здоровых. Основные причины этого следующие: во-первых, артериальное давление не всегда удается стабилизировать на нормальных показателях; во-вторых, гипотензивные средства не купируют всех проявлений гипертонической болезни и, в частности, поражение коронарных артерий; в-третьих, побочные действия некоторых антигипертензивных препаратов, в частности, повышение уровня липидов крови сводят на нет положительный эффект от снижения артериального давления [11, 15, 23, 25, 32, 73, 162, 164].

Несмотря на достаточно частое сочетание легочной и сердечно-сосудистой патологии, вопросы терапии сочетанной патологии остаются недосточно изученными.

Поэтому понятны усилия, направленные на создание новых более эффективных и удобных в применении препаратов, не обладающих выраженными побочными действиями [35, 44, 63, 118, 119, 131]. Именно средства, блокирующие адренергические рецепторы, играют важную роль как в комплексном лечении больных артериальной гипертензией, так и в качестве монотерапии [28, 41, 45, 50, 89, 90, 158, 166].

**Актуальность темы**

 Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения и ежегодный рост заболеваемости и смертности от ее осложнений свидетельствует об отсутствии полных представлений о механизмах патологического процесса и низкую эффективность в мероприятиях по профилактике и медикаментозной коррекции гипертонической болезни [45, 48, 49].

Как указывалось выше, в большом проценте случаев наблюдается не изолированное поражение сердечно-сосудистой системы, а сочетание этой патологии с нарушениями со стороны бронхолегочной системы, сахарным диабетом, почечной недостаточночтью [64, 147]. Особенно часто сочетанная патология встречается у лиц пожилого возраста.

Нарушения функции дыхания, имеющиеся у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложняют подбор адекватной лекарственной терапии.Так, большинство β-адреноблокаторов не назначают пациентам, страдающим артериальной гипертензией в сочетании с бронхолегочной патологией, так как эти препараты могут привести к развитию бронхоспастических реакций у пациентов с указанной патологией. В настоящее время β-адреноблокаторы рекомендованы экспертами ВОЗ в качестве препаратов первого ряда при выборе гипотензивных средств. Основанием для этого послужили результаты, полученные при анализе данных широкомасштабных исследований, проводившихся в течение последних 30 лет [45, 49, 51, 55, 89, 138 ]. Достоверно доказана способность β-адреноблокаторов снижать частоту таких серьезных осложнений гипертонии как инфаркт миокарда и внезапная смерть [48, 52, 61, 63, 98, 99, 126, 163].

Одной из важнейших проблем терапевтической практики является рациональное лечение артериальной гипертензии (АГ) при сочетании с бронхолегочной патологией [29, 40, 42, 62, 64].

Актуальность этой проблемы определяется, с одной стороны, трудностями выяснения причин повышения АД при хронических заболеваниях легких, а, с другой стороны, оптимальным выбором медикаментозной терапии, особенно при сопутствующем бронхообструктивном синдроме. Несмотря на достаточно частое сочетание бронхообструктивной патологии с артериальной гипертензией, проблемы терапии при данной патологии остаются практически мало изученными и разработанными [39, 42].

Большое количество работ посвящены проблеме терапии артериальной гипертезии в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарном диабете, почечной недостаточности, при метаболическом Х-синдроме с применением бетаблокаторов [15, 35, 51, 100, 102, 110, 164].

Однако, много проблем остаются недостаточно изученными и подлежат более глубокому и полному анализу. В большинстве опубликованных работ отмечено отсутствие негативного влияния терпи ц применением целипролола на параметры внутрисердечной гемодинамики, сотояние функции внешнего дыхания, метаболические показатели. В литературных данных нет данных о влиянии целипролола на систолическую и диастолическую функцию сердца, процессы ремоделирования миокарда, состояние иммуно-воспалительных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой.

Указанные вопросы подлежат исследованию и обусловливают акутальность работы в условиях высокой распространенности артериальной гипертензии в сочетании с бронхопульмональной патологией.

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

Диссертация является частью научно-исследовательской работы кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МОЗ Украины «Состояние морфо-функциональных характеристик и нейрогуморальных систем и липидного обмена у больных с сердечной недостаточностью», номер государственной регистрации 0102U002553. В рамках этой темы автором проведено исследование функции внешнего дыхания, ремоделирования миокарда, оценка иммуно-воспалительных механизмов у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхолегочной патологией.

**Цель исследования**

Повышение эффективности лечения артериальной гипертензии в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой с включением в схемы терапии целипролола, на основе оценки параметров внутрисердечной гемодинамики, процессов ремоделирования миокарда, анализа состояния функции внешнего дыхания, изучения иммуновоспалительных механизмов.

**Задачи исследования**

* Выявить структурно-геометрические и функциональные закономерности ремоделирования сердца у больных изолированной артериальной гипертензией и при сочетании артериальной гипертензии с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой.
* Изучить состояние функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивнім синдромом.
* Исследовать состояние и интенсивность иммуновоспалительных процессов у обследуемых больных путем определения в сыворотке крови интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α, предсердного натрийуретического пептида, норадреналина, альдостерона.
* Определить взаимосвязь и характер влияния состояния функции внешнего дыхания на структурно-геометрические и функциональные характеристики сердца
* Изучить взаимосвязь и характер влияния иммуновоспалительного компонента и процессов ремоделирования миокарда.
* Оценить влияние целипролола на артериальное давление, функцию внешнего дыхания, систолическую и диастолическую функцию сердца, систему цитокинов и нейрогуморальных факторов; возможность его применения у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхолегочной патологией.

**Объект исследования -** артериальная гипертензия.

**Предмет исследования**

Клиническое состояние, показатели функции внешнего дыхания, структурно-геометрические и морфо-функциональные показатели миокарда, систолическая и диастолическая функция левых и правых отделов сердца, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, предсердный натрийуретический пептид, норадреналин, альдостерон.

**Методы исследования**

Общеклинические методы исследования, лабораторные, инструментальные, статистические методы, имунноферментный анализ.

**Научная новизна полученных результатов**

В результате проведенных исследований было установлено, что ремоделирование миокарда сопровождается изменением параметров диастолической функции левого желудочка. Эти изменения отмечаются уже на начальных стадиях развития гипертонической болезни; а при присоединении сердечной недостаточности и бронхолегочной патологии еще более значительны. Установлено, что прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и присоединение ХОБ и БА спровождается увеличением конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка в диастолу; уменьшением фракции выброса и ударного объема левого желудочка. У пациентов, страдающих АГ в сочетании с ХОБ и БА, увеличилась толщина передней стенки (ТПС) правого желудочка и его конечно-диастолический размер (КДР), уменьшилась максимальная скорость раннего наполнения (Е) правого желудочка, повысилось среднее давление в легочной артерии (СДЛА). Было установлено, что более 80% пациентов имели изменения геометрии сердца в виде концентрической гипертрофии, концентрического ремоделирования и эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Таким образом было доказано, что бронхолегочная патология вносит дополнительный вклад в процессы ремоделирования миокарда.

Установлено, что процессы ремоделирования миокарда сопровождаются ухудшением функции внешнего дыхания: уменьшились ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75, ЖЕЛ. Также было показано, что у пациентов с изолированной АГ ухудшаются показатели бронхиальной проходимости: уменьшались ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75. При сочетании АГ с бронхолегочной патологией, кроме указанных показателей, регистрировалось уменьшение и ЖЕЛ.

Было продемонстрировано, что на ранних стадиях развития гипертонической болезни в сыворотке крови увеличивается концентрация интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α; при этом эти изменения происходили раньше, чем ремоделирование миокарда. Доказано, уровень концентраций цитокинов коррелирует со сотоянием сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, и может быть предикторов развития осложнений.

Было установлено, что включение в схемы терапии целипролола в дозе 100-200 мг в сутки, привело к улучшению параметров диастолической функции: увеличилась максимальная скорость раннего наполнения (Е), уменьшилась максимальная скорость позднего предсердного наполнения (А), время изоволюмической релаксации (ВИР), время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗПРН); уменьшились конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объем левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка в диастолу; увеличились фракция выброса и ударный объем левого желудочка, отмечалось снижение СДЛА. Также, улучшились показатели ФВД: ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75, ЖЕЛ. Это свидетельствует об улучшении функции внешнего дыхания не только у пацентов с изолированной АГ, но и при сочетании с ХОБ и бронхиальной астмой. Кроме того, после проведенного лечения регистрировалось достоверное снижение концентраций интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α, предсердного натрийуретического пептида, норадреналина, альдостерона, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между нейрогуморальными факторами и процессами ремоделирования миоакарда.

**Практическое значение полученных результатов**

Целесообразно рекомендовать для внедрения в клиническую практику в составе общего клинического исследования допплер-эхокардиографическое исследование с определением систолической и диастолической функции сердца; исследование функции внешнего дыхания, определение уровня цитокинов и нейрогуморальных факторов у пациентов с изолированной артериальной гипертензией и при сочетании АГ с хроническим обструктиным бронхитом и бронхиальной астмой. Это позволит оптимизировать лечебный процесс со своевременным назначением адекватной терапии, с целью улучшения результатов лечения; а также уменьшить тяжесть течения и риск возникновения осложнений. Полученные данные позволяю рекомендовать целипролол как препарат патогенетической терапии у пациентов с изолированной артериальной гипертензии и при сочетании АГ с бронхолегочной патологией.

Результаты исследования используются в работе Харьковской областной студенческой больницы, городской клинической больницы №26, городской клинической больницы №8 г. Харькова. Материалы диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МОЗ Украины.

**Личный вклад соискателя**

Диссертантом проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование, оценка и статистическая обработка полученных показателей функции внешнего дыхания, ремоделирования миокарда, системы цитокинов и факторов нейрогуморальной активации; разработаны программы дифференцированной терапии пациентов, страдающих изолированной АГ и артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Автором самостоятельно написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации; обеспечено внедрение в клиническую практику, и данные отображены в научных работах.

**Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации представлены на научно-практической конференции молодых ученых (Харьков, 2003), на научно-практической конференции «Від фундаментальних досліджень до прогрессу в терапії» (Харьков, 2003), Всеросийской конференции молодых ученых-кардиологов (Москва, 2005).

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ; в том числе, 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Украины, 4 тезисов – в материалах съездов и конференций.

**ВЫВОДЫ**

1. В диссертации были изучены процессы ремоделирования миокарда, состояние функции внешнего дыхания, показатели системы цитокинов и факторы нейрогуморальной активации у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Было установлено положительное влияние терапии целипрололом на указанные процессы. Эти данные способствуют повышению эффективности лечения артериальной гипертензии при сопутствующей бронхолегочной патологии.
2. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией І стадии, происходят изменения параметров, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка. По мере прогрессирования развития сердечно-сосудистой патологии и развитии сердечной недостаточности, кроме параметров диастолической функции, изменяются структурно-геометрические и морфо-функциональные характеристики левых и правых отделов сердца. В сравнении с изолированной АГ, при сочетании артериальной гипертензии с ХОБ и БА происходят еще более значительные изменения структурно-геометрических и морфо-функциональных характеристик сердца, параметров систолической и диастолической функции, среднего давления в легочной артерии. При сочетанной патологии регистрировали также достоверные изменения со стороны правых отделов сердца. Была установлена взаимосвязь между правыми и левыми отделами сердца, межжелудочковое взаимодействие. Выше приведенные данные небходимо учитывать при медикаментозной коррекции.
3. При анализе процессов ремоделирования миокарда было установлено, что менее, чем у 30% обследуемых больных сохраняется нормальная геометрия левого желудочка (большинство из этих пациентов составляют больные артериальной гипертензией І стадии). При прогрессировании гипертонической болезни, присоединении СН и бронхолегочной патологии происходило изменение геометрии сердца (по типу концентрической гипертрофии, концентрического ремоделирования, эксцентрической гипертрофии), что сопровождалось ухудшением показателей систолической и диастолической функции, изменением структурно-геометрических и морфо-функциональных характеристик сердца.
4. В результате исследования ФВД у пациентов с изолированной АГ и при сопутствующей бронхолегочной патологии, было установлено, что и при изолированной АГ изменяются показатели, отражающие состояние бронхиальной проходимости: регистрировалось уменьшение максимальной объемной скорости на уровне 25% ЖЕЛ на12,8%, МОС75 – на 14,8% (в сравнении с группой контроля). При присединении бронхолегочной патологии достоверно изменяются скоростные и объемные параметры функции внешнего дыхания, достигая максимальных значений у пациентов, стардающих АГ в сочетании с бронхиальной астмой.
5. Анализ иммуно-воспалительных механизмов и факторов нейрогуморальной активации показал ранние изменения концентрации интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей-α (при гипертонической болезни I стадии). Изменения показателей системы цитокинов и нейрогуморальных факторов находились в прямой зависимости с тяжестью патологического процесса. При изучении состояния указанных показателей в зависимости от изменения геометрии сердца было установлено, что даже при нормальной геометрии сердца у больныхпроисходят достоверные изменения уровня цитокинов и нейрогуморальных факторов (в сравнении с группой контроля, р<0,05). Изменения геометрии сердца приводят к еще более выраженным изменениям этих показателей. Поэтому, целесообразно включать в схемы терапии препараты, влияющие на иммуно-воспалительные механизмы и процессы ремоделирования миокарда.
6. При назначении целипролола в течение 12 недель в идее монотерапии и при его включении в схемы терапии была отмечена положительная клиническая динамика, проявляющаяся в нормализации и эффективном контроле артериального давления, улучшением состояния систолической и диастолической функции, позитивном влиянии на процессы ремоделирования миокарда. Было отмечено улучшение вентиляционной функции легких, а также положительное влияние проводимой терапии на иммуно-воспалительные и нейрогуморальные показатели.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для диагностики ремоделирования сердца больным с изолированной артериальной гипертензией и артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой рекомедовано исследование структурно-геометрических и морфо-функциональных показателей, нарушений систолической и диастолической функции сердца, состояния системной и внутрисердечной гемодинамики.
2. Пациентам, страдающим артериальной гипертезией в сочетании с бронхолегочной патологией показано исследование функции внешнего дыхания, так как нарушения со стороны функции дыхания приводят к ухудшению системной гемодинамики и уменьшению перфузии тканей.
3. Целесообразно включать в исследование пациентов с АГ в сочетании с бронхолегочной патологией определение иммуно-воспалительных показателей и нейрогуморальных факторов, как наиболее чувствительных и ранних предикторов развития осложнений при гипертонической болезни; а также с связи с тем, что указанные параметры являются маркерами патологических процессов. Все это обязательно должно учитываться при выборе оптимальной терапии указанных состояний.
4. Полученные данные о положительном влиянии целипролола в дозе 100-200 мг в сутки при длительном применении на процессы ремоделирования миокарда, функцию внешнего дыхания, иммуно-воспалительные и нейрогуморальные факторы, позволяют рекомендовать β-блокатор третьего поколения – целипролол – для лечения изолированной артериальной гипертензии и артериальной гипертензии в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой.

**ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверьянов А.В. Дифференциальный подход к диагностике хронического кашля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – №1. – С. 23-27.
2. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности //Кардиология. – 1995. – № 11. – С. 4–12.
3. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // Кардиология. – 1998. – № 5. – С. 69-76.
4. Бобров В.О., Жарінов О.Й., Павлюк В.І., Іванов Ю.А. Діастолічна функція та її оцінка за допомогою доплерехокардіографії // Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 1. – С. 61-64.
5. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / Пер. с нем. – С.-Пб.: ДиаСофтЮП. – 2002. – 608 с.
6. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Содержание катехоламинов у больных эссенциальной и цереброишемической артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 4. – С. 22-29.
7. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Л. и др. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – Київ. – Четверта хвиля. – 2006. – 48 с.
8. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией //Артериальная гипертензия. – 2003. - №9 (6). – С. 221–224.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальные институты здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2002 г.
10. Глотов М.Н., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1994. – № 1. – С. 89-93.
11. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию // Качественная Клиническая практика.–2003.–№4. – С. 53-58.
12. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А., Яровая И.Ф. Патогенез гипертрофии левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями // Кардиология. – 1995. – №1. – С. 59-63.
13. Жарінов О.Й., Орищин Н.Д., Салам С. Геометричне ремоделювання і діастолічне наповнення шлуночків серця у хворих з есенціальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 3. – С. 47-52.
14. Зиц С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка. Труды первого международного научного форума "Кардиология-99". М. – 1999. – 333 С.
15. Козачок М.М., Селюк М.М. Оцінка безпечності застосування кардіоселективного адреноблокатора небівололу у хворих с серцево-судинними порушеннями та супутньої патології бронхолегеневої системи //Серце і судини. – 2004. - №2. – С. 104-107.
16. Костильов М.В. Дослідження порушень скорочувальної функції міокарда у хворих ІХС за допомогою будови кінцево-систолічної залежності “об’єм–потік” лівого шлуночка: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – К., 1993. – 24 с.
17. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. – Санкт-Петербург. – 1998. – 319 c.
18. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (причины, механизмы, клиника, лечение). – СПб: Фолиант. – 2002. – 415 с.
19. Лабутник Л.Б. Место врача общей практики в лечении бронхиальной астмы//Consilium Medicum. Экстравыпуск. Симпозиум по бронхиальной астме. – 2005. – С. 4-5.
20. Лещенко И.В., Смоленов И.В., Фассахов Р.С. Эпидемиология, дефиниции, диагностические критерии бронхиальной астмы // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит /Под ред. А.Г. Чучалина. – М. – 2002. – 272 с.
21. Лутай М.И. Клиническое значение частоты сердечных сокращений сердца для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіологічний журн. – 2006. – №1. – С. 15-22.
22. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни// Кардиология. – 2003. - № 5. – С. 60–66.
23. Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум//Сердечная недостаточность. – 2002. – № 3 (1). – С. 7–11.
24. Матова О.О. Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії: взаємозв’язок з добовим профілем артеріального тиску та нейрогуморальними факторами його регуляції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К. – 2003. – 20 с.
25. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологи сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином. – 2002. – 925 с.
26. Методы исследования больных с заболеваниями органов дыхания // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей в 4 тт. / Ред. Н.Р. Палеев — Т. 1. Общая пульмонология / Н.И. Александрова, А.Г. Бобков, Н.А. Богданов и др. — М., 1989. — С. 247-459.
27. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС: артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. – М.: МИА, 2002. – 448 с.
28. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2002. – №5. – С. 228-231.
29. Мостовой Ю.М., Демчук Г.В., Константинович Т.В. и др. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты предоставления неотложной помощи больным бронхиальной астмой // Доктор. – 2005. – №1 (27). – С. 57-59.
30. Наказ МОЗ України №499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень» / Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми. – Київ. – 2003. – С. 42-49.
31. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // Кардиология . – 1998. – №3. – С. 56 - 61.
32. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А. Особенности диагностики и вторичной профилактики вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, №2. – С. 37-42.
33. Остроумова О.Д., Гедгафова С.Ю. и др. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной гипертензии. Часть І. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные патогенетические механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 74-78.
34. Парсонз П.Э., Хеффнер Д.Э. Секреты пульмонологии / Пер. с англ. – М.: Медэкспресс-информ. – 2004. – 648 с.
35. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Фиксированная низкодозовая комбинированная терапия – новая и эффективная стратегия в лечении артериальной гипертензии // Серце і судини. – 2004. – №4. – С. 4-8.
36. Поливода С.Н., Демиденко А.В., Черепок А.А., Мягков А.П. Определение давления в полостях левого и правого желудочков в различные фазы сердечного цикла//Лекарства – человеку: Междунар. сб. науч. тр. VII науч.-практ. конф. по созданию и апробации лекарственных средств. – М., 1998. – Т. 7. – С. 188-192.
37. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. – К. - Четверта хвиля. – 2005. – 800 с.
38. Приходько В.Ю. Гемодинамічні механізми формування гіпертензивного серця в похилому і старечому віці // Автореферат дис. …докт. мед. наук. – К. – 2005. – 40 с.
39. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра. – 2004. – 874 с.
40. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и Европейского кардиологического общества (2003)//Серце і судини.–2003.–№4.–С. 15-28.
41. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Киев. – Морион. – 2004. – 83 с.
42. Розумный Р.В. Клініко-патогенетичні особливості лікування хронічного обструктивного бронхіту, сполученого з артеріальною гіпертензією: Автореферат дис…канд. мед. наук.–Луганськ.–2003.–20с.
43. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы /Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина, 2005. – 51 с.
44. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. – Киев: Лыбидь. – 2002. – 504 с.
45. Cвищенко Е.П. Основные направления реализации национальной программы по лечению и профилактике артериальной гипертензии в Украине // Здоров’я України. – 2003. – № 76. – С. 3.
46. Селюк М.Н., Высотнюк Л.А., Соломьяна Е.В. Бронхиальная астма. Патогенез, клиника, диагностика // Doctor. – 2002. – №2. – С. 59-64.
47. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии//Кардиология.–1998.–№ 5.–С.80-85.
48. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертензия: какова наша главная цель? // Therapia. – 2006. – №3. – С. 12-16.
49. Сиренко Ю.Н. Артеріальна гіпертензія. – Киев. – Морион. – 2002. – 2004 с.
50. Сиренко Ю.Н. Диагностика и лечение артериальной гипертензии эндокринного генеза // Ліки України. – 2004. – №9. – С. 6-9.
51. Сиренко Ю.Н. Застосування бета-адреноблокаторiв у хворих з артерiальною гiпертензiєю // Укр. кардіол. журн. – 2005. – Приложение1. – С. 25-27.
52. Сиренко Ю.Н. Медикаментозная первичная и вторичная профилактика ишемической болезни сердца у больных артериальной гипертензией // Ліки України. – 2005. – №1. – С. 9-13.
53. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Рековец О.Л. Суточный профиль артериального давления и вариабельность сердечного ритма у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 33-39.
54. Справочник по прикладной статистике: В 2-х т. / Под ред. Э. Лойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1989 –1990. – Т. 1. – 266 с.; Т. 2. – 321 с.
55. Стан здоров’я народу України у зв’язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Под ред. В.М. Коваленко. – Киев. – 2004. – 124 с.
56. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации. – Киев. – Морион. – 2002. – 568 с.
57. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Бронхиальная астма // Doctor. – 2004. – №2. – С. 31-34.
58. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения //Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 63-70.
59. Целипрол (целипролол): фармакологические свойства и клиническое применение // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5 (25). – С. 92-96.
60. Центральная, периферическая и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью на фоне длительной монотерапии эналаприлом и комбинации с гидрохлортиазидом (по данным исследования RU-003)// Артериальная гипертензия . – 2004. - №10. – С. 19–22.
61. Чазов Е.И. Сегодня и завтра кардиологии // Терапевтический архив. – 2003. – №9. – С. 11-18.
62. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра. – 2004. – 972 с.
63. Чазова Е.И., Ротова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии//Сердце: журнал для для практикующих врачей . – 2005. – №3. – С. 120-127.
64. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Терапевтический архив. – 2003. – №3. – С. 97-102.
65. Чучалин А.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина. – М. – 2002. – 272 с.
66. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я. Тровентол в профилактике и лечении хронических обструктивных заболеваний легких. – М.: Медицина. – 2003. – 310 с.
67. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения // Пульмонология. – 2003. – №2. – С. 108-111.
68. Шиллер Н.И., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Медицина. – 1993. – 347 с.
69. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни // Сердечная недостаточность. – 2002. - № 3 (1). – С. 12–14.
70. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49-55.
71. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. – СПб.: Элби-СПб. – 2005. – 674 с.
72. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension // Am. J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
73. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2298-3007.
74. Al-Said J. The prevalence of hypertension in Persian Gulf countries and its correlation with demographic and socio-economic factors // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1275-1277.
75. Barnes P.J., Baraniuk J.N., Belvisi M.G. Neutropeptides in respiratory tract. //Am. Rev. Respir. Dis. – 1991.- Vol. 144. – P. 1187-1198.
76. Bennet T, Gardiner SM. The Renin-Angiotenzin System/Eds. JRS.Robertson, MG.Nichols. – London. – 1993. - 98p.
77. Benson J., Britten N. Keep taking the tablets // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 326. – P. 1314–1317.
78. Benson J., Britten N. Patients decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 325. – P. 873.
79. Birtwistle R.V., Godwin M.S., Delva M.D. et al. Randomized equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners // Br. Med. J. doi:10.1136/bmj.37967.374063.EE (January 2004).
80. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as cause of congestive heart failure // Ann Intern Medicine 1992. – Vol. 17. – P. 502-510.
81. Buranakitjaroen P., Phoojaroenchanachai M., Saravich S., Sangprasert P. The efficacy and tolerability of an angiotensin II receptor blocker, in Thai patients with mild to moderate essential hypertension // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 85. – P. 968-977.
82. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1992; 286: 912–918.
83. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495–1504.
84. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black N.R et al. Seventh Report of the Joints National Committee on Prevention, Detection, Evaluatiuon, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
85. Cohn J.N. Structural basis for heart failure ventricular remodelling and its pharmacological inhibition // Ibid. – 1995. – Vol. 91. – P. 2504-2507.
86. Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy//J. Hum. Hypertens. – 1992. – Vol. 17. – P. 85–90.
87. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 583–589
88. Dibbs Z., Thornby J., White B.G. et. al. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 33, № 7. – P. 1935-1942.
89. Doughty R.N., Rodgers A., et al. Effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 560-565.
90. European Respiratory Society. Standardized lung function testing // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6 (Suppl. 16). — P. 1-100.
91. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure //Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 990–1003.
92. Evangelista A., Tornos P., Sambola A. et al. Long term vasodilatator therapy in patient with severe aortic regurgitation // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1335-1341.
93. Expert consensus document of beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
94. Ezzati M., Hoorn S.V., Rodgers A. et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors // Lancet. – 2003. – Vol. 362 (9380). – P.271–280.
95. Feigenbaum H. Echocardiography. – 5-th ed. – N.Y. - 1993. – 386 p.
96. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trail to determine the effect of Nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 215-225.
97. Fodor J.G., Lietava J., Rieder A. et al. Work-site hypertension prevalence and control in three Central European Countries // J. Hum. Hypertens. – 2004. – Vol. 18 (8). – P. 581–585.
98. Fouad F.M., Tarasi R.S. Left ventricular diastolic function on the heart in systemic hypertension // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol.65. – P. 85-88.
99. Fox K., Ferrari R. Heart rate management in stable angina. – 2005. – P. 96.
100. Galderisi M., Cicala S., D’Errico A. et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease // Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 2201-2209.
101. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
102. Garlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.
103. Geshi E., Saitoh T., Katagiri T. The role of autonomic nervous system in the target organ damages of the hypertensive patients // Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 213S.
104. Girerd X. The issue of patient compliance: Is the number of pills the problem? // Proceeding at the European Society of Cardiology Congress in Munich. – 2004. – August, 29.
105. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (NHLB/WHO Workshop Report), National Institutes of Health, 2001.
106. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000 // JAMA. – 2003. – Vol. 290 (2). – P. 199-206.
107. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 868-874.
108. Hayashi T., Boyko E.J., Leonetti D.L. et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. A prospective study among Japanese Americans // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 650-655.
109. Hoit B.D. Left atrial function in health and disease // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. K). – P. 9-16.
110. Horvathova H., Kimlikova K., Balazovjech I., Kyselovic I. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension // Bratisl. Lek Listy. - 2003. – Vol. 104 (4–5). – P. 149–154.
111. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis // Hypertension. - 2002. – Vol. 38. – P. 581–587.
112. Jeffery P.K. Pathology of asthna and COPD: a synopsis // Eur. Resp. Rev. - Pathology and Pathophysiology of COPD. – 1997. Vol. 7 (43).–P.111-118.
113. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis//J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. S29–S34.
114. Jokasalo E., Enlund H., Halonen P. et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive therapy // Blood Pressure. – 2002. – Vol. 12. P. 22–27.
115. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022-2031.
116. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. J Hypertens Suppl 1998; 16: S23-29.
117. Kapuka GK, Seto S, Mori H. Reversal of diastolic dysfunction in borderline hypertension by long term medical treatment //Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6. – P. 547–553.
118. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9455). – P 217–223.
119. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review//J.Hypertens.–2004.–Vol.22(1).–P.11-19.
120. Korner I.P., Lennings C. Assessments of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension//J.Hypertension.–1998. – Vol. 16. – P. 715-723.
121. Kugler H., Hartmann O., Roncon-Albuquerque R. et al. Baseline hypercontractility and disturbed Ca2+ homeostasis in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy of the rat // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 4 (Abstr. Suppl.). – Р. 329.
122. Lahdenpera T.S., Wright C.C., Kyngas H.A. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients // Int. J. Nurs. Stud. – 2003. – Vol. 40 (7). – P. 677–684.
123. Lee-Chiong TL, Matthay RA. The heart in the stable COPD patient. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne JP, eds. Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New York: Marcel Dekker. - 2002. – P. 475–532.
124. Left ventricular hypertrophy / Ed. by D.J. Sheridan. – Churchill-Livingstone, 1998. – 209 p.
125. Levi F, Lucchini F., Negri E. Trend in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world // Heart.- 2002. – Vol. 88. – P. 119-124.
126. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
127. Little W.C., Cheng C.-P. Left atrial role in left ventricular filling at rest during exercise and during the development of heart failure // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. K). – P. 17-25.
128. Mac Mahon N.B., Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. BPLTCT // Lancet. – 2004. – Vol. 345. – P. 1076–1078.
129. Mancia G., Seravalle G., Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists // Am. J. Hypertension. – 2003. – Vol. 16 (12). – P.1066–1073.
130. Messer F.H. Combination Therapy and Hypertension.–Science Press LTD. – 2003. – 62 p.
131. Messerli F., Grossman E., Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes // Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P.1845-1847
132. Mombouli J-V, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy//J. Mol. Cell. Cardiol. 1999. –Vol. 31. – P. 61–74.
133. Neutel J., Smith D. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension // J. Clin. Hypertension. – 2003. – Vol. 5. – P. 127–132.
134. Nishimura R.A., Tajik A.J. Quantitave hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1994. – Vol. 36. – P. 309-342.
135. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E. M. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial //JAMA.–2003.–Vol.290.–P. 2292-2300.
136. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2004. – № 292 (18). – P. 2217-2225.
137. Noda K., Oka M., Ma F.H. et al. Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a b1-adrenoreceptor antagonist: possible clinical relevance // Europ. J. Pharmacology. – 2001. – № 415. – P. 209-216.
138. O´Brien E., Asmar S., Beilin L. et al. On behalf of the European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurements // Hypertension.–2003.–Vol. 21. – P. 821-848.
139. Orus J., Roig E., Perez-Villa F. et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure // J. Heart. Lung Transplant. – 2002. – Vol. 19, № 5. – P. 419-425.
140. Parissis J.T., Adamopoulos S., Karas S.M. et al. An overview of inflammatory cytokines cascade in chronic heart failure // Hellenic J. Cardiology. – 2002. – № 43. – P. 18-28.
141. Paulus W.J. How are cytokines activated in heart failure? // Europ. J. Heart Fail. – 1999. – Vol. 1, № 4. – P. 309-312.
142. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161-1172.
143. Pierdominico S.D., Lapenna D., Di Tomasso R. et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 2006. – №19 (10). – Р. 991-997.
144. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 849-857.
145. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patient with chronic heart failure in Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 7-13.
146. Port K., Palm K., Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system // J. Telemed. Telecare. – 2003. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. S65–S66.
147. Pujet J. C., Dubreuil C., Fleury B. et al. Effects of celiprolol a cardioselective beta-blocker on respiratory function in asthmatic patients // Eur. Respir. J. – 1992. – Vol. 5 – P. 196–200.
148. Reaven G. Metabolic syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 286.
149. Richard Y.W., Alexander G.C., Randall S. et al. Outpatient Hypertension Treatment, Treatment Intensification, and Control in Western Europe and the United States // Arch. Intern. Med. – 2007. – №167. – Р. 141-147.
150. Rodriguez Rodrigo F. J., Ruiz I., Lorenzo J. G. et al. Short term effects of celiprolol on blood pressure and left ventricular performance in hypertensive cardiomyopathy // J. Cardiovasc. Pharmacol.–1992.–Vol.20.– P. 681 – 687.
151. Roman O., Meza N., Klenner C. Effect of celiprolol on large and small arteries of the forearm circulation in hypertensive patients // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – Vol. 4. – P. 745 – 749.
152. Saetta M., Timens W., Jeffery P.K. Pathology. Ch.8.-Management of chronic obstructive pulmonary disease (Ed. Postma D.S., Siafakas N.M.)// Eur. Resp. Monograph. – 1998. – P. 92-101.
153. Sanderson J. E., Chan S.K., Yu C. M. et al. Betablockers in heart failure: a comparison of a vasodilating beta-blocker with metoprolol // Heart. – 1998. – Vol. 79. – P. 86 – 92.
154. Saner H., Seiler A., Mahler F Different hemodynomic effects of celiprolol and atenolol in patients with mild to moderate hypertension // Arzneimttelforschung. - 1995. – Vol. 45. - P. 790 – 799.
155. Schiffrin EL. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they predict outcome in response to antihypertensive therapy? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 617–624
156. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension//Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 760.
157. Seventh Report of the Joints National Committee on Prevention, Detection, Evaluatiuon, and Treatment of High Blood Pressure. US Department Health and Human Pressure // NIH Publication. – 2003. –

№ 03-5233. – 34 p.

1. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 // Int. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 72, № 2. – P. 175-186.
2. Strelec M.A., Mion A.M. The influence of patient’s consciousness regarding high blood pressure and patient’s attitude in face of disease controlling medicine intake // Arc. Bras. Cardiol. – 2003. – Vol. 81. – P. 349–354.
3. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Force for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1140.
4. The Task Force on the Beta-Blockers of the European Society of Cardiology / Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
5. Townsend A., Hunt K., Wuke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 327. – P. 1-6.
6. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28. – P. 230-268.
7. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (8). – P 1003–1010.
8. Velliquette R.A., Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 307. – P. 1104-1111.
9. Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart pathophysiology and therapeutic implications // Basic Res. Cardiology. – 2004. – Vol. 99, № 1. – P. 18-28.
10. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients // Blood pressure. – 2001. – Vol. 10. – P. 62–73.
11. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling // Am. J. Cardiol. - 2001. – Vol. 87: 8A. – P. 10C–17C.
12. Wink K. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? // Clin Basic Cardiol. – 2001. – Vol.4. – P.235–238.
13. Yu C.M., Sanderon J.E., Chan S. et al. Right ventricular diastolic function in heart failure // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 8. – P. 1509-1513.
14. Zanchetti A, Hansson L. The role of Combination therapy in modern antihypertensive therapy// J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 35. – P. S1–S3.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>