

На правах рукописи

АХИЛЬГОВА ЗАРИНА МАКШАРИПОВНА

**ДИНАМИКА ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С БЛОКАТОРАМИ РЕНИН-
АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА**

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Арабидзе Григорий Гурамович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Сафарова Айтен Фуад кызы**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева.

Доктор медицинских наук **Джигоева Ольга Николаевна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» __ 20__ г. в __ часов на заседании диссертационного совета **21.2.058.04** при ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.rsmu.ru/>.
Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) занимает более половины от общего числа больных с СН и продолжает прогрессивно расти [Pieske V. et al., 2019г].

СНсФВ представляет собой сложный клинический синдром с фенотипической гетерогенностью и многогранной патофизиологией [Brouwers F. P. et al., 2013г;]. Ряд сопутствующих заболеваний оказывают значительное влияние на развитие и прогрессирование СНсФВ в связи с ремоделированием сосудов и сердца, утяжеляя ее прогноз. Однако, главными факторами риска для развития СНсФВ являются возраст и артериальная гипертензия (АГ).

Артериальная жесткость признана маркером сердечно-сосудистых заболеваний и ее повышение напрямую связано с изменениями сосудов микроциркуляторного русла [Axel R. et al., 2015г]. По площади терминальных сосудов мышечного типа сеть микроциркуляторного русла является одной из самых разветвленных, и, при повышении артериальной жесткости на артериолярном уровне происходит ремоделирование с повышением тонуса сосудов, в результате чего ретроградно повышается давление во всей сосудистой системе, формируя перегрузку левого желудочка (ЛЖ) и, учитывая широкое распространение указанного сегмента сосудистой системы в кровоснабжении всех органов, включая сердце, эти процессы приводят к развитию микроциркуляторных расстройств в миокарде, запуская процесс гипертрофии ЛЖ, повышая его жесткость [Crea F., 2017г].

Учитывая повышенную активацию нейрогуморальных систем с возрастом, наиболее логичным при лечении данного синдрома является блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). С одной стороны, ингибиторы АПФ (иАПФ), которые путем ингибирования ключевого фермента уменьшают синтез ангиотензина II (АТ II), подавляя при этом распад брадикинина. С другой стороны, блокаторы рецепторов АТ II (БРА) блокируют связывание АТ II со специфическим рецептором I типа, таким образом, обеспечивая полную блокаду негативного действия АТ II и стимулируя

защитные свойства БРА за счет усиления связи с рецепторами II типа, а также, не влияя на калликреин-кининовую систему [Ferrario C. M. et al., 2016г].

В лечении СН особое место занимают диуретики, которые помимо того, что уменьшают объем циркулирующей крови, расслабляют сосудистую стенку, снижая периферическое сопротивление сосудов [Fang L. et al., 2017г].

Известно также, что антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда, которые вызывают вазодилатацию в периферических артериолах и коронарных артериях, обладают антиоксидантными свойствами, за счет чего улучшают микроциркуляцию [Nanayakkara S. et al., 2018г].

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что изучение влияния различных препаратов, в том числе и блокаторов РААС, на жесткость миокарда и сосудистой стенки проводилось преимущественно у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. С другой стороны, в проведенных ранее крупных исследованиях по лечению СНсФВ оценивали влияние отдельных препаратов на конечные точки (число госпитализаций и смертность) и не показали явного положительного эффекта по сравнению с группой плацебо.

В отличие от ранее опубликованных исследований, в представленной работе проводится оценка динамики параметров эластичности и податливости сосудистой стенки, а также степени выраженности оксидативного стресса у пациентов с СНсФВ. Комбинация препаратов, которая включает блокатор РААС, тиазидоподобный диуретик и АК одновременно воздействует на несколько звеньев патогенеза СНсФВ: ингибция РААС, снижение преднагрузки благодаря выведению жидкости и влияние на оксидативный стресс и воспаление. В связи с чем, большое значение приобретает рассмотрение возможности комбинированной терапии СНсФВ для предотвращения дальнейшего развития и прогрессирования данного синдрома.

Цель исследования

Определить характер изменений жесткости сосудистой стенки у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при комбинированном лечении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Задачи исследования

1. Оценить влияние комбинированной тройной терапии на качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с СНсФВ.
2. Изучить динамику структурно-функциональных изменений сосудов различного типа у пациентов с СНсФВ при комбинированном лечении.
3. Исследовать динамику эндотелиальной функции у больных СНсФВ на фоне проводимого лечения.
4. Исследовать влияние проводимой комбинированной терапии на оксидативный стресс с определением концентрации 8-изопростана в плазме крови у пациентов с СНсФВ.
5. Сравнить влияние иАПФ и БРА на динамику изменений жесткости сосудистой стенки при комбинированном лечении СНсФВ.

Научная новизна

Выявлено, что при комбинированном лечении пациентов с СНсФВ, оказывающем влияние на различные звенья патогенеза, улучшается качество жизни. Установлено повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне проводимого лечения.

Доказано положительное влияние на функцию эндотелия у больных СНсФВ при проводимом лечении.

Выявлена положительная динамика жесткости сосудов различного типа, а также состояния сосудов микроциркуляторного русла при комбинированном лечении СНсФВ.

Выявлено уменьшение объемных параметров левых отделов сердца при тройном комбинированном лечении у пациентов с СНсФВ.

Впервые установлено снижение оксидативного стресса при оценке динамики концентрации 8-изопростана на фоне проводимого лечения у больных СНсФВ.

Впервые у пациентов с СНсФВ выявлено наиболее эффективное влияние иАПФ (периндоприл) по сравнению с БРА (лозартан) на жесткость артериальной стенки при комбинированном лечении.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость своевременной диагностики СНсФВ и контроль состояния сопутствующей патологии для предотвращения развития осложнений.

Настоящее исследование доказывает положительное влияние комбинированной терапии, включающей блокатор РААС, тиазидный диуретик и антагонист кальция, на функцию эндотелия, параметры сосудистой ригидности на фоне снижения оксидативного стресса, который лежит в основе патофизиологии СНсФВ, и улучшение клинического статуса больных, что может быть учтено при создании клинических рекомендаций по лечению данного синдрома.

Методология и методы диссертационного исследования

Предметом научного исследования являются эндотелиальная функция и жесткость сосудистой стенки у пациентов с СНсФВ и их динамика на фоне комбинированного лечения с блокированием РААС.

Объект исследования: пациенты с верифицированной СНсФВ на фоне АГ, находящиеся на обследовании и лечении в кардиологических отделениях.

Критерии включения: пациенты старше 50 лет с клиническими симптомами и признаками СН и ФВ $> 50\%$, с синусовым ритмом и сочетанием одного или более заболеваний, в том числе АГ, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), хроническая болезнь почек (ХБП), которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты с нарушениями ритма и проводимости, кардиомиопатиями, с очаговыми поражениями головного мозга, крупноочаговыми поражениями миокарда, с врожденными и приобретенными пороками сердца, системными заболеваниями сосудов, выраженной дыхательной недостаточностью, ХБП С4-С5 стадии, с онкологическими и психическими заболеваниями, пациенты младше 50 лет, либо со сниженной ФВ (менее 50%), а также пациенты, получавшие ранее периндоприл и лозартан.

Критериями исключения из исследования являлись индивидуальная непереносимость используемых препаратов, низкая комплаентность пациентов.

Методы исследования: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, проведение статистического анализа данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Доказано, что комбинированная терапия, включающая блокатор РААС, диуретик и антагонист кальция, способствует снижению ригидности сосудистой стенки и объемных параметров левых отделов сердца на фоне улучшения клинического статуса пациентов с СНсФВ со статистически значимым улучшением эндотелиальной функции сосудистой стенки и достижением целевых значений эндотелийзависимой вазодилатации ($>10\%$).
2. Установлено достоверное уменьшение интенсивности оксидативного стресса на фоне проводимой комбинированной терапии, включающей блокатор РААС, диуретик и антагонист кальция, вне зависимости от типа блокатора РААС.
3. Терапия комбинацией препаратов, включающей периндоприл, вызывает достоверно более выраженное снижение жесткости сосудистой стенки, по сравнению с комбинацией, включающей лозартан, у пациентов с СНсФВ.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Проведено комплексное обследование больных и изучение влияния проводимого лечения на эндотелиальную функцию и жесткость сосудистой стенки, применены адекватные методы статистического анализа. На основе полученных данных составлены выводы и даны практические рекомендации.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы проведена 21.01.2022 года при совместном заседании кафедры терапии и подростковой медицины и кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО) и врачей кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», протокол №2. Проведение диссертационной работы одобрено

комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 12.12.2017 года, протокол №14. Утверждение темы диссертации состоялось на Совете терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 08.02.2018 года, протокол №2.

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам и результатам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 5 – в ведущих изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Результаты кандидатской работы были представлены и доложены: на XIII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 21-23 ноября 2018г); на Европейском конгрессе кардиологов (Германия, г. Мюнхен, 25-28 мая 2019г); на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 24-26 сентября 2019г); на VI Всемирном конгрессе Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (Греция, г. Афины, 25-28 мая 2019г); на конгрессе Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (онлайн, июнь 2020г).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую работу кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ».

Основное содержание диссертации

В настоящем исследовании проводился скрининг пациентов путем выборки больных с сочетанием одного или нескольких коморбидных состояний, в том числе АГ, СД-2, ожирение, ХОБЛ, госпитализированных в кардиологические отделения с клиническими проявлениями СН на фоне АГ, из которых была отобрана группа больных с СНсФВ, согласно критериям диагностики по клиническим рекомендациям.

В исследовании приняли участие 98 человек в возрасте старше 50 лет, среди которых 17 мужчин (17,4%), 81 женщина (82,6%), средний возраст

больных составил – $64,9 \pm 8$ лет. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты до начала лечения (n=98)	I группа (периндоприл+индапамид+амлодипин) (n=52)	II группа (лозаратан+индапамид+амлодипин) (n=46)	P
Возраст, лет	$64,9 \pm 8$	$64 \pm 7,8$	$66 \pm 8,2$	$>0,05$
Женщины, n (%)	81 (82,6)	41 (78,8)	40 (87,0)	$>0,05$
Мужчины, n (%)	17 (17,4)	11 (21,2)	6 (13,0)	$>0,05$
АГ, n (%)	98 (100)	52 (100)	46 (100)	$>0,05$
Ожирение, n (%)	79 (80,4)	43 (84,3)	36 (76,5)	$>0,05$
СД-2, n (%)	36 (36,5)	17 (34,2)	19 (39,5)	$>0,05$
ХБП, n (%)	25 (25,5)	11 (22,2)	14 (30,4)	$>0,05$
ХОБЛ (в анамнезе), n (%)	20 (20,4)	9 (17,3)	11 (23,9)	$>0,05$
Курение, n (%)	11 (11,2)	6 (11,5)	5 (10,8)	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	$33,1 \pm 3,9$	$33,0 \pm 5,1$	$34,2 \pm 6,3$	$>0,05$
ТШХ, м	318 [280; 392]	313 [277; 386]	320 [268; 395]	$>0,05$
NT-proBNP, нг/мл	514 [440; 589]	532 [446; 620]	498 [424; 572]	$>0,05$

Примечание: данные представлены в виде Mean \pm SD, медианы и интерквартильного размаха (Me[25%;75%]) или как число n.
p – достоверность различий при сравнении показателей I и II групп.

Этапы настоящего исследования

Первый этап исследования заключался в скрининговом обследовании больных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На втором этапе пациентам с подтвержденным диагнозом СНсФВ была проведена оценка жесткости сосудов различного типа, а также маркера оксидативного стресса – концентрация 8-изопростана в плазме крови.

Для третьего этапа исследования проводилась слепая рандомизация больных методом случайной выборки на две группы, после чего – назначена тройная комбинированная терапия, включающая тиазидоподобный диуретик (2,5 мг индапамида), дигидропиридиновый АК (5-10 мг амлодипина), при этом

у двух групп отличался базовый препарат: в первой группе – иАПФ (10 мг периндоприла), а во второй – БРА (100 мг лозартана). В течение первой недели проводилось мониторинг уровня АД, для достижения целевых значений у 20 (20,4%) пациентов повышалась дозировка амлодипида до 10 мг.

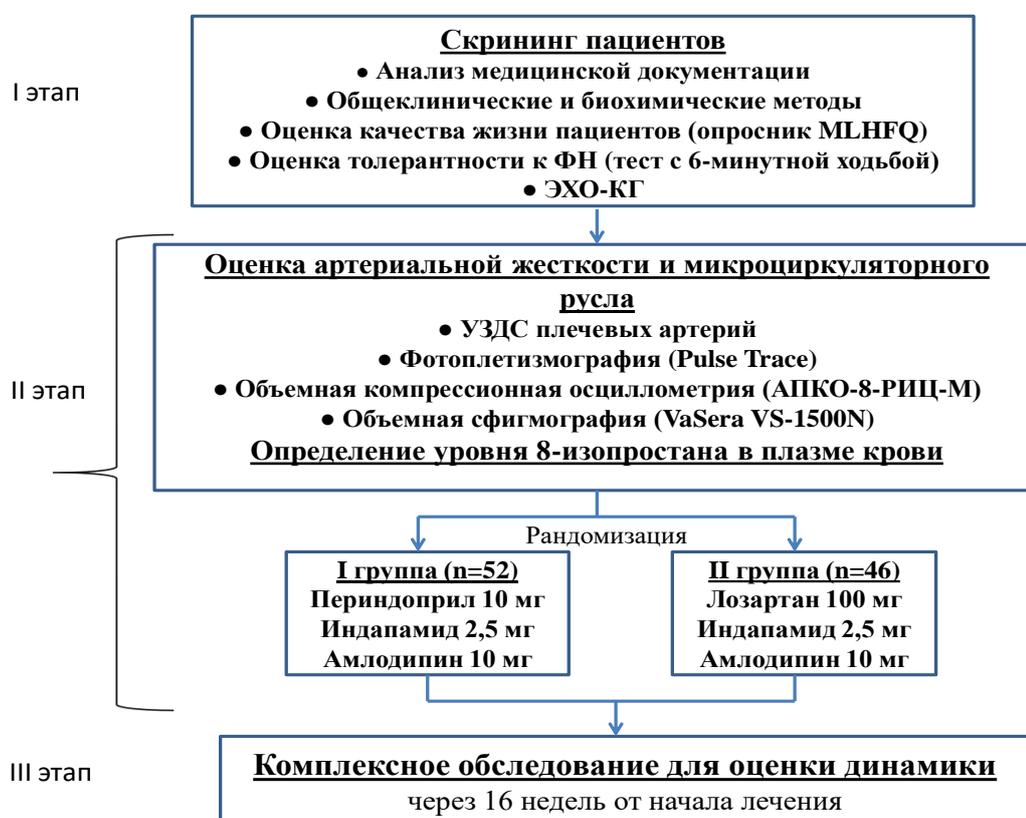


Рисунок 1. Дизайн исследования.

При анализе медицинских карт было отмечено, что 26,5% пациентов, страдающих дислипидемией, получали терапию статинами (аторвастатин 10 мг), при этом 16% пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца принимали бета-адреноблокаторы (бисопролол 2,5 мг), которые за время наблюдения не менялись. В то же время, 36,5% больных с диагностированным СД-2 в анамнезе продолжали гипогликемическую терапию: метформин в монотерапии либо в комбинации с производными сульфанилмочевины.

Также были даны рекомендации по соблюдению диеты и дозированных физических нагрузках в зависимости от толерантности к ним.

Оценка динамики эндотелиальной функции и сосудистой жесткости, оксидативного стресса, а также клинического статуса больных проводилась через 16 недель после начала комбинированной терапии.

Методы исследования

После тщательного сбора анамнеза и анализа медицинской документации всем пациентам проводилось **эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ)** в М- и В- режиме и доплерография, согласно клиническим рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского общества по ЭХО-КГ на аппарате Toshiba Medical Systems Corporation, Japan. Для подтверждения диагноза СНсФВ по критериям, предложенным в клинических рекомендациях, рассчитывали следующие показатели: ФВ ЛЖ (метод Симпсона) более 50%; индекс объема левого предсердия (ЛП) (ИОЛП) ≥ 34 м/м²; индекс массы левого желудочка ≥ 115 г / м² для мужчин и ≥ 95 г / м² для женщин (по формуле Devereux R); максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e'_{cp}) и соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к показателю e'_{cp} (E/e'_{cp}) ≥ 13 .

Оценка качества жизни больных проводилась при помощи опросника Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

Определение толерантности к физическим нагрузкам пациентов проводили при проведении теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) с оценкой функционального класса (ФК) СН.

Для оценки эндотелиальной функции проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование плечевых артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) (метод D. Celermajer, 1992г) с использованием стандартной манжеты сфигмоманометра. Также оценивали максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), индекс пульсации (PI) и индекс резистентности (RI).

Метод объемной компрессионной осциллометрии проводился для оценки эластических свойств сосудов микроциркуляторного русла с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М. При этом рассчитывали: систолическое АД (САД); диастолическое АД (ДАД); пульсовое АД (ПАД); расчет податливости плечевой артерии (Парт); скорость распространения пульсовой волны (СПВ); общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС) и удельное сосудистое сопротивление (УПС).

Метод объемной сфигмографии проводился для определения жесткости артерий мышечного, мышечно-эластического и эластического типа с использованием аппарата VaSera VS-1500N (Fukuda Denchi, Japan), который рассчитывает кардио-лодыжечный сердечный индекс – cardio-ankle vascular index (CAVI), характеризующий жесткость аорты, а также индекс аугментации (A_1), который является индексом высоты прироста пульсовой волны.

Метод фотоплетизмографии использовался для оценки индекса жесткости (SI, м/с), отражающего СПВ в крупных артериях (аорте), и индекса отражения пульсовой волны (RI, %), который характеризует тонус периферических артерий мышечного типа, с помощью прибора Pulse Trace (“Micro Medical”, UK).

Для оценки выраженности изменений воспалительного компонента при СНсФВ у исследуемых больных определяли **уровень 8-изопростана в плазме крови** с использованием набора реактивов для иммуноферментного анализа компании «Cauman», в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программ «StatSoft Statistica 10», «Microsoft Excel» и «GraphPad Prism 6.0». При выборе метода учитывали нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось параметрическим при $p > 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]) при ненормальном распределении выборки, либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Для обработки данных с распределением, отличающимся от нормального, применен непараметрический метод статистики – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена. Бинарные переменные указаны в виде абсолютных или относительных показателей. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам больных

На фоне проводимой терапии при проведении опроса с использованием опросника MLHFQ после 16 недель наблюдения показатель качества жизни больных, который исходно был умеренно снижен и равен 36 [30; 45], улучшился и составлял 23 [18; 29] ($p < 0,0001$) балла в первой группе с периндоприлом, что соответствует удовлетворительному качеству жизни. Во второй группе больных, получавших терапию с лозартаном, также отмечалось улучшение качества жизни: с 37 [32; 48] до 24 [17; 30] баллов ($p < 0,0001$).

При оценке переносимости физических нагрузок при проведении ТШХ было выявлено, что на фоне проводимой терапии средний показатель пройденной дистанции, который исходно составлял 313 [277; 386] метров в первой группе, что соответствует ФК II СН, согласно классификации, увеличился до 401 [347; 439] ($p < 0,0001$) метров. Во второй группе также отмечалось повышение переносимости физических нагрузок: исходно средний показатель по группе составлял 320 [268; 395] метров, что также соответствует II ФК СН, и отмечалось его повышение до 392 [355; 461] ($p < 0,001$) метров.

Результаты проведенного опроса и ТШХ показали за время наблюдения клиническое улучшение больных и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Оценка функционального состояния эндотелия и его изменений на фоне комбинированной терапии

Анализ результатов исследования эндотелиальной функции показал, что у 6 больных в первой группе исходно отмечена парадоксальная реакция в ответ на манжеточную пробу (в виде спазма плечевой артерии через 60 сек.) после снижения давления в манжете.

В этой же группе за время наблюдения отмечено значимое улучшение эндотелиальной функции у обследуемой выборки больных, которая во время первого визита в среднем по первой группе составляла 7,8 %, к концу периода наблюдения повысилась до 11,4 % ($p < 0,0001$). При оценке скоростных параметров отмечалось достоверное повышение V_{ed} , отражающего

максимальную конечно-диастолическую скорость кровотока, и статистически значимое снижение параметров, отражающих сопротивление периферическому кровотоку: PI ($p=0,0033$) и Ri ($p=0,01$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменение функционального состояния эндотелия при проведенной комбинированной терапии

Показатель	I группа больных (периндоприл+индапамид+ амлодипин)		P	II группа больных (лозартан+индапамид+ амлодипин)		P
	Исходно	Через 16 недель		Исходно	Через 16 недель	
ЭЗВД, %	7,8 [5,08; 10,28]	11,4 [7,6; 15,3]	<0,0001	5,7[2,9; 7,3]	9,1 [5,8; 12,0]	0,0001
Ved, см/сек	24 [12,7; 33,4]	32 [21,4; 49,7]	0,0008	20,3 [5,6; 41,9]	22,95 [12,5; 36,8]	>0,05
PI	2,81 [1,42; 4,29]	1,46 [0,40; 3,08]	0,0033	3 [1,23; 4,39]	2,23 [1,18; 3,17]	0,02
Ri	0,5 [0,34; 0,78]	0,46 [0,09; 0,58]	0,01	0,60	0,60	<0,05
ПА, мм	3,6±0,47	4,6±0,53	0,0005	3,4±0,53	3,7±0,50	0,005

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me[25%;75%]. ПА –диаметр плечевой артерии

Во второй группе во время первого визита у 7 больных была выявлена парадоксальная реакция в ответ на пробу с реактивной гиперемией с исходным диаметром плечевой артерии $3,6\pm 0,54$ мм, который после пробы уменьшился до $3,4\pm 0,44$ мм. У 30 больных – реакция на пробу сниженная, в то время как у 9 пациентов - >10%: диаметр плечевой артерии после проведения пробы увеличился с $3,5\pm 0,58$ мм до $4,0\pm 0,46$ мм. На фоне проводимой терапии во второй группе также наблюдалась положительная динамика эндотелиальной функции: ЭЗВД, которая составляла исходно 5,7 %, увеличилась до 9,1 % ($p=0,0001$). При этом наблюдалась тенденция к увеличению показателя Ved ($p>0,05$) и статистически значимое снижение индекса пульсации (PI), индекс резистентности (Ri) при этом оставался неизменным.

При этом следует отметить, что в обеих группах больных – парадоксальный тип реакции в виде вазоспазма в ответ на манжеточную пробу на фоне 16-недельного курса комбинированного лечения сменился нормальным типом реакции. Также на фоне проводимой терапии выявлено статистически

значимое увеличение диаметра плечевой артерии, в то время как во второй группе отмечался достоверный, хоть и меньший прирост данного показателя.

Особенности изменений микроциркуляторного русла у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне комбинированной терапии

При оценке микроциркуляторного статуса проводилась объемная компрессионная осциллометрия, по результатам которой исходно ОПС и УПС были повышены в обеих группах. За время наблюдения в группе с периндоприлом выявлено достоверное снижение ОПС с 2664 [2301; 3174] $\text{дин}\cdot\text{см}^{-5}$ до 2380 [2135; 2782] $\text{дин}\cdot\text{см}^{-5}$ ($p=0,0002$). Также отмечено снижение УПС с 32,4 [26,7; 36,5] $\text{дин}/\text{с}/\text{см}^{-5}$ до 28,5 [25,0; 33,4] $\text{дин}/\text{с}/\text{см}^{-5}$ ($p=0,0001$), что, в свою очередь, соответствует нормальным значениям данного показателя.

Указанные изменения свидетельствуют не только о снижении сопротивления на системном уровне, включающем артериолы и прекапилляры, но и об улучшении состояния сосудов диаметром 100-300 микрометров, что улучшает микроциркуляторное обеспечение не только сосудистой стенки, но и стромы миокарда в целом.

Вместе с тем, у пациентов второй группы отмечалась положительная динамика в виде всего лишь тенденции к снижению ОПС с 2426 [2075; 2784] $\text{дин}\cdot\text{см}^{-5}$ до 2287 [2051; 2585] $\text{дин}\cdot\text{см}^{-5}$ ($p>0,05$) и значимое снижение УПС с 30,3 [24,5; 34,2] $\text{дин}/\text{с}/\text{см}^{-5}$ до 28,4 [24,7; 31,6] $\text{дин}/\text{с}/\text{см}^{-5}$ ($p=0,04$).

Снижение параметров ОПС и УПС, характеризующих тонус мелких сосудов, свидетельствует о повышении эластичности стенки артериол и снижении их тонуса, что обеспечивает нормализацию кровотока на уровне капилляров.

Влияние терапии на жесткость сосудов различного типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Для оценки жесткости сосудов эластического типа обследуемым больным проводились объемная компрессионная осциллометрия с расчетом СПВ, ПАД, САД и объемная сфигмография с определением САVI и индекса аугментации (A_1). Также для оценки состояния сосудов мышечно-эластического типа при

проведении осциллометрии рассчитывалась податливость артерии (Парт), а методом фотоплетизмографии определялся индекс жесткости (S_I) и индекс отражения (R_I). Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние проводимой терапии на гемодинамику и параметры артериальной жесткости

Показатель	I группа больных (периндоприл+индапамид +амлодипин)		P	II группа больных (лозартан+индапамид+ амлодипин)		P
	Во время I визита	Через 16 недель		Во время I визита	Через 16 недель	
САД, мм рт. ст.	138 [128; 150]	126 [122; 135]	<0,0001	140 [128; 159]	130 [120;140]	0,01
ДАД, мм рт. ст.	84 [75; 90]	79 [72,5; 82]	0,0007	84 [74; 93]	80 [75; 84]	>0,05
ПАД, мм рт. ст.	66 [55; 74]	58 [48; 66]	0,0008	64 [53; 71]	52 [36; 92]	<0,0001
ЧСС, уд/мин	64 [55; 74]	67 [48; 66]	>0,05	67 [58; 76]	69 [54; 75]	>0,05
СПВ, см/сек.	763 [690; 839]	695,5 [602; 788]	0,01	757 [681; 841]	754 [633; 793]	>0,05
Парт, *10 ⁶ /мм рт. ст.	1,17 [90,81; 1,49]	1,28 [0,96; 1,87]	0,0018	1,17 [0,84; 1,46]	1,18 [0,9; 1,7]	>0,05
САVI	9,3 [8,1; 9,8]	8,3 [7,6; 9]	<0,0001	8,8 [7,8; 9,85]	8,3 [7,6; 10,1]	>0,05
A _I	1,21 [1,07; 1,32]	1,10 [0,92; 1,24]	<0,0001	1,20 [0,99; 1,43]	1,13 [1,00; 1,46]	>0,05
S _I	10,37 [8,9; 12,6]	8,03 [6,4; 10,5]	0,0001	10,6 [7,8; 11,7]	9,3 [8,6; 10,0]	>0,05
R _I	73[61; 80]	59 [46; 92]	0,0001	68 [58;77]	61 [55; 70]	0,03
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me[25%;75%].						

При оценке жесткости крупных сосудов (аорты и ее главных ветвей) и ее динамики на фоне проводимой терапии при проведении объемной сфигмографии в настоящем исследовании в первой группе было выявлено значимое снижение индекса САVI ($p < 0,0001$) (Рисунок 2) и индекса аугментации (A_I) ($p < 0,0001$). Известно, что A_I , характеризующий волну отражения в сосудах бассейна нижней половины тела, высоко коррелирует с ПАД. В то же время, при проведении осциллометрии было выявлено значимое

снижение ПАД ($p=0,0008$) на фоне достоверного снижения САД ($p<0,0001$) и СПВ ($p=0,01$). Это объясняется гипотензивными свойствами препаратов, получаемых пациентами. Данные представлены в таблице 3.

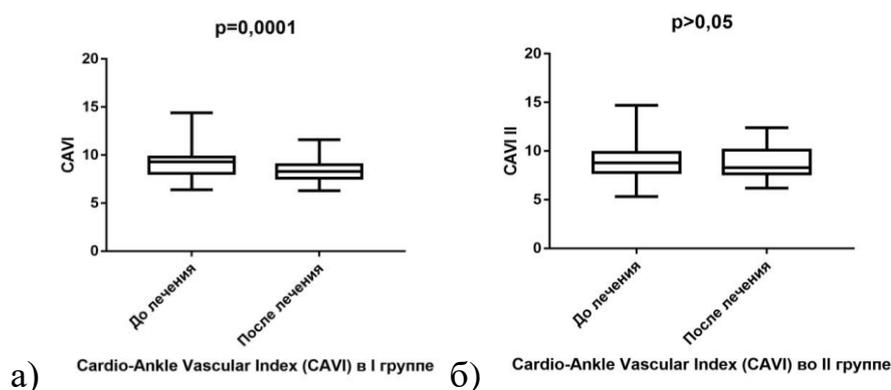


Рисунок 2. Динамика кардио-лодыжечного индекса на фоне проводимой терапии в первой (а) и во второй (б) группах.

При этом, во второй группе результаты проведенных исследований показали незначительную тенденцию к снижению индексов CAVI и A_1 ($p>0,05$). На фоне получаемой терапии также отмечалось достоверное снижение САД ($p=0,01$) и ПАД ($p<0,0001$). При этом, в отличие от первой группы, отмечалась лишь только тенденция к снижению СПВ ($p>0,05$).

Результаты проведенной фотоплетизмографии показали достоверное снижение индекса жесткости (S_1) в обеих группах, что свидетельствовало о повышении ригидности аорты и ее основных ветвей. Также при достоверном снижении индекса резистивности (R_1) в группе с периндоприлом отмечалась тенденция к его снижению в группе с лозартаном, что свидетельствует о снижении периферического сопротивления и положительном влиянии проводимого лечения на сосуды более мелкого калибра. Изменения сосудистого тонуса касались не только аорты, что подтверждает индекс отражения, но и артерий мышечного типа, которые оказались серьезно вовлечены в процесс формирования СНсФВ. Как известно, при прогрессировании оксидативных повреждений происходит трансформация секреторного фенотипа миоцитов в миофибробласты, благодаря чему увеличивается синтез коллагена I типа, который отвечает за процессы фиброгенеза, повышая тем самым жесткость миокарда и сосудистой стенки.

В обеих группах зафиксировано нарастание показателя, характеризующего податливость плечевой артерии (Парт): достоверное повышение в группе периндоприла ($p=0,0018$) и тенденция к его повышению в группе лозартана ($p>0,05$).

Анализ полученных данных по результатам проведенных осциллометрии, объемной сфигмографии и фотоплетизмографии доказал эффективность тройной комбинированной терапии на ригидность стенок сосудов мышечного, мышечно-эластического и эластического типов, которая более выражена в группе больных, где базовым препаратом является периндоприл.

Влияние комбинированной терапии на морфофункциональное состояние левых отделов сердца

Проведенное ЭХО-КГ исследование на этапе скринингового обследования больных подтвердило развитие структурно-функциональных изменений миокарда, характерных для СНсФВ, у исследуемой выборки пациентов. Для оценки влияния проводимой комбинированной терапии на ригидность миокарда проводилось повторное ЭХО-КГ через 16 недель после первичного обследования.

Так, в первой группе больных исходно ИОЛП был повышен и составлял $36,1[31,4; 38,0]$ мл/м², что подтверждает застой по малому кругу кровообращения, характерный при нарушении процесса расслабления в фазу диастолы. В конце исследования, через 16 недель, отмечалось снижение данного показателя до $30,5 [26,4; 31,8]$ мл/м² ($p<0,0001$). Во второй группе больных также отмечалась положительная динамика на фоне получаемой терапии при измерении параметров ЛП. Так, ИОЛП достоверно снизился за время наблюдения с $35,3 [32,4; 38,3]$ мл/м² до $32 [9,4; 35,2]$ мл/м² ($p<0,001$). При этом наблюдалось достоверное уменьшение размера ЛП в фазу диастолы: в первой группе с $4,2 [4,0; 4,4]$ см до $3,9 [3,7; 4,2]$ см ($p<0,0001$), во второй – с $4,3 [3,9; 4,5]$ см до $4,0 [3,8; 4,1]$ см ($p<0,001$).

В то же время показатели сократительной функции (ФВ), жесткости миокарда (e' , E/e'), гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) на фоне

проведенного лечения оставались неизменными, что, вероятно, обусловлено небольшим сроком наблюдения больных.

Динамика оксидативного стресса при комбинированном лечении с оценкой концентрации 8-изопростана в плазме крови

На сегодняшний день оксидативный стресс является одним из ведущих факторов, повреждающих сосудистую стенку, нарушая синтез оксида азота (NO), увеличивающий число свободных радикалов, которые влияют на синтез соединительнотканного матрикса, на структуру гладкомышечных сосудов, приводя даже к апоптозу. С учетом выше изложенного, представляло интерес оценить влияние представленной терапии на оксидативный стресс.

При оценке его динамики за время наблюдения отмечалось достоверное снижение концентрации маркера оксидативного стресса – 8-изопростана в плазме крови. Так, в группе с периндоприлом исходно этот показатель составлял 64,47 [39,4; 70,9] пг/мл и через 16 недель достоверно снизился до 20,65 [10,99; 32,5] пг/мл ($p=0,0059$). В то же время, в группе с лозартаном его уровень снизился с 52,65 [27,6; 68,4] пг/мл до 22,01 [6,51; 32,47] пг/мл ($p=0,01$), что свидетельствует об уменьшении окислительного стресса (Рисунок 3).

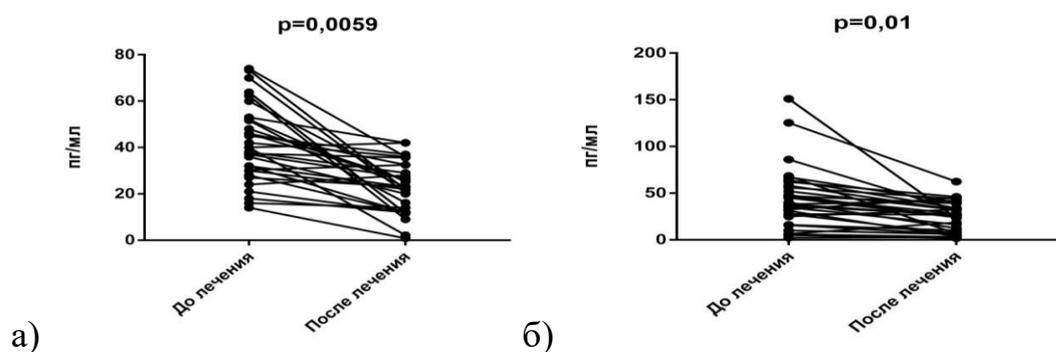


Рисунок 3. Влияние проводимой тройной комбинированной терапии на уровень 8-изопростана в плазме крови в первой (а) и во второй (б) группах.

Следующим этапом настоящего исследования проводился поиск взаимосвязи 8-изопростана с изучаемыми параметрами.

Так, в обеих группах выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь концентрации 8-изопростана в плазме крови со сниженной ЭЗВД, которая показывает степень эндотелиальной дисфункции. Также при проведении анализа отмечена достоверная положительная связь

уровня 8-изопростана с индексом отражения пульсовой волны (R_1), который характеризует тонус периферических артерий мышечного типа. В то же время получена статистически значимая положительная корреляционная зависимость концентрации 8-изопростана с повышенным ИОЛП, который характеризует перегрузку малого круга кровообращения. При этом отмечена слабая положительная корреляционная связь между ЭЗВД и САVI. Анализируя связь между NT-proBNP и концентрацией 8-изопростана в крови, мы не выявили статистически значимой ассоциации между данными показателями в обеих группах. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Взаимосвязь маркера оксидативного стресса с показателями ригидности миокарда и сосудов по данным корреляционного анализа

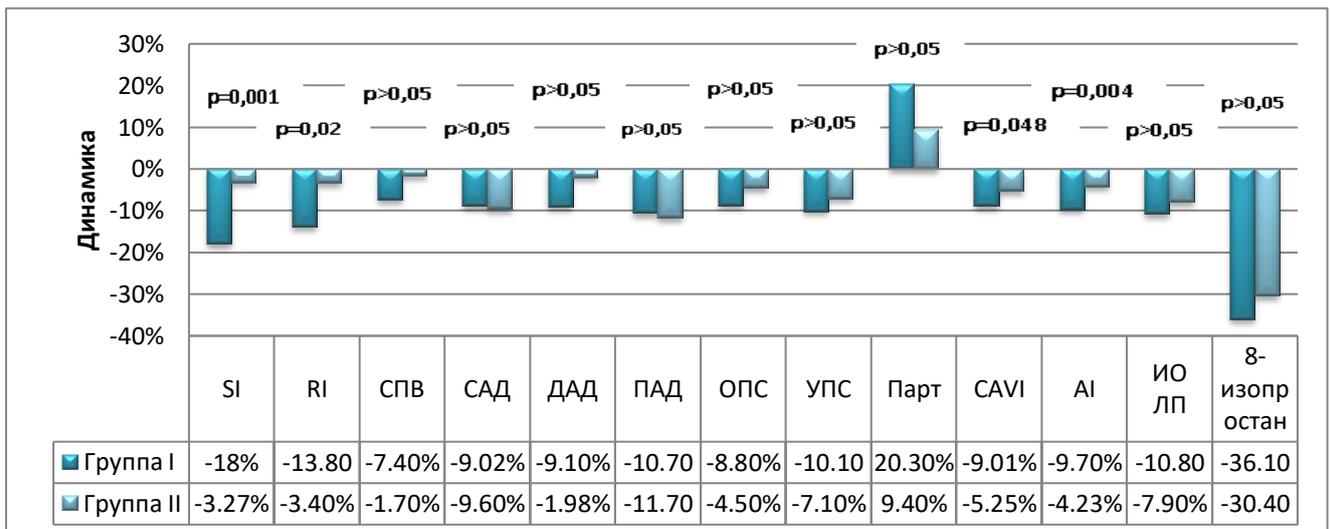
Показатели ригидности миокарда и сосудов	8-изопростан, пг/мл I группа больных (периндоприл+индапамид+ амлодипин)		8-изопростан, пг/мл II группа больных (лозартан+индапамид+ амлодипин)	
	R	P	R	P
ЭЗВД, %	-0,56	0,018	-0,75	0,0017
Индекс объема ЛП	0,62	0,02	0,42	0,04
САVI	0,24	0,03	0,33	0,043
R_1	0,83	0,0008	0,71	0,001
NT-proBNP	0,38	0,11	0,31	0,98
Примечание: проведен корреляционный анализ с помощью непараметрического теста Спирмена.				

Длительное существование оксидативного стресса меняет метаболизм гладкомышечных клеток сосудистой стенки и приводит к усилению жесткости и вероятной трансформации миоцитов в миофибробласты, что увеличивает отложение компонентов соединительной ткани в сосудистую стенку. Результаты проведенного анализа подтверждают важную роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции, при усугублении которого нарастает сосудистая жесткость, что ведет к снижению ригидности миокарда с замедлением фазы диастолы, что способствует повышению давления в малом круге кровообращения и, как следствие, расширению полости ЛП.

Сравнительный анализ полученных данных

При проведении сравнительного анализа между исходными показателями двух групп не выявлено достоверной разницы по возрасту, полу, клиническому статусу (MLHFQ, ТШХ), гемодинамическим показателям (САД, ДАД, ПАД, СПВ), параметрам сосудистой жесткости (УПС, податливость артерии, САVI, A_1 , S_1 , R_1), эндотелиальной функции (ЭЗВД, Ved, PI, RI) и оксидативного стресса. В то же время, ОПС исходно был достоверно выше в первой группе по сравнению со второй, в связи с чем, сравнение данного показателя в динамике между двумя группами не информативно.

Сравнительный анализ результатов настоящего исследования доказал, что использование тройной комбинированной терапии для контроля АГ при лечении СНсФВ приводит к улучшению состояния эндотелиальной функции, снижению показателей сосудистой жесткости, оксидативного стресса, а также улучшению клинического статуса больных (Рисунок 4).



Примечание: динамика показателей представлена в процентах (Δ , %) прироста (+) и снижения (-) на фоне проводимого лечения, p – достоверность различий при сравнении показателей I и II групп.

Рисунок 4. Сравнительная характеристика эффективности двух схем лечения

После проведенного статистического анализа было выявлено достоверное преимущество в эффективности проводимого лечения в первой группе по сравнению со второй по данным фотоплетизмографии: снижение индекса жесткости (S_1) ($p=0,001374$) и индекса отражения пульсовой волны (R_1) ($p=0,024075$). Данные проведенной объемной сфигмографии также показали за

время наблюдения статистически значимое преимущество периндоприла по сравнению с лозартаном: снижение САVI ($p=0,04779$) и индекса аугментации (A_1) ($p=0,0044$). При сравнении данных, полученных при проведении объемной осциллометрии (САД, ДАД, ПАД, УПС, СПВ), ЭХО-КГ, УЗДГ плечевой артерии (ЭЗВД), лабораторной диагностики (8-изопростан), ТШХ и оценке клинического статуса с использованием опросника MLHFQ достоверных отличий в динамике между двумя группами не выявлено.

Используемая комбинация препаратов способствует улучшению функциональных параметров сосудов микроциркуляторного русла с восстановлением эластического компонента и снижению жесткости сосудов различного типа. При сравнении влияния двух схем лечения на показатели сосудистой жесткости отмечалось преимущество в группе периндоприла над лозартаном, что, возможно, связано с высокой тканевой афинностью используемого в исследовании иАПФ и активным накоплением его в эндотелиальных клетках.

Заключение

Выявление СНсФВ на ранней стадии и своевременное лечение имеет ключевое значение в ведении больных, благодаря чему можно предотвратить развитие осложнений. Поскольку АГ, наряду с возрастом, является основным фактором риска СНсФВ, контроль цифр АД имеет первостепенное значение в лечении больных с данным синдромом и использование препаратов, обладающих не только гипотензивным, но и тканевым эффектом, позволяет улучшить состояние сосудистой стенки, замедляя развитие микроциркуляторных расстройств.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что трехкомпонентная терапия при лечении СНсФВ на фоне АГ является наиболее оптимальной для данной категории больных, поскольку способствует замедлению процессов развития данного синдрома, снижая выраженность оксидативного стресса, который играет ключевую роль в патофизиологии СНсФВ, что сопровождается улучшением эндотелиальной функции и улучшением клинического статуса больных.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне артериальной гипертонии при лечении комбинацией препаратов, включающей блокатор РААС, диуретик и антагонист кальция, улучшается качество жизни и повышается переносимость ими физических нагрузок.

2. При сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка использование тройной комбинированной терапии для контроля артериального давления, включающей блокатор РААС, диуретик и антагонист кальция, сопровождается снижением жесткости сосудов мышечного, мышечно-эластического и эластического типа, а также сосудов микроциркуляторного русла, замедляя тем самым прогрессирование заболевания.

3. На фоне проводимой комбинированной терапии выявлено достоверное улучшение эндотелиальной функции сосудистой стенки с достижением целевых значений эндотелийзависимой вазодилатации.

4. Тройная комбинированная терапия приводит к достоверному уменьшению интенсивности оксидативного стресса при оценке уровня 8-изопростана в плазме крови у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

5. При комбинированном лечении больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертонии, включающем блокаторы РААС, наиболее эффективное влияние на жесткость стенки артерий достоверно оказывают ингибиторы АПФ (периндоприл) по сравнению с БРА (лозартан).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса для контроля артериального давления необходимо назначить тройную комбинацию препаратов, включающую диуретик, антагонист кальция и блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы с целью улучшения качества жизни и прогностических маркеров жесткости сосудистой стенки и оксидативного стресса.

2. При назначении терапии больным с клиническими проявлениями сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса необходимо отдавать предпочтение ингибитору АПФ с наиболее выраженной тканевой аффинностью (периндоприлу) и положительным влиянием на жесткость сосудистой стенки по сравнению с БРА (лозартаном).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Ахильгова З.М.** Влияние комбинированной терапии на сосудистую реактивность больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. / Ахильгова З.М., Куркина М.В., Автандилов А.Г. // XIII Национальный конгресс терапевтов. Материалы конгресса, г. Москва – 2018. – С. 160.
2. Куркина М.В. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. / Куркина М.В., Автандилов А.Г., **Ахильгова З.М.**, Джиева З.Р. // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2018. – Т. 25. – №4. – С. 8–16.
3. **Ахильгова З.М.** Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джиева З.Р., Пухаева А.А., Автандилов А.Г. // **Cardiоsomатика.** – 2018. – Т. 9. – №4. – С. 32-37.
4. AG Avtandilov. Morphological and functional changes in cardiovascular system in heart failure with preserved ejection fraction. / AG Avtandilov, MV Kurkina, **ZM Akhilgova**, TU Polyakova. // ESC Congress. European Heart Journal – 2018. – Vol. 39 – P3729.
5. **ZM Akhilgova.** Microcirculation changes in combination therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / ZM Akhilgova, MV Kurkina, ZR Dzhioeva, AG Avtandilov. // ESC Congress. European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21. – P1660.
6. **Ахильгова З.М.** Изменение сосудистой жесткости у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при комплексном лечении. / Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Автандилов А.Г. // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса, г. Екатеринбург – 2019. – С. 661.
7. **Ахильгова З.М.** Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. / Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Габитова Н.Х., Котаева

- Е.А., Автандилов А.Г // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2020. – Т. 16. – №3. – С. 377-382.
8. **ZM Akhilgova.** The effect of combination therapy on endothelial function and vascular stiffness in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / ZM Akhilgova, EA Pavlovskaya, AG Avtandilov. // Heart Failure Association Discoveries 2020. European Journal of Heart Failure. – 2020 – Vol. 22. – (Suppl. S1). – P1337.
9. Чимагомедова А.Ш. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции. / Чимагомедова А.Ш., Джиоева З.Р., **Ахильгова З.М.**, Куркина М.В., Автандилов А.Г. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. – Т. 120. – № 10-2. – С. 54-60.
10. **Ахильгова З.М.** Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии. / Ахильгова З.М., Ройтман А.П., Ракова Н.Г., Бугров А.В., Павловская Е.А., Застрожин М.С., Автандилов А.Г. // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – Т. 26. – №5. – С. 130-137.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
 КЛСИ (САVI) – кардио–лодыжечный сосудистый индекс
 ОПС – общее периферическое сопротивление
 Парт - податливость плечевой артерии
 РААС – ренин–ангиотензин–альдостероновая система
 СД - 2 – сахарный диабет 2 типа
 СПВ – скорость распространения пульсовой волны
 ТШХ – тест 6 – минутной ходьбы
 УПС – удельное периферическое сопротивление
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
 А_г– индекс аугментации
 E / e ' - соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК)
 MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (опросник)
 NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид
 PI – индекс пульсации; SI – индекс жесткости
 RI – индекс отражения; Ri – индекс резистентности