

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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**

Диссертационная работа на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Арабидзе Григорий Гурамович

Москва, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: определение, классификация.....	15
1.2 Эпидемиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	16
1.3 Факторы риска и их роль в патогенезе сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса .....	17
1.4 Факторы и механизмы формирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	19
1.4.1. Развитие эндотелиальной дисфункции .....	21
1.4.2. Роль микрососудистого воспаления в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса .....	24
1.4.3. Артериальная жесткость и вклад ремоделирования сосудистой стенки и миокарда в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	25
1.5. Клинические проявления и диагностический подход при сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса .....	27
1.6. Современные подходы к лечению сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования. Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	44
2.2. Общеклинические методы исследования.....	51
2.3. Оценка качества жизни пациентов.....	51
2.4. Оценка толерантности к физическим нагрузкам.....	52
2.5. Эхокардиографическое исследование.....	53
2.6. Метод объемной компрессионной осциллометрии.....	54
2.7. Метод объемной сфигмографии.....	55

2.8. Метод фотоплетизмографии.....	56
2.9. Ультразвуковое дуплексное сканирование плечевых артерий.....	58
2.10. Определение концентрации 8-изопростана в плазме крови.....	60
2.11. Методы статистического анализа полученных данных.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1. Клиническая характеристика, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам больных, включенных в исследование.....	62
3.2. Оценка параметров эхокардиографического исследования....	64
3.3. Влияние проводимой тройной комбинированной терапии на качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам .....	67
3.4. Оценка функционального состояния эндотелия и его изменений на фоне комбинированной терапии.....	69
3.5. Особенности изменений микроциркуляторного русла на фоне проводимой терапии.....	72
3.6. Влияние проводимой терапии на жесткость сосудов различного типа.....	74
3.7. Влияние комбинированной терапии на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца .....	78
3.8. Динамика оксидативного стресса при комбинированном лечении с оценкой концентрации 8-изопростана в плазме крови.....	80
3.9. Сравнительный анализ полученных данных.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) занимает более половины от общего числа больных с СН и продолжает прогрессивно расти, достигая масштабов эпидемии [33, 70, 74, 130, 140, 145, 167]. СНсФВ представляет собой сложный клинический синдром с фенотипической гетерогенностью и многогранной патофизиологией [33, 70, 125, 145].

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. и соавт., 2015). 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 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 [46, 132].

Учитывая повышенную активацию нейрогуморальных систем с возрастом, наиболее логичным при лечении данного синдрома является блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [36, 42, 45, 51, 69, 98, 121, 127, 163]. С одной стороны, ингибиторы АПФ (иАПФ), которые путем ингибирования

ключевого фермента уменьшают синтез ангиотензина II, подавляя при этом распад брадикинина [89, 91, 97]. С другой стороны, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) блокируют связывание ангиотензина II со специфическим рецептором 1 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 [89, 91, 97].

В комбинированном лечении сердечной недостаточности особое место занимают диуретики, которые помимо того, что уменьшают объем циркулирующей крови (ОЦК), снижая нагрузку на миокард, также расслабляют сосудистую стенку, снижая периферическое сопротивление сосудов [26, 35, 37, 66, 72, 103, 104].

Известно, что за счет блокады кальциевых каналов снижается приток ионов  $Ca^{2+}$  в клетку, что вызывает вазодилатацию в периферических артериолах и коронарных артериях, увеличивая кровоток. Также антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда обладают антиоксидантными свойствами, за счет чего улучшают микроциркуляцию [120, 121, 156-158].

Таким образом, лечение СНсФВ всегда подразумевает комбинированный подход с использованием нескольких групп препаратов, влияющих не только на клинические проявления СНсФВ, но и на скорость и интенсивность изменений в сосудистой стенке и в миокарде, что приобретает все большую важность и актуальность при ведении пациентов с СНсФВ.

### **Степень разработанности проблемы**

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что изучение жесткости миокарда и сосудистой стенки и их динамики на фоне терапии с использованием различных препаратов, в том числе и блокаторов РААС, проводилось преимущественно у пациентов с артериальной гипертензией и

метаболическими нарушениями в зависимости от возраста и изменений диастолической функции.

С другой стороны, в проведенных ранее крупных исследованиях по лечению СНсФВ оценивали влияние отдельных препаратов на конечные точки (число повторных госпитализаций и смертность) и не показали явного положительного эффекта по сравнению с группой плацебо. Важно отметить, что в данные исследования были включены больные с ФВ ЛЖ > 40-45%, которые ближе по клиническому профилю к СН с низкой ФВ [32, 42, 53, 57, 58, 77, 94, 108, 113, 129, 171].

В отличие от ранее опубликованных исследований, в представленной работе проводится оценка динамики параметров эластичности и податливости стенки артериальных сосудов, а также степени выраженности оксидативного стресса у пациентов с клиническими проявлениями СНсФВ при лечении комбинацией препаратов, обладающих не только гипотензивным, но и тканевым эффектом.

Таким образом, участие в развитии данного синдрома двух основных факторов риска (АГ и возраст) и сопутствующих состояний способствует усугублению течения данного синдрома, что объясняет многокомпонентную природу СНсФВ и отсутствие положительного эффекта при монотерапии в проведенных ранее крупных клинических исследованиях. 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.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

позволяют с высокой долей уверенности предположить, что для замедления развития и прогрессирования синдрома с многогранным патогенезом необходимо использование многокомпонентной терапии, включающей препараты, обладающие не только гипотензивным, но и тканевым эффектом.

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.

**Объектом исследования** являются пациенты с верифицированной СНсФВ, находящиеся на обследовании и лечении в кардиологических отделениях ГБУЗ «Городской клинической больницы им. В.В.Вересаева ДЗМ».

**Критерии включения:** пациенты старше 50 лет с клиническими симптомами и признаками СН и ФВ > 50%, с синусовым ритмом и сочетанием одного или более сопутствующих заболеваний, в том числе ожирение, АГ, ХОБЛ, СД-2, 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, системными заболеваниями сосудов, ХБП С4-С5 стадии,

пациенты младше 50 лет, либо со сниженной ФВ (менее 50%), а также пациенты, получавшие ранее периндоприл и лозартан. Пациенты с онкологическими и психическими заболеваниями в исследование также не включались.

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

**Методы исследования:** использование клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, проведение статистического анализа полученных данных.

### **Этапы настоящего исследования**

Исследование проводилось на кафедре терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в кардиологических отделениях ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ».

Первый этап исследования заключался в скрининговом обследовании больных: проводился тщательный анализ медицинских карт в кардиологических и кардиореанимационном отделениях для набора пациентов в исследование. Для подтверждения диагноза СНсФВ, согласно клиническим рекомендациям [130, 167], проводили общеклиническое и биохимическое, эхокардиографическое исследования, оценку качества жизни при помощи опросника MLHFQ (Миннесотский опросник по оценке качества жизни больных с сердечной недостаточностью) и переносимости физических нагрузок при помощи теста с 6-минутной ходьбой.

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 рандомизация больных методом случайной выборки на две группы, после чего была назначена тройная комбинированная терапия, включающая блокаторы РААС.

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

### **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.

### **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, а также применены адекватные методы статистического анализа. На основе полученных данных составлены выводы и даны практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20 – Кардиология и областям исследований: п. №13 «Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы» и п. № 14 «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний». Диссертационная работа, представленная Ахильговой З.М., является прикладным исследованием оценки влияния комбинированной терапии на основные механизмы патогенеза СНсФВ. Доказано улучшение эндотелиальной функции и параметров сосудистой жесткости на фоне снижения оксидативного стресса на фоне проводимой терапии.

### **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 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 «Российская медицинская академия последипломного образования», заседание от 12.12.2017 года, протокол №14.

Утверждение темы диссертации состоялось на Совете терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» от 08.02.2018 года, протокол №2.

### **Публикации и участие в научных конференциях**

По материалам и полученным результатам кандидатской работы опубликовано 10 работ, из них 5 в ведущих изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Материалы научно-исследовательской работы представлены и доложены:

1. на XIII Национальном конгрессе терапевтов (21-23 ноября 2018г, Москва);
2. на Европейском конгрессе кардиологов (25-28 мая 2019г, Мюнхен, Германия);
3. на VI Всемирном конгрессе Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (25-28 мая 2019г, Афины, Греция);
4. на Российском национальном конгрессе кардиологов (24-26 сентября 2019г, Екатеринбург);
5. на конгрессе Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (июнь 2020г, онлайн).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ, а также в лечебно-диагностическую работу кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ».

### **Личный вклад соискателя**

Автором проведено изучение, анализ зарубежной и отечественной литературы по изучаемой теме. Набор пациентов, а также проведение общеклинических и инструментальных методов, в том числе эхокардиографическое исследование, ультразвуковое дуплексное сканирование плечевых артерий с оценкой эндотелиальной функции, оценка показателей центральной и периферической гемодинамики с использованием методов фотоплетизмографии, объемной компрессионной осциллометрии, объемной сфигмографии, а также проведение опроса больных с оценкой их клинического статуса и теста с шестиминутной ходьбой для оценки толерантности к физическим нагрузкам проводились лично автором исследования. Также соискателем был проведен забор и подготовка образцов плазмы крови для определения уровня 8-изопростана. Проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, интерпретация данных и подготовка научных публикаций, сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения. Диссертация включает также выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования и список литературы, в который включены 175 источника (23 отечественных, 152 зарубежных), содержит 15 рисунков, 15 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: определение, классификация

Хроническая сердечная недостаточность (СН) (ХСН) – это клинический синдром, возникающий в результате структурного или функционального нарушения сокращения или наполнения камер сердца, характеризующийся симптомами одышки и быстрой утомляемости и признаками задержки жидкости, которые возникают в результате нарушения способности сердца поддерживать сердечный выброс, соответствующий метаболическим потребностям организма [74, 130].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и руководства Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации различают 3 вида ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): СН с сохраненной ФВ (>50%), СН с промежуточной ФВ (40-49%) и СН со сниженной ФВ (<40%) [130, 167].

СНсФВ является основной причиной заболеваемости и смертности и в настоящее время составляет более 50% случаев СН. В связи с трудностями диагностики, долгое время понимание эпидемиологии было затруднено, однако, несколько крупных исследований, таких как Framingham Heart Study и Rochester Epidemiology Project, предоставили свои данные относительно распространенности данного синдрома [125, 145]. Согласно этим данным, группой риска для СНсФВ являются люди пожилого возраста, преимущественно, женщины. Имеется высокая распространенность среди людей с сопутствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертонией (АГ), ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД-2), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), анемией, хронической болезнью почек (ХБП) и ночным апноэ [70]. По

результатам этих исследований было также заявлено о низкой выживаемости таких больных, особенно после госпитализации с диагностированной СНсФВ, в связи с чем, этот синдром был признан новой эпидемией.

## **1.2. Эпидемиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

На сегодняшний день проблему СН принято считать глобальной для здравоохранения с учетом, что распространенность ее прогрессивно растет. СН является одной из наиболее распространенных причин госпитализации среди лиц старше 65 лет [74, 130]. Известно, что ею страдает 1% людей в возрасте 40 лет и ее распространенность непрерывно растет до 10% среди лиц старше 75 лет.

Число больных с СН составляет около 60 миллионов по всему миру, из которых 50% больных – пациенты с СНсФВ [140]. Несмотря на то, что распространенность СН со сниженной фракцией выброса остается относительно стабильной, из-за старения населения, увеличения продолжительности жизни и присоединения коморбидных состояний и факторов риска, СНсФВ продолжает неуклонно расти [154].

Пациенты с СН вне зависимости от ФВ имеют высокий риск смертности и повторных госпитализаций [144], что было доказано в исследованиях J-CARE и OPTIMIZE-HF. При этом уровень смертности больных СНсФВ растет на 10% каждый год и примерно на 50% - через 5 лет после установления диагноза [139].

### 1.3. Факторы риска и их роль в патогенезе сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса

Данный синдром известен своей фенотипической гетерогенностью. Наибольшее влияние на развитие СНсФВ оказывают возраст и АГ, а также ряд сопутствующих заболеваний, в том числе ожирение, СД-2, ХБП, ХОБЛ, анемия, саркопения. Связь указанных заболеваний с развитием СНсФВ представлена на рисунке 1 [125].



Рисунок 1. Фенотипический профиль СНсФВ [2].

Согласно данным исследования PREVEND, которые позже подтверждались рядом других крупных исследований, тенденция к увеличению распространенности СНсФВ с возрастом связана с увеличением распространенности у пожилых АГ, СД-2 и фибрилляции предсердий (ФП), чего не наблюдалось при СНнФВ [33, 70, 125, 168]. Следовательно, у данной категории больных также чаще встречается ряд других сопутствующих

заболеваний, которые включены в факторы риска для развития СНсФВ, оказывающие большее негативное влияние на функциональное состояние этих больных [61].

Известно, что ожирение центрального типа является одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у больных СНсФВ. Это связано с ускоренным ремоделированием сердца, которое приводит к нарушению его диастолической функции. Следовательно, высокая распространенность ожирения среди населения в целом способствует росту числа больных СНсФВ. В исследовании Framingham Heart Study было показано, что высокий индекс массы тела (ИМТ) является предиктором развития СНсФВ и не влияет на распространенность СНсФВ [84, 123].

Высокая распространенность ожирения среди населения также привела к росту числа людей с метаболическим синдромом, в частности с СД-2, который также признан одним из основных факторов риска сердечных заболеваний [135]. Согласно данным небольших исследований, диастолическая дисфункция (ДД) значительно чаще развивается у больных СД-2 по сравнению с группой людей без метаболического синдрома (35% против 9%) [52].

По результатам нескольких исследований была выявлена тесная корреляция между ДД и ИМТ [31, 165], как и в исследовании ALLHAT, в котором у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) предиктором развития СНсФВ был высокий ИМТ [49].

Известно, что СД-2 приводит к повышению жесткости миокарда, вызывая субклиническое ремоделирование ЛЖ, особенно у женщин. Данные исследования Framingham Heart Study показали, что у больных СНсФВ, страдающих СД-2, по возрасту раньше развивается гипертрофия ЛЖ и ДД, что связано с усугублением патофизиологических механизмов, приводящих к развитию СН, в частности, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, митохондриальной дисфункции, инсулинорезистентности и вегетативной невропатии [41, 56].

Патофизиологическая связь между СН и почечной дисфункцией до конца не изучена. Однако, известно, что снижение функции почек может привести к перегрузке объемом, влияя на гомеостаз воды и натрия [96].

При этом почечная дисфункция у пациентов с СН связана с уменьшением почечной перфузии и низким сердечным выбросом. Несколько исследований показали, что почечная недостаточность связана не с систолической функцией сердца, а с центральным венозным давлением, которое свидетельствует о повышенном давлении в правом предсердии, что объясняется несколькими механизмами, включая медиаторы нервной, гормональной и воспалительной систем и снижение почечного кровотока вследствие уменьшения градиента трансгломерулярного давления [137]. При СН повышенная артериолярная вазоконстрикция приводит к прогрессивному смещению крови от периферического кровообращения к внутрипочечной венозной системе, что в конечном итоге приводит к нарушению их функции [140]. Следовательно, прогрессирующая перегрузка объемом и отклонения надпочечниковой микроциркуляции способствуют повышению внутрибрюшного давления и могут ухудшать течение СНсФВ [123].

#### **1.4. Факторы и механизмы формирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

При изучении СНсФВ на протяжении нескольких лет основным механизмом развития данного синдрома считалась ДД, которая характеризуется замедлением расслабления миокарда ЛЖ в фазу диастолы, в связи с повышенной жесткостью миокарда и стенки сосудов.

Однако было доказано, что ДД является независимым признаком при естественном старении, и не может учитываться как специфический критерий СНсФВ [44, 120, 160]. В связи с апоптозом кардиомиоцитов и появлением полей фиброза гипертрофированного миокарда снижается количество миоцитов, нарушая интрамуральный кровоток, что приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением [85].

На сегодняшний день известно, что патофизиология СНсФВ гетерогенна, и, несмотря на то, что ее изучение заняло последнее десятилетие, до сих пор не известны все механизмы, приводящие к развитию данного синдрома. Гипотетическая схема развития СНсФВ представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. Гипотетическая схема развития СНсФВ [105]

### 1.4.1. Развитие эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является самой ранней стадией и важным прогностическим фактором в развитии ССО.

Эндотелий долгое время считался простым защитным монослоем клеток между кровью и стенкой сосуда, однако, на сегодняшний день известно, что эндотелиальные клетки регулируют функцию сосудов и гомеостаз, контролируя проницаемость стенки сосудов и их тонус за счет выделения вазоактивных веществ [7, 19, 75, 126]. Эндотелиальные клетки реагируют как на механические раздражители, так и на гормональные сигналы из кровообращения, тем самым, меняя способность эндотелия функционировать в качестве физического барьера и высвобождения вазоактивных веществ.

Главной молекулой, синтезируемой эндотелием, является оксид азота (NO), который образуется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) из L-аргинина. NO ингибирует выделение молекул адгезии лейкоцитов, уменьшая сосудистое воспаление, ингибирует агрегацию тромбоцитов и стимулирует вазодилатацию гладких мышц сосудов в ответ на стимуляцию эндогенными факторами, такими как брадикинин, ацетилхолин и катехоламины [75]. Эндотелий также оказывает антипролиферативное и противовоспалительное действие и регулирует фибринолиз [100].

Вследствие нарушения эндотелиального гомеостаза на фоне факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, ГБ, СД-2, ожирение, дислипидемия и курение) происходят фенотипические изменения (вазоконстрикторные, провоспалительные и протромботические), которые приводят к усугублению оксидативного стресса, что, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию СН [100, 112].

Процесс системного воспаления приводит к повышенному выделению молекул адгезии, в том числе E-селектина, молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) и молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), тем самым, активируя

никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы 2 (NOX2 = NADPH). Последующее расщепление эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повышение уровня перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и снижение биодоступности оксида азота (NO) приводит к оксидативному стрессу [10, 95].

В результате снижения биодоступности NO уменьшается активность протеинкиназы G (PKG) и синтез растворимой гуанилатциклазы (sGC), что приводит к уменьшению фосфорилирования титина и повышению жесткости кардиомиоцитов. Вместе с тем, NO меняет активность ионов кальция, регулируя, тем самым, связь возбуждения и сокращения. Снижение активности цГМФ и PKG приводит к накоплению кальция в кардиомиоцитах и, следовательно, к замедлению релаксации миокарда в фазу диастолы.

Оксидативный стресс – это дисбаланс между повышенным образованием свободных радикалов и антиоксидантным защитным механизмом. В физиологических условиях свободные радикалы образуются в небольшом количестве митохондриями, NADPH-оксидазами, ксантиноксидазой и разобщенной синтетазой оксида азота (NOS) и контролируются антиоксидантной системой (окислительно-восстановительный баланс), однако при их избытке происходит перекисное окисление белков и липидов, повреждение ДНК, что, в конечном итоге, приводит к апоптозу [4, 144].

С другой стороны, повышенное выделение молекул адгезии и их накопление на поверхности эндотелиальных клеток с последующим взаимодействием с ними, усиливает способность к адгезии, притягивая лейкоциты к участкам воспаления или травмы. Однако, Franck и соавт. при микроскопическом исследовании на участках поврежденного эндотелия внутри интимы обнаружили скопления эритроцитов, железа, ферритина и гликофорина А. Эти данные свидетельствуют о том, что при нарушении целостности эндотелия его клетки отслаиваются, образуя участки («бреши»), через которые эритроциты попадают в интиму, после чего выделяют фрагменты гема, которые высвобождают железо. Прогрессирование данного процесса может привести к поверхностной эрозии и местному тромбозу [99].

Свободные радикалы меняют активность саркоплазматического ретикулула  $\text{Ca}^{2+}$ , аденозинтрифосфатазы и снижают чувствительность ионов кальция к миофиламенту, тем самым нарушая сократительную функцию кардиомиоцитов. Образование активных форм кислорода в условиях системного воспаления приводит к накоплению супероксида, который также способствует повреждению кардиомиоцитов. На фоне описанных процессов повышается активность NADPH-оксидазы, в первую очередь, за счет механического растяжения, ангиотензина II, эндотелина-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF), что приводит к еще большему образованию и накоплению свободных радикалов. По результатам экспериментальных работ известно, что избыток активных форм кислорода приводит к дилатации ЛП, нарушению сократительной функции и ремоделированию ЛЖ с последующим развитием СН.

Нарастающий оксидативный стресс при СН истощает эндогенный антиоксидантный защитный механизм, основными компонентами которого являются супероксиддисмутаза (SOD), каталаза, глутатионпероксидаза (GPx), никотинамидадениндинуклеотид ( $\text{NAD}^+$ ) и глутатион (GSH). Их снижение подтверждают результаты ряда работ [99].

Для регуляции эндотелиального гомеостаза важную роль играют две системы: ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая.

Помимо повышения артериального давления, ангиотензин II оказывает ряд неблагоприятных эффектов, приводящих к ЭД, в том числе снижение образования eNOS-NO, способствующее расщеплению eNOS посредством моноцит-зависимого S- глутатионилирования [85].

Ангиотензин II также создает условия, благоприятные для атерогенеза, путем активации эндотелиальных рецепторов окисленного липопротеина низкой плотности, что утяжеляет окислительный стресс и способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и отложению коллагена, что приводит к утолщению сосудистой стенки и сужению просвета сосудов. Окислительный стресс также повреждает эндотелий, приводя к апоптозу эндотелиальных клеток. Он способствует увеличению рецепторов сосудистых эндотелиальных

факторов роста и матричных металлопротеиназ, что может объяснять повышенную проницаемость эндотелия и ремоделирование сосудов [24].

#### **1.4.2. Роль микрососудистого воспаления в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

В 2013 году W. J. Paulus и соавт. предложили новую парадигму патофизиологии СНсФВ, согласно которой сопутствующие метаболические заболевания (СД-2 и ожирение) вызывают системное воспаление, приводящее к микрососудистой эндотелиальной дисфункции, при которой повышается проницаемость стенки мелких сосудов, что способствует интенсивной инфильтрации миокарда моноцитами, активируя миофибробласты с синтезом коллагена I типа [160]. Так, в работе P. Collier и соавт. было показано, что у пациентов с СНсФВ значительно повышены маркеры воспаления (IL6, MCP1 и IL8) и фиброза (P1NP, C1P), а также матричные металлопротеиназы (MMP2, MMP9). При этом была выявлена достоверная корреляция между уровнем MMP9 и TIMP1 в сыворотке крови и конечно-диастолическим давлением левого желудочка (КДД ЛЖ), в отличие от мозгового натрийуретического пептида (BNP) [44].

Также в работе C. Franssen и соавт. было показано, что концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в миокарде у пациентов с СНсФВ была значительно выше, чем у больных с СН со сниженной ФВ, как и уровни E-селектина и ICAM-1, что подтверждает парадигму W. J. Paulus о механизме развития СНсФВ [71].

В работе V. Adams и соавт. было выявлено, что эндотелиальная функция (как эндотелийзависимая, так и независимая) значительно нарушена при СНсФВ на фоне сниженного синтеза eNOS и повышенной активации MMPs (MMP 2 и MMP 9) [23].

Воспалительное состояние, развивающееся при таких условиях, способствует не только эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором происходит трансформация эндотелиальных клеток в фибробласты со снижением биодоступности NO. Вместе с тем, меняется фенотип гладкомышечных клеток сосудистой стенки из сократительного в секретирующий, в результате чего выработка целого ряда коллагеназ приводит к синтезу и накоплению нерастворимого коллагена, что еще больше увеличивает жесткость сосудов [131].

#### **1.4.3. Артериальная жесткость и вклад ремоделирования сосудистой стенки и миокарда в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Известно, что при прогрессировании оксидативных повреждений меняется секретирующий фенотип гладкомышечных клеток, трансформируя их в миофибробласты. Указанные изменения в медиальной оболочке мелких резистивных сосудов происходят благодаря изменениям и в *vasa vasorum*, продуцируя коллаген I типа, который приводит к фиброгенезу, повышая тем самым жесткость миокарда и сосудистой стенки [142]. В то же время миофибробласты высвобождают сигнальные факторы, в том числе трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) и амфирегулин, которые обеспечивают дальнейшую дифференцировку миофибробластов и ремоделирование неклеточного матрикса (ВКМ) [29].

Таким образом, трансформация миоцитов приводит к изменению ВКМ как в наружной и средней оболочках артериальных сосудов мышечного и мышечно-эластического типа, так и в интерстиции миокарда. Эти процессы обусловлены

изменением диффузионных способностей глюкозаминогликанов и протеогликанового гидрогеля, уплотняя его, тем самым, нарушая его диффузионные способности и питание окружающих кардиомиоцитов и миоцитов сосудистой стенки, что приводит к развитию фиброза миокарда, повышению сосудистой жесткости, ведущим к росту скорости пульсовой волны (СПВ) и увеличению пульсового давления [29].

Активация процессов ремоделирования сопровождается расщеплением компонентов ВКМ, при котором ключевую роль играют ММР [13, 16].

ММР – ферменты, активность которых начинает расти при воспалении ткани и ремоделировании [102]. Известно, что при воспалении сосудистой стенки на фоне оксидативного стресса, гипертрофии ЛЖ и расщеплении компонентов ВКМ происходит активация и накопление ММР-2 типа, в то время как другие типы ММР относительно не меняются или, наоборот, уменьшаются. Активация ММР резко меняет фибриллярный коллаген в сосочковых мышцах, повышая напряжение стенки миокарда, однако, сократимость самих кардиомиоцитов остается неизменной. Так, например, в исследовании Spinale и соавт. (2013) было показано, что при перегрузке давления в ЛЖ повышается уровень ММР-2 и он выше, чем ММР-9, а при конечных стадиях СН, наоборот, ММР-9 выше уровня ММР-2 [150].

Артериальная жесткость признана маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающим их прогноз [14, 18].

Согласно опубликованным работам Axel R. Pries, L. Vadimon (2015г) и F. Srea и соавт. (2016г), повышение артериальной жесткости напрямую связано с изменениями микроциркуляторного русла (сосуды диаметром 100-500 микрометров). Эта сеть терминальных сосудов мышечного типа является одной из самых разветвленных по площади, в связи с чем, данное утверждение считается наиболее вероятным [46].

Повышение тонуса на артериолярном уровне сосудистого русла приводит к ремоделированию указанного фрагмента, что создает условия для ретроградного повышения давления во всей сосудистой системе. С одной стороны, это приводит

к развитию или прогрессированию микроциркуляторных расстройств на системном уровне, в виду широкого представительства указанного сегмента сосудистой системы в кровоснабжении любого органа, включая сердце. С другой стороны, ведет к повышению внутрижелудочкового давления и ухудшению субэндокардиального и интрамурального кровотока, что запускает процесс гипертрофии левого желудочка [46, 132].

За счет повышенной жесткости миокарда и замедления процессов его расслабления в диастолу нарастает КДД ЛЖ, что ведет к повышению давления в ЛП и расширению его полости, в результате чего у половины пациентов течение СНсФВ осложняется развитием мерцательной аритмии, которая является независимым предиктором смертности и повторных госпитализаций [101].

При повышении давления наполнения ЛЖ нарастает давление в легочной ткани, что, в свою очередь, увеличивает нагрузку на правый желудочек (ПЖ). При тяжелой стадии СНсФВ, в дополнение к легочной гипертензии, развивается дисфункция ПЖ, что может также быть неблагоприятным прогностическим критерием при СНсФВ [118].

### **1.5. Клинические проявления и диагностический подход при сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса**

Согласно клиническим рекомендациям (ESC 2016г, АНА/ACC 2013г) по диагностике и лечению ХСН, для СНсФВ характерны те же клинические симптомы и признаки, что и для СНнФВ (Таблица 1).

Таблица 1. Симптомы и признаки, характерные для СН

Симптомы	Признаки
<p>Типичные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка</li> <li>• Ортопноэ</li> <li>• Ночные приступы сердечной астмы</li> <li>• Плохая переносимость физической нагрузки</li> <li>• Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки</li> <li>• Отек лодыжек</li> </ul>	<p>Специфичные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Набухание шейных вен</li> <li>• Гепатоюгулярный рефлюкс</li> <li>• Третий тон сердца (ритм галопа)</li> <li>• Смещение верхушечного толчка влево</li> <li>• Систолический шум</li> </ul>
<p>Менее типичные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ночной кашель</li> <li>• Свистящее дыхание</li> <li>• Увеличение веса (&gt;2 кг/нед)</li> <li>• Потеря веса (при выраженной СН)</li> <li>• Чувство переполнения в животе</li> <li>• Потеря аппетита</li> <li>• Спутанность сознания (особенно у пожилых)</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Сердцебиение</li> <li>• Обмороки</li> </ul>	<p>Менее специфичные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периферические отеки (лодыже, крестца, мошонки)</li> <li>• Хрипы в легких (крепитация)</li> <li>• Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот)</li> <li>• Тахикардия</li> <li>• Нерегулярный пульс</li> <li>• Тахипноэ (&gt;16 мин<sup>-1</sup>)</li> <li>• Увеличение печени</li> <li>• Асцит</li> <li>• Кахексия</li> </ul>

С учетом того, что клинические проявления при СНсФВ неспецифичны, особенно при наличии у пациентов ожирения и ХОБЛ [47, 81], в качестве маркера СН необходимо определить концентрацию в плазме крови натрийуретических пептидов (НУП), секретирующихся в кровь при растяжении миокарда.

К семейству НУП относятся мозговой пептидный гормон В-типа (BNP), который поддерживает кардиоренальный гомеостаз, предсердный НУП (ANP) и НУП С-типа (CNP), секретируемый эндотелием сосудов. ANP и BNP относятся к сердечным пептидам и секреция их резко возрастает при увеличении объемов и перегрузке давлением в камерах сердца, при этом BNP синтезируется в виде своего предшественника - прогормона BNP (proBNP). При растяжении миокарда желудочков повышается секреция кардиомиоцитами proBNP, при распаде

которого образуются неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) и активная форма BNP [76, 143].

Однако, сердечные НУП синтезируются и в физиологических условиях, участвуя тем самым в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Путем расширения афферентных и сужения эфферентных почечных артериол НУП усиливают клубочковую фильтрацию. Ингибируя РААС и высвобождение ренина из почки и альдостерона из надпочечников, НУП усиливают натрийурез и диурез [47, 76].

Продукты расщепления proBNP (BNP и NT-proBNP) на сегодняшний день принято считать биомаркерами СН [143], однако, известно, что уровни НУП повышаются при почечной недостаточности и легочной гипертензии [87], у пациентов с острым коронарным синдромом при нормальных размерах камер сердца [124]. Доказано, что концентрация НУП в плазме крови выше у женщин и у людей пожилого возраста [134]. Вероятно, повышение значений BNP и NT-proBNP с возрастом связано со снижением податливости миокарда ЛЖ [25]. Wang и соавт. впервые показали обратно пропорциональную связь между уровнем BNP, NT-proBNP и ИМТ [161], что также было подтверждено в исследовании Das и соавт. [48]. Предполагалось, что уровень BNP в плазме крови снижает высокая скорость клубочковой фильтрации, характерная при ожирении. С другой стороны, адипоциты обладают высокой чувствительностью к рецепторам НУП, которые оказывают липолитический эффект [91]. Тем не менее, учитывая распространенность ожирения, особенно среди пациентов с СНсФВ, необходимо интерпретировать уровни BNP и NT-proBNP с осторожностью [106].

В клинических рекомендациях указаны диагностически значимые значения НУП, свидетельствующие о наличии СН - BNP выше 35 пг/мл и NT-proBNP выше 125 пг/мл [130].

В то же время известно, что у 30% больных СНсФВ уровень НУП сохраняется в пределах нормы [120].

Однако по результатам исследования I-Preserve была показана прогностическая значимость повышения в плазме крови NT-proBNP для оценки

риска ССО, как и в работе Zile и соавт., в которой показали прямую корреляцию между значением NT-proBNP и конечными точками (количество госпитализаций от СН и сердечно-сосудистая смертность), независимо от проводимой терапии [175].

Следовательно, определение концентрации в плазме крови BNP и NT-proBNP имеет ключевое значение в острых и неотложных состояниях для исключения выраженной дисфункции ЛЖ, также для определения динамики состояния на фоне проводимого лечения, однако, в диагностике СНсФВ у пациентов с коморбидной патологией не могут быть определяющим звеном.

В плане диагностического подхода для пациентов с СНсФВ в 2018 году В. Pieske предложил один из возможных консенсусов, согласно которому первым шагом для диагностики является выявление симптомов и признаков (Таблица 1) и коморбидных состояний, являющихся факторами риска для развития СНсФВ.

Однако определяющим этапом для диагностики данного синдрома является выявление критериев при проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ). Среди ключевых функциональных изменений миокарда, отображающих степень развития фиброза сердечной мышцы выделяют пиковую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $e'$ ), рассчитанную при проведении тканевой доплерографии (его значение менее 9 см/с свидетельствует о повышенной жесткости миокарда), и соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к показателю  $e'$  ( $E/e'$ ), отражающее давление в ЛП и, следовательно, КДД в ЛЖ, которое принято считать повышенным при  $E/e' > 13$ .

Также при проведении ЭХО-КГ оценивают структурные изменения миокарда, среди которых выделяют индекс массы миокарда (ИММ) выше 115 у мужчин и выше 95 у женщин, и индекс объема левого предсердия (ИОЛП) более 34 мл/мг, который принято считать предиктором неблагоприятного прогноза с развитием осложнений, в первую очередь, мерцательной аритмии [130, 86].

На основе этих критериев и скринингового определения уровня НУП была предложена шкала HFA-PEFF, в которой все показатели были разделены на

основные (2 балла) и второстепенные (1 балл) критерии, и, согласно которой СНсФВ диагностируется при  $\geq 5$  баллов, в то время как при  $\leq 1$  балла диагноз СНсФВ считается маловероятным.

При наличии менее 5 указанных параметров СНсФВ по результатам ЭХО-КГ и уровня НУП, по предложенной схеме необходимо в качестве третьего этапа диагностики провести стресс ЭХО-КГ и инвазивное исследование гемодинамики (катетеризация сердца с одновременным проведением ЭХО-КГ), при котором определяют давление заклинивания в легочной артерии, которое оценивается как повышенное при его значении  $\geq 15$  мм рт.ст и КДД в ЛЖ, пороговой границей которого является значение показателя  $\geq 16$  мм рт.ст. [30, 128, 130].

## **1.6. Современные подходы к лечению сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса**

### **Немедикаментозные методы лечения**

В последние годы в качестве терапии СНсФВ рекомендована тренировка с физическими нагрузками для улучшения качества жизни больных. Результаты многоцентрового исследования Ex-DHF показали, что на фоне физической активности у пациентов с СНсФВ улучшается пик  $VO_2$  и качество жизни больных, однако, механизм влияния на пик  $VO_2$  до сих пор не ясен.

Вместе с тем, последние данные подтверждают благотворное влияние на риск развития СНсФВ изменения образа жизни, включая снижение веса, соблюдение диеты и кардиореспираторную тренировку. В своей работе Kitzman и соавт. показали, что у пожилых пациентов с ожирением и хронической СНсФВ снижение веса при соблюдении диеты с ограничением калорийности значительно улучшила толерантность к физическим нагрузкам. Также по результатам метаанализа было выявлено, что снижение суточной калорийности способствует

улучшению показателей качества жизни больных СН значительно больше, чем физические упражнения.

С другой стороны, в работе Adams и соавт. 2017г на фоне ФН отмечалось улучшение эндотелиальной функции за счет повышения регуляции и фосфорилирования NO-синтазы, уменьшая число свободных радикалов, поглощающих NO. Однако, в другом одноцентровом исследовании, несмотря на улучшение пика  $VO_2$ , у пациентов с СНсФВ на фоне ФА состояние эндотелиальной функции оставалось неизменным (Kitzman и соавт., 2013). Несмотря на то, что вопрос о механизмах влияния ФА на микрососудистое воспаление и эндотелиальную функцию остается открытым, тренировки с ФН на сегодняшний день являются единственной терапевтической рекомендацией для больных с СНсФВ, так как до сих пор нет клинических рекомендаций по медикаментозной терапии данного синдрома [23].

### **Медикаментозные методы лечения сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса**

Существует широкая доказательная база по лечению СН, включающая фармакологические и нефармакологические методы, которые уже доказали свою эффективность и положительное влияние на конечные точки (количество повторных госпитализаций и выживаемость) у пациентов с низкой ФВ, но клинических рекомендаций по лечению СНсФВ на сегодняшний день нет.

Результаты проведенных ранее крупных исследований по лечению СНсФВ с использованием отдельных групп лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения СНсФВ, не приводили к явному положительному эффекту и улучшению конечных точек.

Так, например, в исследовании I-PRESERVE, который проводился в период с 2002 по 2005 года, под наблюдением находилось 4128 пациентов старше 60 лет с признаками СН (ФВ>45%) II, III и IV ФК по классификации NYHA. В течение 6 месяцев пациенты получали терапию ирбесартаном с титрованием дозы от 150 мг/сут до 300 мг/сут (2067 человека в группе ирбесартана и 2061 – в группе плацебо). По результатам проведенного исследования не было выявлено явного преимущества в снижении смертности от сердечно-сосудистых причин и количества повторных госпитализаций при лечении ирбесартаном. Также не было достоверной разницы в улучшении качества жизни больных с сердечной недостаточностью, оценка которой проводилась по шкале Миннесотского опросника (Minnesota Living with Heart Failure), по сравнению с группой плацебо [113].

В исследование CHARM (2003 год) было включено 3023 пациента с признаками СН II-IV ФК и с ФВ>40%. В течение 12 месяцев 1514 пациентам проводили терапию кандесартаном в суточной дозе 32 мг, при этом 1509 человек – в группе плацебо. Результаты исследования показали, что на фоне лечения кандесартаном уменьшилось количество повторных госпитализаций по причине ХСН ( $p=0,017$ ), однако, сердечно-сосудистая смертность в обеих группах была одинаковой [171].

В период с 2006 по 2012 года было проведено долгосрочное исследование TOPCAT для изучения влияния спиронолактона на конечные точки, в которое было включено 3445 пациентов старше 50 лет с СНсФВ (ФВ>45%) из 6 стран, которые находились под наблюдением 3,3 года. Была проведена рандомизация пациентов, включенных в исследование, на две группы: первая группа пациентов получала терапию спиронолактоном в суточной дозе 25 мг (1722 участника), вторая группа – плацебо (1723). На фоне проводимой терапии отмечалась региональная гетерогенность, которая усложняет интерпретацию результатов данного исследования. Так, например, в Северной и Южной Америке показатели конечных точек достоверно снижались при лечении указанным препаратом, в то время, как России и Грузии не было получено убедительных данных,

свидетельствующих о преимуществе спиронолактона по сравнению с плацебо. Вместе с тем было отмечено, что у пациентов с невысоким уровнем BNP на фоне приема исследуемого препарата количество повторных госпитализаций меньше [129].

В исследовании PEP-SHF оценивали влияние периндоприла на конечные точки у пациентов старше 70 лет с признаками СН и ФВ >40%. На фоне проводимой терапии периндоприлом в дозе 4 мг/сут выявлено снижение числа повторных госпитализаций и улучшение качества жизни, однако, достоверного преимущества в смертности не получено [42].

Также важно отметить роль бета-адреноблокаторов, которые уже доказали свою эффективность при лечении СНиФВ, однако, по данным проведенного исследования OPTIMIZE-HF, при лечении пациентов с СНсФВ бета-адреноблокаторами в течение одного года не выявлено положительного эффекта на конечные точки (число госпитализаций и смертность) [70].

Анализ данных указывает на то, что результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии явного положительного эффекта на конечные точки. С одной стороны, вероятно, это связано с неоднородностью исследуемой популяции людей, в которую, помимо пациентов с нормальной ФВ, были также включены пациенты с ФВ ЛЖ от 41% до 49%, что относится к СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и ближе по клиническому профилю к СНиФВ. С другой стороны, в описанных исследованиях проводилась, в основном, монотерапия с оценкой клинических проявлений и конечных точек. Учитывая многокомпонентную природу развития СНсФВ, для достижения положительного эффекта, вероятно, необходимо воздействовать на несколько звеньев патогенеза. Поэтому требуется тщательный анализ тех групп лекарственных препаратов, возможность применения которых при СНсФВ не исключена.

### 1.6.1. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Учитывая патофизиологию СНсФВ, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является самым логическим вмешательством в развитие данного синдрома.

РААС начинается в юкстагломерулярных клетках почечных афферентных артериол с синтеза гликопротеина ренина, который расщепляет ангиотензиноген (АТГ), синтезируемый в печени, с образованием декапептида ангиотензина I (АТ I). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) гидролизует неактивный АТ I в активный АТ II [36].

Однако АТ синтезируется не только в плазме крови, но и на плазматических мембранах различных типов клеток, в том числе кардиомиоцитов, эпителиальных клеток сосудов, нейроэпителиальных, жировых клеток и клеток проксимальных канальцев почек, так называемый тканевой АТ II. Ключевым ферментом, участвующим в образовании тканевого АТ II, является химаза, которая синтезируется, в основном, в гранулах тучных клеток. Известно, что химаза является мощным промежуточным метаболитом в осаждении коллагена, поскольку она активирует TGF- $\beta$  и способствует повышению активности MMP-9 [69]. Тучные клетки содержат большое количество различных медиаторов, важнейшими из которых при повреждении ткани являются протеазы тучных клеток, в том числе триптаза, химаза и дипептидилпептидаза I (DPP I), которые отвечают за синтез макрофагов и нейтрофилов [127]. Было выявлено, что химаза, синтезируемая в кардиомиоцитах, способствует ремоделированию ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда, развитию атеросклероза и сердечной недостаточности за счет активации процессов фиброза [115, 162].

АТ II является главным гормоном РААС и одним из важнейших регуляторов ССС, большинство эффектов которого связано с рецепторами АТ-1 и АТ-2 типа [51].

Рецепторы АТ-1 типа участвуют во всех известных митогенных и провоспалительных эффектах АТ II, включая вазоконстрикцию, задержку натрия, секрецию альдостерона, пролиферацию и гипертрофию клеток миокарда и сосудистой стенки, снижение образования NO, увеличение синтеза коллагена фибробластами, синтез эндотелина-1 и свободных радикалов. В то время как рецепторы АТ-2 типа, как известно, способствуют вазодилатации и ингибированию роста. Сосудорасширяющий эффект при воздействии АТ II с рецепторами АТ-2 типа реализуется через каскад калликреин-кининовой системы [45, 98, 121].

Калликреин-кининовая система (ККС) представляет собой сложный каскад, играющий важную роль в регуляции гемодинамики, вазодилатации и воспалительных реакций. При протеолитическом расщеплении кининогенов тканевыми или плазменными калликреинами и другими сериновыми протеазами образуются кинины, которые действуют через два типа кининовых рецепторов: рецептор брадикинина 1 ( $B_1$ ) и рецептор брадикинина 2 ( $B_2$ ). В отличие от  $B_2$  рецепторов, которые активны в тканях при физиологических условиях, рецепторы  $B_1$  активируются в условиях стресса, в том числе при воспалении [97]. При активации обоих типов рецепторов повышается внутриклеточная концентрация ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) и активность фосфолипазы А<sub>2</sub>, что приводит к высвобождению различных воспалительных медиаторов, включая NO, простагландинов, арахидоновой кислоты, снижая окислительный стресс [91, 119, 89].

Кининовые пептидазы, в первую очередь АПФ, быстро расщепляют активные кинины (за 30 секунд). Несмотря на участие АПФ в патогенезе РААС, известно, что основной его функцией является регуляция ККС. Так, по некоторым литературным данным, незначительные изменения уровня АПФ влияют на кинины в большей степени, чем на АТ II [88, 147].

ККС способствует снижению окислительного стресса за счет синтеза NO и простагландина. NO снижает митохондриальное окислительное фосфорилирование, ингибируя цитохром-с-оксидазу. Активация рецепторов  $B_1$  и

$B_2$  стимулирует различные изоформы синтазы: эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS/NOS3), которая также способствует продукции NO и активирует индуцибельную NO синтазу (iNOS/NOS2), что приводит к более длительному высвобождению NO [89].

АПФ, как известно, представляет собой трансмембранную металлопептидазу цинка, которая в растворимой форме находится в плазме и играет главную роль в регуляции гемодинамики, поскольку он превращает декапептид АТ I в вазоконстрикторный пролиферативный октапептид АП, подавляя активность вазодилатирующего нонапептида брадикинина [138]. Также результаты многочисленных исследований показали, что иАПФ снижают распад брадикинина, непосредственно влияя на передачу сигналов рецепторов кинина  $B_2$ , что приводит к усиленному ответу на брадикинин. Кроме того, считается, что иАПФ стабилизируют рецептор  $B_2$  в состоянии высокой аффинности, тем самым предотвращая распад кининов на неактивные метаболиты [79, 89, 138].

Из вышеописанного следует, что регуляция гемодинамики является результатом постоянного равновесия между вазоконстриктивными факторами (АТ II, катехоламины, вазопрессин, эндотелин) и вазодилататорами (кинины, простагландины, NO).

Брадикинин – тканевой гормон, системные гемодинамические и локальные эндотелиальные свойства которого реализуются через рецепторы брадикинина  $B_1$  и  $B_2$ .  $B_2$  выделяется в большом количестве в физиологических условиях в эндотелии, в то время как  $B_1$  активируется в ответ на стресс (ишемия, длительное воспаление, диабет).

Активация  $B_2$  рецепторов в эндотелиальных клетках брадикинином приводит к высвобождению NO, простациклина, эндотелиального фактора гиперполяризации (EDHF) и тканевого активатора плазминогена, регулирующие тонус сосудов, коагуляцию, фибринолиз и водно-электролитный баланс. С другой стороны, активация рецепторов  $B_1$  вызывает NO-опосредованную вазодилатацию. По данным различных исследований известно, что кардиопротективные свойства брадикинина обусловлены противоположным действием к АТ II, поскольку

брадикинин вызывает вазодилатацию, оказывает провосполительное действие, обладает антифибринолитическим и антитромботическим эффектами [24, 151, 152].

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ)** – предотвращают преобразование АТ I в АТ II и расщепление брадикинина на неактивные пептиды путем ингибирования АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток

Брадикинин образуется при воздействии калликреина на их субстратный кининоген. За большинство эффектов брадикинина отвечают рецепторы типа  $B_2$ , что приводит к высвобождению NO и простаглицлина, что ведет к расширению микроциркуляторного русла и стимулирует ангиогенез.

Ингибиторы АПФ – гетерогенный класс препаратов, отличающихся между собой по фармакологическим свойствам, в том числе, по липофильности, тканевой афинности (связывание с тканевым АПФ), продолжительности действия, периодом полувыведения и сродством к брадикинину.

Несмотря на широкое признание иАПФ в качестве ингибитора РААС, повышение активности ККС (регуляция кининов) считается их основной задачей. Среди всех ингибиторов АПФ периндоприл обладает плеiotропными эффектами, включая селективность к сохранению брадикинина с последующим накоплением NO и ингибированием апоптоза эндотелиальных клеток.

Известно, что между двумя системами регуляции (РААС и ККС) существует перекрестная связь, которая нарушается под влиянием иАПФ, поскольку при снижении образования АТ II повышается уровень циркулирующего АТ I и АТ-(1-7). Последний, в свою очередь, через свой рецептор повышает активность брадикинина (через его рецептор  $B_2$ ), препятствуя его распаду на неактивные метаболиты [9, 156].

Роль брадикинина в эндотелиальной функции при ингибировании АПФ изучалась на протяжении многих лет и доказана по результатам различных исследований. Так, например, в исследовании PERTINENT (Perindopril Thrombosis Inflammation Endothelial dysfunction and neurohormonal Activation Trial)

EUROPA, в котором участвовали 1200 пациентов со стабильной ИБС, при изучении эндотелиальных клеток пупочной вены человека до и через 12 месяцев после лечения 10 мг периндоприла, активность белка eNOS достоверно повышалась по сравнению с плацебо, что также коррелировало с повышением уровня брадикинина в плазме. Следовательно, периндоприл улучшает эндотелиальную функцию за счет увеличения уровня брадикинина и снижения уровня АТ II, тем самым восстанавливая баланс между ними [40].

Более того, имеется большое количество данных, позволяющих предположить, что терапия периндоприлом может снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [58]. В исследовании Сесони С. и соавт., было выявлено, что на фоне лечения периндоприлом апоптоз эндотелия снижался больше по сравнению с остальными иАПФ [39], что было подтверждено результатами исследования PERTINENT [40]. Апоптоз эндотелия является показателем гибели клеток, в то время как циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (ЦЭКП) являются маркером регенерации эндотелия, и в экспериментальной работе You D. и соавт. на животных было выявлено, что периндоприл увеличивает уровень ЦЭКП, в то время как лозартан не влиял на количество ЦЭКП [68, 170].

Также ранее было выявлено, что минимальная доза периндоприла более эффективна для повышения уровня брадикинина, чем для ингибирования АТ II. Более того, предполагается, что иАПФ прямо или косвенно влияют на передачу сигналов рецепторов  $V_1$  и  $V_2$ , повышая продукцию NO, что может лежать в основе их терапевтической ценности [63, 91].

**Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)** избирательно блокируют рецепторы АТ II 1 типа, способствуя тем самым чрезмерной стимуляции рецепторов АТ II 2 типа, эффекты которых, как известно, не только не приводят к развитию СНсФВ, но и могут быть полезны для сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что БРА обеспечивают полную блокаду неблагоприятных эффектов АТ II, не влияя напрямую на метаболизм брадикинина.

Несмотря на то, что результаты крупных рандомизированных исследований по лечению СНсФВ блокаторами РААС по сравнению с плацебо не показали положительного влияния на конечные точки, существуют достоверные данные, доказывающие антифибротические свойства этих препаратов, в том числе по биопсийным материалам.

Так, в работе Brilla С. G. и соавт. (2000г.) было проведено сравнение влияния препаратов лизиноприла и гидрохлортиазида на фоне лечения больных ГБ и ДД ЛЖ на основе биопсии эндомиокарда левого желудочка для оценки фиброза миокарда с определением объемной доли коллагена и биохимической оценки гидроксипролина (HPro).

Через 6 месяцев в группе лизиноприла отмечалась регрессия фиброза миокарда по данным биопсии и снижение HPro, улучшилась диастолическая функция левого желудочка. В группе гидрохлортиазида положительной динамики не выявлено [32].

Позже Diez J. и соавт. в 2002 году провели идентичную по дизайну работу, результаты которой также свидетельствовали о снижении объемной доли коллагена при изучении биоптатов эндомиокарда на фоне терапии лозартаном [57].

**Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР).** При гиперактивации РААС и нарушениях баланса альдостерон/минералокортикоидные рецепторы в связи с повышенным выделением альдостерона нарушается регуляция ММР, активация которых расщепляет структурные компоненты ВКМ и стимулирует фактор роста, что приводит к воспалению, запуская процесс фиброза и ремоделирования в миокарде и сосудистой стенке [77].

Следовательно, как селективный АМР (эплеренон), так и неселективный (спиронолактон) способны подавлять синтез коллагена, тем самым уменьшая степень фиброза. Это подтверждается двумя исследованиями, выполненными Kosmala и соавт. в 2013 году, в которых при лечении больных с АГ и метаболическим синдромом с использованием препаратов БРА в комбинации со

спиронолактоном, снизился уровень карбокси-концевого пептида проколлагена I типа (PICP) и аминоконцевого пептида проколлагена III типа (PAINP) [94].

Такие же данные получили при лечении эплереноном больных СНсФВ: уменьшался уровень PAINP (Мак и соавт., 2009), PICP (Deswal и соавт., 2011) и улучшалась ДД ЛЖ [53, 108].

### 1.6.2. Диуретики

Несмотря на то, что на сегодняшний день нет убедительных данных о положительном влиянии диуретической терапии на конечные точки при СНсФВ, их назначение необходимо для улучшения клинического статуса и качества жизни больных.

Основной задачей диуретической терапии при СНсФВ является снижение внутрижелудочкового давления и давления в легочной артерии, предотвращая тем самым ремоделирование ЛП и снижая риск развития мерцательной аритмии.

Особое место в терапии СН занимают петлевые диуретики. По результатам исследования Lorez и соавт. в 2004 году было доказано, что торасемид снижает концентрацию PICP и миокардиального коллагена у пациентов с СН [103]. Позже те же авторы выявили, что на фоне приема торасемида отмечалось снижение уровня карбокси-концевой протеиназы проколлагена I типа, расщепляющей PICP (2007г), что меняло сшивку коллагена и приводило к улучшению податливости миокарда [104]. В работе Buggey и соавт. представлены данные о том, что торасемид уменьшает секрецию альдостерона и подавляет влияние АТ II [35, 66].

Также известно, что тиазидоподобные диуретики, представителем которых является индапамид, оказывают протективное действие на сосудистую стенку. Так, например, Ganado D. и соавт. выявили, что индапамид подавляет пролиферацию гладких миоцитов за счет замедления потока ионов  $Ca^{2+}$  в клетку [73]. В исследовании Carreta P. и соавт. было доказано, что при лечении больных

ГБ индапамид улучшает податливость артерий, повышая чувствительность барорецепторов к фенилэфрину [37].

В работе Nigel S. Becket и соавт. было выявлено снижение смертности пациентов старше 80 лет при длительном лечении индапамидом как в монотерапии, так и в комбинации с периндоприлом [26].

### 1.6.3. Антагонисты кальция

Блокада кальциевых каналов снижает приток ионов  $Ca^{2+}$  в клетку, тем самым расслабляя клетки гладкой мускулатуры и вызывая вазодилатацию в периферических артериолах и коронарных артериях, увеличивая кровоток. По данным исследований доказано, что при лечении пациентов с ГБ в течение 8 недель амлодипин улучшает эндотелиальную функцию по сравнению с группой плацебо [93].

АК дигидропиридинового ряда известны своим антиоксидантными свойствами, которые улучшают микроциркуляцию как, например, было показано в работе 2017 года при лечении пациентов с ГБ лерканидипином в монотерапии и в комбинации с эналаприлом [50]. В экспериментальной работе Salehi и соавт. (2012г) на фоне лечения амлодипином животных с повышенным уровнем холестерина в крови в течение 8 недель отмечалось снижение маркеров окислительного стресса и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижая, тем самым, риск развития атеросклероза и повышая эластические свойства сосудистой стенки [80].

По данным ряда исследований, помимо вышеуказанных групп препаратов, влияние на жесткость сосудистой стенки и микроциркуляторные расстройства также оказывают статины [111, 146, 171], ингибиторы неприлизина [116, 149], ингибиторы фосфодиэстеразы 5 [77, 78, 83, 133, 162], ранолазин [107],

ингибиторы эндотелина [43], ингибиторы TGF $\beta$  [62, 82, 141, 173] и метформин [62, 92].

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что СНсФВ является серьезной проблемой здравоохранения, учитывая, что число больных с данным синдромом на сегодняшний день продолжает прогрессивно расти. Участие в развитии данного синдрома двух основных факторов риска (АГ и возраст) и сопутствующих состояний (СД-2, ХОБЛ, ХБП и др.) способствует усугублению течения данного синдрома, что объясняет многокомпонентную природу СНсФВ и отсутствие положительного эффекта при монотерапии в проведенных ранее крупных клинических исследований. 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.

## РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования. Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

Настоящее исследование проводилось на клинической базе кафедры терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) в ГБУЗ «Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева ДЗМ» с октября 2017 по январь 2020 года. Скрининг пациентов проводился в кардиологических отделениях путем выборки больных с сочетанием одного или нескольких коморбидных состояний, в том числе АГ, СД-2, ожирение, ХОБЛ и ХБП, из которых была отобрана группа больных с СНсФВ согласно критериям диагностики по клиническим рекомендациям [130]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований РМАНПО.

На этапе отбора в исследование было включено 136 человек, однако, в процессе исследования 38 больных были исключены по различным причинам, в том числе пациенты с побочными эффектами на фоне принимаемых препаратов, а также с возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий за время наблюдения.

В исследовании приняло 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 2.

**Критерии невключения:** 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, системными заболеваниями сосудов, ХБП С4-С5 стадии, пациенты младше 50 лет, либо со сниженной ФВ (менее 50%), а также пациенты, получавшие ранее периндоприл и лозартан. Пациенты с онкологическими и психическими заболеваниями в исследование также не включались.

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

Таблица 2. 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±8	64±7,8	66±8,2	>0,05
Женщины, n	81	41	40	>0,05
Мужчины, n	17	11	6	>0,05
Артериальная гипертония, %	100	100	100	>0,05
Ожирение, %	80,4	84,3	76,5	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, %	36,5	34	39	>0,05
Хроническая болезнь почек, %	25,5	22	30,4	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких (в анамнезе), %	20,4	17,3	24	>0,05
Анемия, %	0	0	0	>0,05
Ночное апноэ, %	14,2	15,4	10,8	>0,05
Курение, %	11	11,5	10,8	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1±3,9	33±5,1	34,2±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
<p>Примечание: данные представлены в виде Mean±SD, медианы и интерквартильного размаха (Me[25%;75%]) или как число n.  p – достоверность различий при сравнении показателей I и II групп.  Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой;  NT-proBNP - N-концевой мозговой натрийуретический пропептид.</p>				

После первичного обследования больных, проводилась рандомизация исследуемой выборки пациентов методом случайных чисел на две равные группы (без учета предшествующей терапии).

Важно отметить, что до госпитализации, в соответствии с основным или сопутствующим заболеванием, пациенты до начала исследования получали амбулаторно медикаментозную двухкомпонентную гипотензивную терапию, которая была неэффективна в достижении целевых цифр АД, что указано в таблице 8.

Таблица 8. Комбинации гипотензивных препаратов, получаемых пациентами в амбулаторных условиях до начала исследования

<b>Комбинации препаратов</b>	<b>Частота назначения в амбулаторных условиях, %</b>
иАПФ + Д	35
БРА + Д	26
иАПФ + АКК	11
БРА + АКК	12
иАПФ +БАБ	6
БРА + БАБ	10
Примечание: иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина II, Д – диуретик, БАБ – бета-адреноблокатор, АКК – антагонист кальциевых каналов.	

В связи с включением пациентов в исследование, за 5 дней до начала терапии при рандомизации пациентам, с их согласия, была заменена получаемая ими до госпитализации гипотензивная терапия на препараты кратковременного действия (каптоприл, нифедипин). При анализе медицинских карт было отмечено, что 26,5% пациентов, страдающих дислипидемией, получали терапию статинами в минимальной суточной дозировке (аторвастатин 10 мг), которая за время наблюдения не менялась. Также 16% пациентов со стабильной формой

ишемической болезни сердца принимали бета-адреноблокаторы (бисопролол) в суточной дозировке 2,5 мг, которая за время исследования не менялась. При этом 36,5% больных с диагностированным СД-2 в анамнезе продолжали гипогликемическую терапию: метформин в монотерапии либо в комбинации с производными сульфанилмочевины.

Важно отметить, что пациентам с ХОБЛ в анамнезе, с их слов, инструментальные методы исследования для подтверждения диагноза (спирометрия) не проводились, лекарственные препараты для лечения ХОБЛ пациенты не получали.

При рандомизации пациентам проводилась коррекция гипотензивной терапии с назначением исследуемой комбинации препаратов. В течение первой недели проводилось мониторинг уровня АД, для достижения целевых значений у 20 (20,4%) пациентов повышалась дозировка амлодипида до 10 мг.

После скринингового обследования и рандомизации пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение 16 недель. Больным была назначена тройная комбинированная терапия, в которую включали тиазидоподобный диуретик (2,5 мг индапамида), дигидропиридиновый АК (5-10 мг амлодипина), при этом у двух групп отличался базовый препарат: в первой группе является иАПФ (10 мг периндоприла), а во второй – БРА (100 мг лозартана). Также были даны рекомендации по соблюдению диеты и проведению тренировок с дозированными физическими нагрузками в зависимости от толерантности к ним.

Для оценки динамики изменений через 16 недель после назначения тройной комбинированной терапии пациентам проводилось повторное обследование.

## Методы исследования

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе выполнялся анализ медицинской документации, общеклинические и лабораторные методы исследования, оценку качества жизни больных и толерантности к ФН, эхокардиографическое исследование с оценкой параметров, необходимых для подтверждения диагноза СНсФВ.

На втором этапе проводилась оценка показателей, характеризующих состояние эндотелиальной функции, микроциркуляторное русло, а также артериальную жесткость.

После завершения неинвазивных методов исследования, проводилась подготовка материала для определения концентрации 8-изопростана в плазме крови.

На третьем этапе проводилось повторное обследование больных через 16 недель с использованием всех вышеперечисленных методов исследования. Схематический дизайн исследования представлен на рисунке 3.

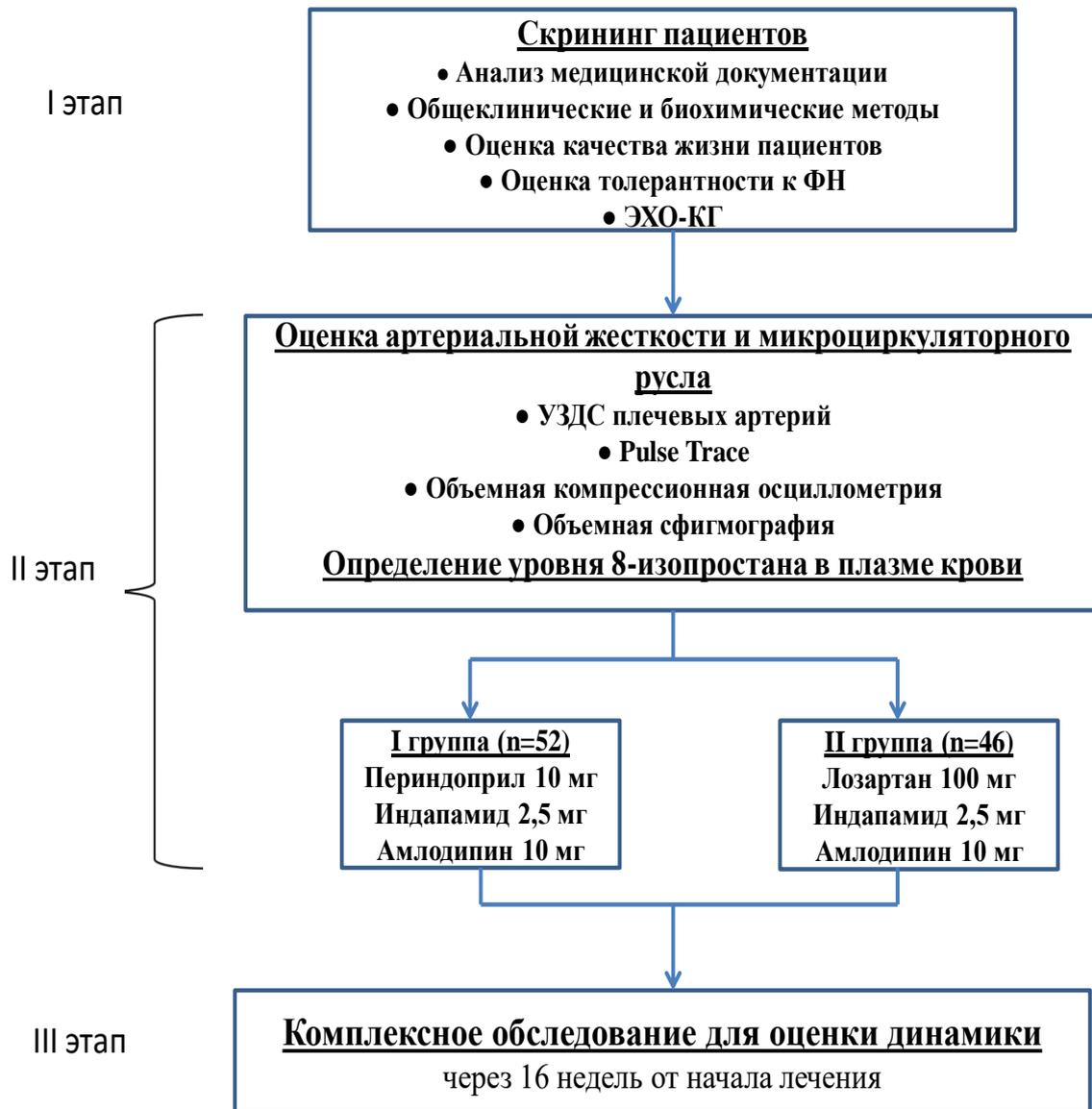


Рисунок 3. Дизайн настоящего исследования.

## 2.2. Общеклинические методы исследования

До включения в исследование проводился подробный сбор анамнеза, подсчет индекса Кетле, определение исходных клинических и биохимических показателей крови. По данным медицинской документации и на основании данных анамнеза оценивалось наличие факторов риска для СН.

## 2.3. Оценка качества жизни пациентов

Для оценки качества жизни пациентов в настоящем исследовании использовали Миннесотский опросник – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), представленный в виде 21 вопроса с 5-бальной системой оценки с суммарным балом от 0 до 105 (Приложение 1). Классификация качества жизни по опроснику MLHFQ представлена в таблице 3 [27].

Таблица 3. Классификация качества жизни по опроснику MLHFQ

Количество баллов	Качество жизни больных СН
< 24	Удовлетворительное
24-45	Умеренное
>45	Низкое

## 2.4. Оценка толерантности к физическим нагрузкам.

Оценка толерантности к физическим нагрузкам (ФН) проводилась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). До начала проведения ТШХ проводилось измерение АД, ЧСС и частоту дыхательных движений (ЧДД) и исходная выраженность симптомов. При ЧСС  $\geq 120$  ударов в минуту, а также уровне АД выше 180/100 мм рт. ст. пациенты к проведению теста не допускались. Результаты оценивали по пройденному расстоянию в метрах, АД на высоте пробы, частоте сердечных сокращений, по которым определяли функциональный класс (ФК) ХСН. Классификация ФК ХСН по ТШХ представлена в таблице 4 [21].

Таблица 4. Классификация ФК ХСН по тесту 6-минутной ходьбы

<b>ФК ХСН</b>	<b>Дистанция 6-минутной ходьбы, м</b>
ФК 0	> 550 м
ФК I	550-426 м
ФК II	425-301 м
ФК III	300-151 м
ФК IV	<150 м

## 2.5. Эхокардиографическое исследование

Всем обследуемым пациентам проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование в М- и В-режиме и доплерография согласно клиническим рекомендациям Американского общества по эхокардиографии, а также Европейской эхокардиографической ассоциации на аппарате Toshiba Medical Systems Corporation, 1385 Shimoishigami, Otawara-shi, Tochigi, 324-8550, Japan [60].

При проведении ЭХО-КГ оценивались критерии, характерные для СНсФВ, и свидетельствующие о структурном и/или функциональном изменении миокарда [130, 167]:

- ФВ (по методу Симпсона), которая считается сохраненной при значении  $> 50\%$ ;
- ИОЛП, нормативные значения которого составляют 16-28 мл/м<sup>2</sup>. Диагностическим критерием для СНсФВ является значение ИОЛП  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>.
- ИММ ЛЖ, рассчитанная по формуле Devereux R [55]. Гипертрофию миокарда ЛЖ определяли при ИММ ЛЖ выше 95 г/м<sup>2</sup> у женщин и 115 г/м<sup>2</sup> – у мужчин.
- Пиковую скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) ( $e'$ ).
- Допплерографическим методом определяли показатель давления наполнения ЛЖ  $E/e_{cp}'$ , который принято считать повышенным при  $E/e_{cp}' > 13$ ;

## 2.6. Метод объемной компрессионной осциллометрии

Методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) на аппарате АПКО-8-РИЦ (Россия) проводилась оценка состояния периферической гемодинамики и микроциркуляторного русла [1, 22]. При проведении исследования регистрировалась осциллограмма, представленная на рисунке 4.

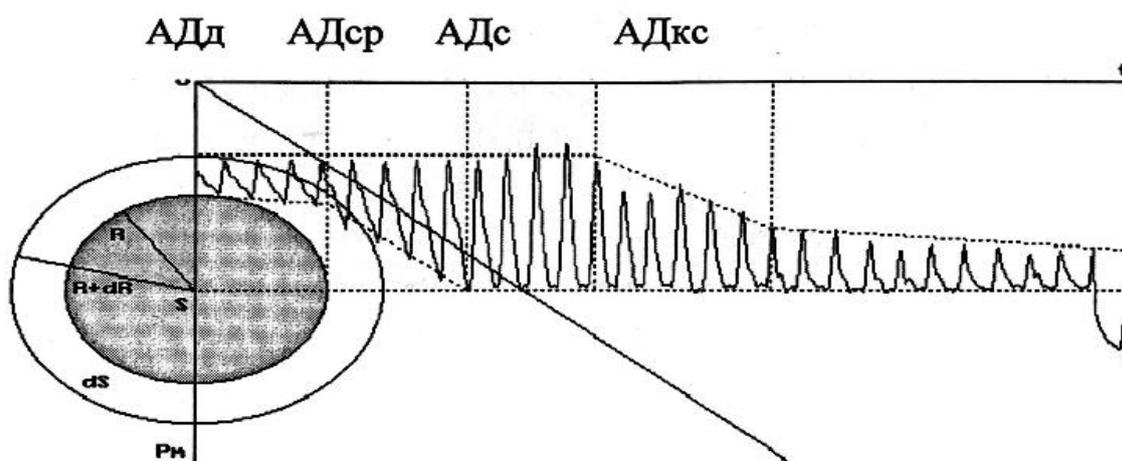


Рисунок 4. Схема регистрации осциллограммы при проведении ОКО.

Проводили анализ следующих показателей:

- Систолическое АД (САД);
- Диастолическое АД (ДАД);
- Пульсовое АД (ПАД);
- Частота сердечных сокращений (ЧСС);
- Производили автоматический расчет податливости плечевой артерии (Парт), которая в норме составляет 0,03-0,3 мл/мм рт.ст.
- Скорость распространения пульсовой волны (СПВ), нормальные значения которой варьируют в пределах от 500 до 900 см/сек.
- Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС) (на уровне артериол и капилляров), которое рассчитывается по формуле:

$$\text{ОПС} = \text{АДср} * 1332 * T / \text{МОК},$$

где 1332 – коэффициент для перевода АД<sub>ср</sub> (среднединамического) из мм рт.ст. в дин; T – 60 сек;

Нормальные значения ОПС – 1100-2100 дин\*с\*см<sup>-5</sup>

- Удельное периферическое сопротивление (УПС) току крови (на уровне прекапиллярного русла) рассчитывается по формуле:

$$\text{УПС} = \text{ОПС} / S_2 = \text{АД}_{\text{ср}} / \text{СИ},$$

Где S<sub>2</sub> – площадь поверхности тела, м<sup>2</sup>; СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>

В норме УПС составляет 35-45 у.е.

## 2.7. Метод объемной сфигмографии

Для определения жесткости артерий мышечного, мышечно-эластического и эластического типа применялся метод объемной сфигмографии с помощью аппарата VaSeraVS-1500N (Fukuda Denchi, Япония), который рассчитывает кардио-лодыжечный сердечный индекс – cardio-ankle vascular index (CAVI), характеризующий жесткость аорты, в том числе центральной, также бедренной и большеберцовой артерий, и согласуется с «золотым стандартом» определения сосудистой жесткости – СПВ. Также определяется индекс аугментации (A<sub>I</sub>), который является индексом высоты прироста пульсовой волны, поскольку волна АД отражает не только сокращение миокарда желудочка (колебания стенки артерий от сердца к резистивным сосудам), но и волну отражения (колебания стенки артерий от резистивных сосудов к сердцу) [6, 15, 17].

Проводилось измерение АД на плечах и лодыжках при помощи манжет с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) и фонокардиограммы (ФКГ). Схема регистрации САVI показана на рисунке 5 [17].

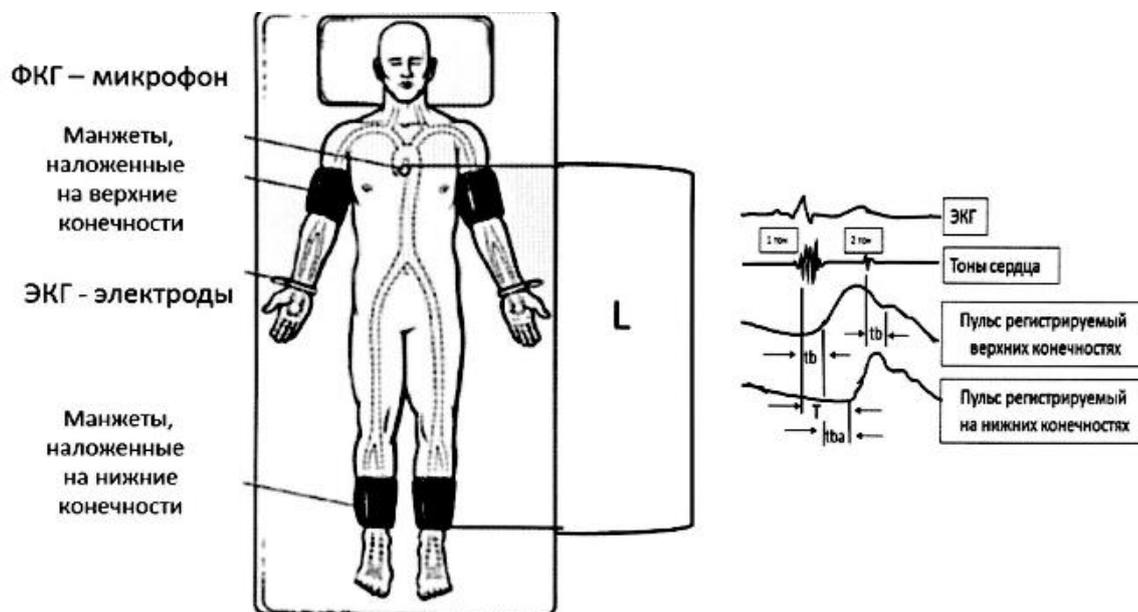


Рисунок 5. Схема проведения объемной сфигмографии.

Расчет САVI проводится по формуле Bramwell-Hill`s в автоматическом режиме.

## 2.8. Метод фотоплетизмографии

Для оценки индекса отражения пульсовой волны (RI, %), который характеризует тонус периферических артерий мышечного типа, а также индекса жесткости (SI, м/с), отражающего СПВ в крупных артериях (аорте), применяли фотоплетизмографический метод с помощью прибора Pulse Trace (“Micro Medical”, UK) [11, 12].

Данные индексы рассчитывали путем регистрации на указательном пальце пациента цифровой пульсовой волны (DVP) с формированием систолического (вследствие распространения пульсовой волны от аорты к пальцу руки) и диастолического (передачи пульсового давления от желудочка к аорте с последующим его отражением к нижним частям тела и отражением через аорту к пальцу) компонентам (Рисунок 6).

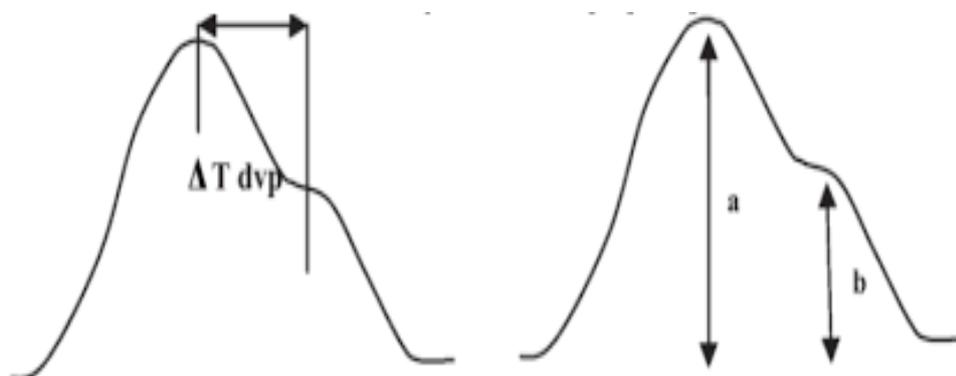


Рисунок 6. Расчет методом фотоплетизмографии индекса жесткости ( $S_I$ ) и индекса отражения ( $R_I$ ).

Индекс жесткости ( $S_I$ ) является отношением длины аорты ко времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки по следующей формуле:

$$S_I = L/T,$$

где  $L$  – длина аорты, (м);  $T$  – время распространения пульсовой волны, (сек).

Индекс отражения ( $R_I$ ) представляет собой % отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульса и вычисляется по формуле:

$$R_I = (B/A)*100\%,$$

где В – отраженная волна; А – прямая волна.

Нормальные значения  $S_I$  должны составлять 5–8 м/с,  $R_I$  – менее 30% [11, 12].

## 2.9. Ультразвуковое дуплексное сканирование плечевых артерий

Оценка эндотелиальной функции проводилась на аппарате Toshiba 690 – Arlio XG (Japan) по методу, предложенному D. Celermajer в 1992 году. Исследование проводилось в дуплексном (двухмерном) режиме с оценкой скоростных параметров. В положении лежа после 10-минутного отдыха измеряли диаметр плечевой артерии в фазу диастолы. В манжету сфигмоманометра, наложенную проксимальнее изучаемого участка, создавали давление на 50 мм рт. ст. выше исходного САД пациента в течение 5 минут. Ультразвуковой датчик фиксировался в строго определенном положении на время всего исследования. Измеряли диаметр артерии в фазу диастолы через 30, 60 и 90 сек. с целью определения его максимальной дилатации в ответ на реактивную гиперемии (РГ), пик которой приходился на 60 сек и использовался для расчета эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

ЭЗВД рассчитывали как относительное измерение диаметра плечевой артерии в течение пробы с РГ, выраженное в процентах:

$$\text{ЭЗВД} = (D_{\text{рг}} - D_{\text{исх}}) / D_{\text{исх}} * 100\%,$$

где  $D_{\text{исх}}$  – диаметр плечевой артерии исходно,  $D_{\text{рг}}$  – диаметр плечевой артерии через 60 сек. после декомпрессии манжеты.

Пробу считали положительной при вазодилатации на фоне постокклюзионной РГ на 10% и более. В случае, если прирост диаметра артерии составлял менее 10%, проба считалась отрицательной, при вазоконстрикции – парадоксальной.

Также при доплерографии плечевой артерии проводилась оценка скоростных показатели кровотока, в том числе показателей периферического сопротивления: пульсаторного индекса (PI) и индекса реактивности (RI), а также максимальной конечно-диастолической скорости кровотока (Ved) на плечевой артерии.

Индекс пульсаторный (PI) рассчитывается как отношение разности пиковой систолической и максимальной конечно-диастолической скорости кровотока к усредненной по времени максимальной скорости кровотока, в то время как индекс резистивности (RI) — как отношение разности пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скорости кровотока к пиковой систолической скорости кровотока:

- $PI = (V_{max} - Ved) / V_m \text{ peak};$

- $RI = (V_{max} - Ved) / V_{max},$  где

PI – пульсаторный индекс; RI – индекс резистивности;  $V_{max}$  – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока;  $V_m \text{ peak}$  – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

## 2.10. Определение концентрации 8-изопростана в плазме крови

Для оценки выраженности изменений воспалительного компонента при СНсФВ у исследуемых больных определяли уровень 8-изопростана в плазме крови. Для его количественного определения в работе использовался набор реактивов для иммуноферментного анализа (ИФА) на изопростан — компании «Саутман». Данный метод основан на конкурентном связывании изопростана-8 и конъюгата изопростан-8-ацетилхолинстеразы (AChE) с ограниченным количеством сайтов связывания, специфичных для изопростан-8. Образованный комплекс с изопростаном-8 соединяется с нанесенными заранее на лунку мышиными моноклональными антителами (IgG). Затем промывается планшет с целью удаления не связавшихся реагентов и в лунку добавляется реактив Элмана, содержащий субстрат для AChE. Спектрофотометрическим способом определяется интенсивность, которая пропорциональна количеству трейсера, связанного с изопростаном-8.

## 2.11. Методы статистического анализа полученных данных

Статистический анализ результатов представленного 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 среднего арифметического и стандартного отклонения ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ) в случае нормального характера распределения выборки, либо – в виде медианы и интерквартильного размаха ( $\text{Me}$  [25%; 75%]) при ее ненормальном распределении. При сравнении параметров с параметрическим распределением использовался тест Шапиро-Уилка, при непараметрическом распределении параметров – применялся критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Бинарные переменные указаны в виде абсолютных или относительных показателей. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых и зависимых групп. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам больных, включенных в исследование

В исследовании приняли участие 98 пациентов в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст  $64,9 \pm 8$  лет) с клиническими проявлениями СН, длительно страдающими ГБ и одним или более сопутствующими заболеваниями, в том числе избыточной массой тела и ожирением I-III степени, СД-2, ХОБЛ, ХБП. При анализе медицинской документации учитывались результаты NT-proBNP для лабораторного подтверждения диагноза СНсФВ, уровень СКФ для исключения выраженной почечной недостаточности (ХБП С<sub>4</sub>-С<sub>5</sub>), уровень глюкозы и липидов.

На первом этапе при анализе анамнестических жалоб у всех больных отмечались нестабильные цифры АД, одышка при умеренной — 64% (63 пациента) и незначительной — 36% (35 пациентов) физической активности. Также 93% пациентов отмечали общую слабость, 39% — эпизоды частого сердцебиения и отеки либо пастозность нижних конечностей — 52 %.

При осмотре больных были выявлены отеки либо пастозность голеней и/или стоп, при аускультации легких ослабление везикулярного дыхания, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких (Таблица 5).

Таблица 5. Клинические проявления СН у исследуемых больных

<b>Клинические проявления</b>	<b>Частота встречаемости</b>
Одышка при физической нагрузке	100 %
Ортопноэ	27%
Плохая переносимость повышенной физической нагрузки	93%
Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки	93%
Эпизоды тахикардии	39%
Отеки либо пастозность нижних конечностей	52%

**Качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам больных исходно до включения в исследование**

Во время опроса и сбора жалоб, пациентам предоставляли перечень вопросов опросника MLHFQ, по результатам которого оценивали выраженность симптомов СН и их влияние на качество жизни больных.

При осмотре больных на первом этапе исследования по результатам проведенного опроса у 28,5 % больных качество жизни было низким при количестве баллов более 45, что было характерно, в основном, для больных, поступивших в кардиологическое отделение с признаками СН на фоне повышенных цифр АД. Пациенты с умеренным (64%) и удовлетворительным

(7,5%) качеством жизни по данным опроса были госпитализированы в кардиологические отделения больницы для обследования в плановом порядке.

При проведении ТШХ было выявлено, что большинство пациентов относились ко II ФК, среди которых 76 % отмечали жалобы на одышку, слабость и сердцебиение во время проводимой пробы (Таблица 6).

Таблица 6. ФК СН у исследуемых больных при поступлении

<b>Функциональный класс СН</b>	<b>Частота встречаемости</b>
I ФК	0
II ФК	64%
III ФК	36%
IV ФК	0
Примечание: СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.	

### 3.2. Оценка параметров эхокардиографического исследования

Для верификации диагноза при первичном обследовании больных проводили эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), которое, согласно клиническим рекомендациям ESC (2016г) и АНА/ACC (2013г), на сегодняшний день является главным методом диагностики СНсФВ. Структурно-функциональные изменения миокарда левых отделов сердца представлены в таблице 7.

Таблица 7. Структурно-функциональные изменения миокарда левых отделов сердца

Показатель	Пациенты до начала лечения (n=98)	I группа до начала лечения (периндоприл+индапамид+амлодипин) (n=52)	II группа до начала лечения (лозаратан+индапамид+амлодипин) (n=46)	P
Фракция выброса левого желудочка, %	61±4,1	60,8±2,6	61,8±4,9	>0,05
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	35,7 [30,2; 38,1]	35,8 [31,4; 38]	35,3 [32,4; 38,3]	>0,05
E/e <sub>ср`</sub>	10,7 [8,1; 14,8]	10,5 [7,9; 14,6]	10,8 [8,4; 15]	>0,05
e`, м/с	0,08 [0,06; 0,1]	0,078 [0,05; 0,09]	0,082 [0,06; 0,11]	>0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	127 [119; 135]	128 [121; 136]	125 [117; 133]	>0,05
<p>Примечание: p – достоверность различий при сравнении показателей I и II групп. Данные представлены в виде Mean ±SD, медианы и интерквартильного размаха (Me[25%;75%]) или как число n.</p> <p>Сокращения: e` - скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК); E/e<sub>ср`</sub> – соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости движения ФК МК (среднее).</p>				

Так, у всех исследуемых больных отмечалась сохраненная сократительная способность миокарда ЛЖ (ФВ, метод Симпсона), среднее значение которой в первой группе составила 60,8±2,6%, во второй - 61,8±4,9%.

Маркером СНсФВ при проведении ЭХО-КГ является соотношение раннего диастолического наполнения к показателю e` (E/e<sub>ср`</sub>), среднее значение которого в исследуемой выборке больных исходно составляло 10,5 [7,9; 14,6] в группе с периндоприлом и 10,8 [8,4; 15] в группе с лозартаном. В то же время, пиковая скорость ФК МК (e`) была снижена и составляла в первой группе 0,078 [0,05; 0,09] м/с, во второй – 0,082 [0,06; 0,11] м/с, что свидетельствует о повышенной

жесткости миокарда ЛЖ и замедлении процессов расслабления в фазу диастолы. У всех больных, включенных в исследование, отмечались признаки ремоделирования миокарда. Так, у всех больных подтверждалось наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, характеризующиеся повышением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, который в первой группе исходно был равен 128 [121; 136] г/м<sup>2</sup>, во второй – 125 [117; 133] г/м<sup>2</sup>.

Известно, что одним из главных диагностических критериев диагностики СНсФВ является увеличение полости ЛП.

Для оценки влияния проводимой терапии на выраженность застоя в малом круге кровообращения учитывали параметры ЛП, ИОЛП и фракцию опорожнения (ФО) ЛП, которые определяли при проведении ЭХО-КГ. При этом значение ИОЛП более 34 л/м<sup>2</sup>, согласно клиническим рекомендациям, расценивалось как повышенное [130]. Так, в первой группе больных исходно медиана данного показателя составляла 35,8 [31,4; 38] л/м<sup>2</sup>, во второй – 35,3 [32,4; 38,3] л/м<sup>2</sup>, что также подтверждает развитие морфофункциональных изменений миокарда, характерных для СНсФВ, у наблюдаемых больных.

До и через 16 недель после первичного обследования проводилась оценка состояния миокарда и периферической гемодинамики с оценкой жесткости сосудистой стенки.

### 3.3. Влияние проводимой тройной комбинированной терапии на качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам

При проведении опроса с использованием опросника MLHFQ на третьем этапе исследования 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: исходно по результатам опроса количество баллов составляло 37 [32; 48], что также является умеренно сниженным. После лечения этот показатель снизился до 24 [17; 30] ( $p < 0,0001$ ). Влияние проводимой комбинированной терапии на качество жизни больных по результатам проведенного опроса (MLHFQ) представлено на рисунке 7.

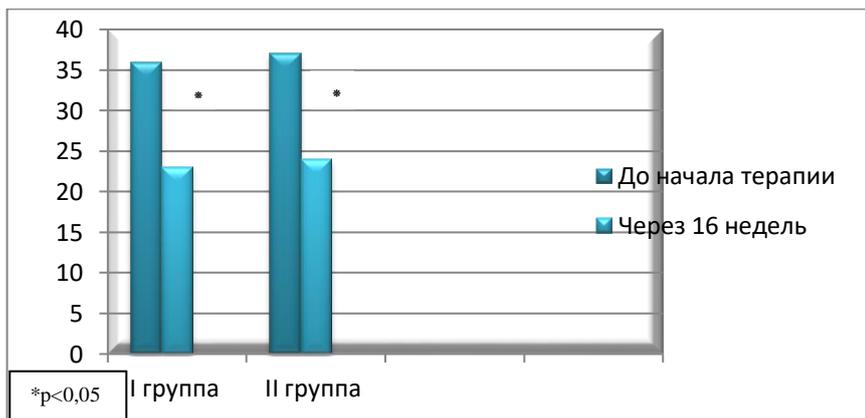


Рисунок 7. Влияние проводимой комбинированной терапии на качество жизни больных по результатам проведенного опроса (MLHFQ).

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 (Таблица 4), увеличился до 401 [347; 439] ( $p < 0,0001$ ) метров, что свидетельствует о повышении толерантности к физическим нагрузкам.

По данным ТШХ 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 было отмечено повышение данного показателя до 392 [355; 461] ( $p < 0,001$ ) метров по группе. Влияние проводимой комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам по результатам проведенного ТШХ представлена на рисунке 8.

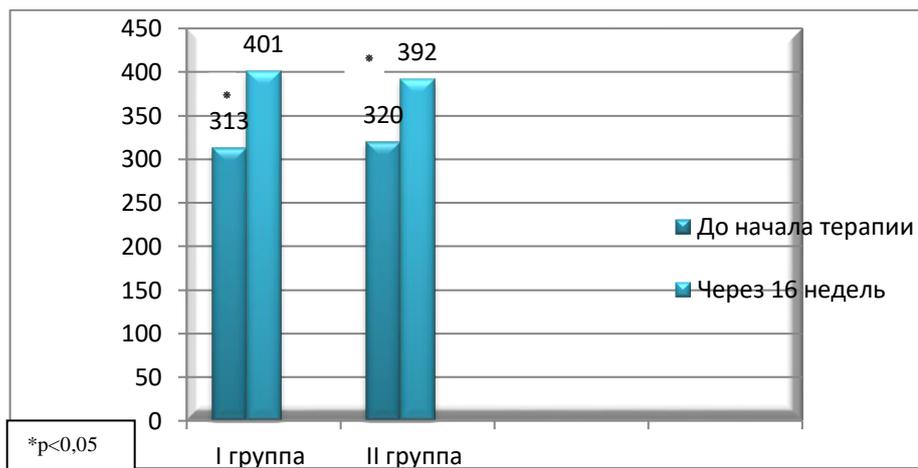


Рисунок 8. Влияние проводимой комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам по результатам проведенного ТШХ.

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

### 3.4. 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. Так, если до проведения пробы диаметр плечевой артерии составлял  $3,8 \pm 0,48$  мм, то после пробы составила  $3,5 \pm 0,56$  мм, что свидетельствует о более глубоком поражении эндотелия сосудов. У 36 больных вазодилатация в ответ на реакцию гиперемии была недостаточной ( $<10\%$ ) и лишь у 10 обследуемых – ЭЗВД составила  $>10\%$ , при которой исходный диаметр плечевой артерии составлял  $3,7 \pm 0,47$  мм, после пробы увеличился до  $4,3 \pm 0,42$  мм.

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 (периндоприл+индапамид+амлодипин) составляла 7,8 %, к концу периода наблюдения повысилась до 11,4 % ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 9). При оценке скоростных параметров отмечалось достоверное повышение  $V_{ed}$ , отражающего максимальную конечно-диастолическую скорость кровотока, с 24 см/сек до 32 см/сек ( $p = 0,0008$ ) и снижение параметров, отражающих сопротивление периферическому кровотоку:  $PI$  с 2,81 до 1,46 ( $p = 0,0033$ ) и  $Ri$  с 0,5 до 0,46 ( $p = 0,01$ ). Изменение функционального состояния эндотелия по группам при проведенной комбинированной терапии представлено в таблице 9.

Таблица 9. 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]	0,0001
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 [0,4; 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	0,6	0,6	>0,05
ПА, мм	3,6±0,47	4,6±0,53	0,0005	3,4±0,53	3,7±0,5	0,005
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me[25%;75%]. Сокращения; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; Ved – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока; PI – пульсаторный индекс; Ri – индекс резистентности; ПА – диаметр плечевой артерии.						

Во второй группе (лозартан+индапамид+амлодипин) во время первого визита у 7 больных была выявлена парадоксальная реакция при проведении пробы с РГ с исходным диаметром плечевой артерии 3,6±0,54 мм, который после пробы уменьшился до 3,4±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±0,58 мм до 4,0±0,46 мм. На фоне проводимой терапии во второй группе также наблюдалась положительная динамика изменений эндотелиальной функции: ЭЗВД, которая составляла исходно 5,7 %, увеличилась до 9,1 % (p=0,0001) (Рисунок 13). При этом наблюдалась тенденция к увеличению показателя Ved с 20,3 см/сек до 22,95 см/сек (p>0,05). Вместе с тем, отмечалось статистически значимое снижение пульсаторного индекса (PI) с 3 до 2,23 (p=0,02),

индекс резистентности ( $R_i$ ) при этом оставался неизменным: 0,6. Динамика изменений эндотелиальной функции по группам представлена на рисунке 9, результаты указаны в таблице 9.

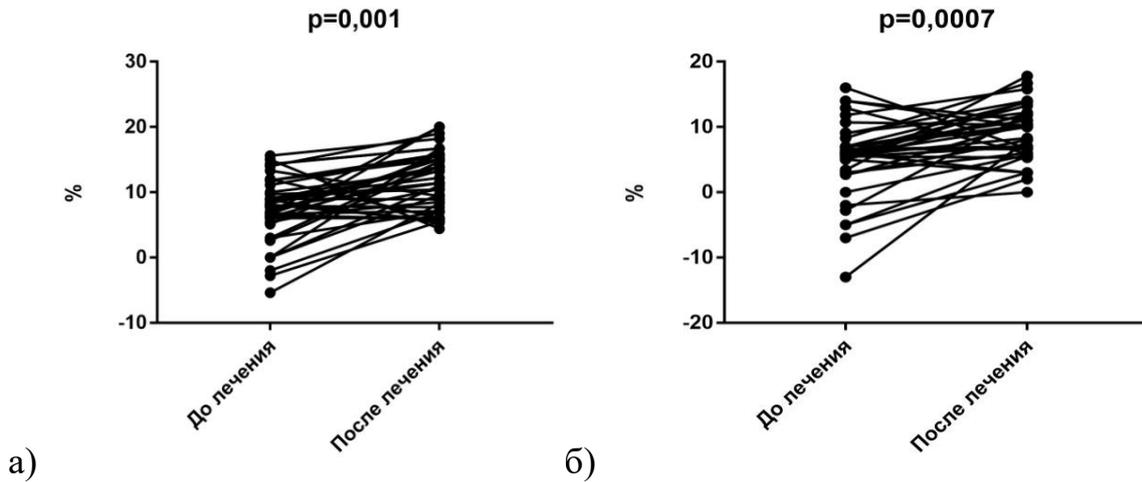


Рисунок 9. Динамика изменений эндотелиальной функции в первой (а) и во второй (б) группах на фоне проводимой тройной комбинированной терапии.

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, который в первой группе исходно составлял

(-)7,8±2,3% и за время наблюдения увеличился до (+)4,3±2,9%, во второй – исходно (-)5,6±2,1%, на фоне проводимой терапии увеличился до (+)4,1±2,7%.

По данным дуплексного сканирования диаметр плечевой артерии в первой группе до начала терапии составлял 3,6±0,47 мм, через 16 недель наблюдения диаметр увеличился до 4,6±0,53 мм (p=0,0005). Во второй группе отмечался достоверный, хотя и меньший прирост диаметра ПА, который исходно составил 3,4±0,53 мм, во время второго визита – 3,7±0,5 мм (p=0,005).

### 3.5. Особенности изменений микроциркуляторного русла на фоне проводимой терапии

Всем пациентам исходно и через 16 недель после начала лечения проводилась оценка микроциркуляторного статуса и его изменения при тройной комбинированной терапии с помощью метода объемной компрессионной осциллометрии (ОКО). При проведении ОКО исходно ОПС и УПС были повышены в обеих группах. В группе с периндоприлом отмечено ОПС 2664 дин\*см<sup>-5</sup> и при повторном обследовании через 16 недель лечения выявлено его достоверное снижение до 2380 дин\*см<sup>-5</sup> ( $p=0,0002$ ). Также было выявлено снижение УПС с 32,45 дин/с/см<sup>-5</sup> до 28,5 дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p=0,0001$ ), что, в свою очередь, соответствует нормальным значениям данного показателя. Динамика ОПС на фоне терапии в первой и во второй группах изображена на рисунке 10, результаты указаны в таблице 10.

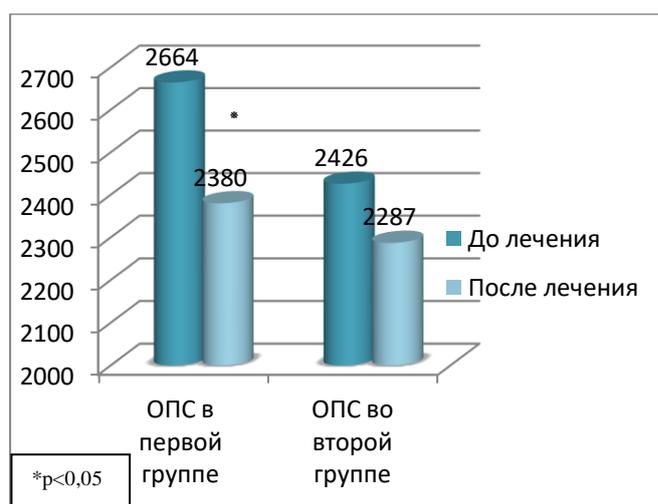


Рисунок 10. Изменение ОПС на фоне проводимой комбинированной терапии.

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.

Таблица 10. Динамика параметров микроциркуляторного русла на фоне проводимой терапии

Показатель	I группа больных (периндоприл+ индапамид+ амлодипин)		P	II группа больных (лозартан+ индапамид+ амлодипин)		P
	Исходно	Через 16 недель		Исходно	Через 16 недель	
Общее периферическое сопротивление, дин*см <sup>-5</sup>	2664 [2301; 3174]	2380 [2135; 2782]	0,0002	2426 [2075; 2784]	2287 [2051; 2585]	>0,05
Удельное периферическое сопротивление, дин/с/см <sup>-5</sup>	32,45 [26,7; 36,5]	28,5 [25; 33,4]	0,0001	30,3 [24,5; 34,2]	28,4 [24,7; 31,6]	0,04
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me[25%;75%].						

Вместе с тем, у пациентов второй группы отмечалась положительная динамика в виде всего лишь тенденции к снижению ОПС с 2426 дин\*см<sup>-5</sup> до 2287 дин\*см<sup>-5</sup> (p>0,05) и статистически значимое снижение УПС с 30,3 дин/с/см<sup>-5</sup> до 28,4 дин/с/см<sup>-5</sup> (p=0,04). Динамика УПС на фоне терапии в первой и во второй группах изображена на рисунке 11, результаты указаны в таблице 10.

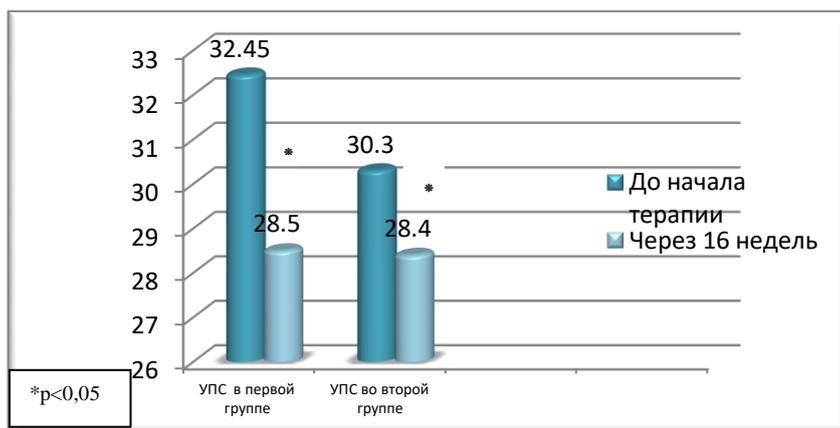


Рисунок 11. Изменение УПС на фоне проводимой комбинированной терапии.

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.

### 3.6. Влияние проводимой терапии на жесткость сосудов различного типа

Для оценки жесткости сосудов эластического типа обследуемым больным проводились объемная компрессионная осциллометрия (ОКО) с расчетом скорости пульсовой волны (СПВ), ПАД, САД и объемная сфигмография с определением кардио-лодыжечного сердечного индекса – CAVI (cardio-ankle vascular index) и индекса аугментации ( $A_1$ ). Также для оценки состояния сосудов мышечно-эластического типа при проведении ОКО рассчитывались податливость плечевой артерии (Парт) и податливость сосудистой системы, а методом

фотоплетизмографии определялся индекс жесткости ( $S_I$ ) и характеризующий тонус мышечных артерий индекс отражения ( $R_I$ ).

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11. Влияние проводимой терапии на гемодинамику и параметры артериальной жесткости

Показатель	I группа больных (периндоприл+индапамид+ амлодипин)		p	II группа больных (лозартан+индапамид+ амлодипин)		P
	Исходно	Через 16 недель		Исходно	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 <sup>6</sup> /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
CAVI	9,3 [8,1; 9,8]	8,3 [7,6; 9,0]	<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; 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]	>0,05
$R_I$	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%]. Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СПВ – скорость пульсовой волны; Парт – податливость плечевой артерии; CAVI – кардио-лодыжечный сердечный индекс;  $A_I$ – индекс аугментации;  $S_I$  – индекс жесткости;  $R_I$  – индекс отражения пульсовой волны.

Как видно из представленных в таблице данных, в первой группе больных показатель САVI достоверно снижался от 9,3 до 8,3 ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 12), как и  $A_1$ , который до начала лечения составлял 1,21 и уменьшился до 1,1 ( $p < 0,0001$ ), что указывает на снижение жесткости стенки крупных сосудов эластического и мышечного типа.

При анализе данных фотоплетизмографии в первой группе было выявлено отчетливое снижение индекса жесткости ( $S_1$ ) от 10,37 м/с до 8,03 м/с ( $p = 0,0001$ ), что также подтверждало улучшение эластических свойств аорты и ее ветвей (Рисунок 13).

Указанным методом было также показано достоверное снижение тонуса периферических сосудов мышечного типа, поскольку индекс отражения ( $R_1$ ) снизился от 73 % до 59 % ( $p = 0,0001$ ). В то же время при проведении ОКО было выявлено статистически значимое снижение ПАД от 66 мм рт. ст. до 58 мм рт. ст. ( $p = 0,0008$ ) на фоне снижения САД от 138 мм рт. ст. до 126 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) и было достоверное снижение СПВ с 763 см/сек до 695 см/сек (Таблица 11). Это объясняется гипотензивными свойствами препаратов, получаемых пациентами.

Во второй группе была отмечена незначительная тенденция к снижению показателей, отражающих жесткость аорты: показатель САVI снизился с 8,8 до 8,3 ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 9), в то время, как  $A_1$  практически не менялся и составлял исходно 1,2, через 16 недель лечения - 1,13 ( $p > 0,05$ ). Наглядно изменения САVI в обеих группах представлены на рисунке 12.

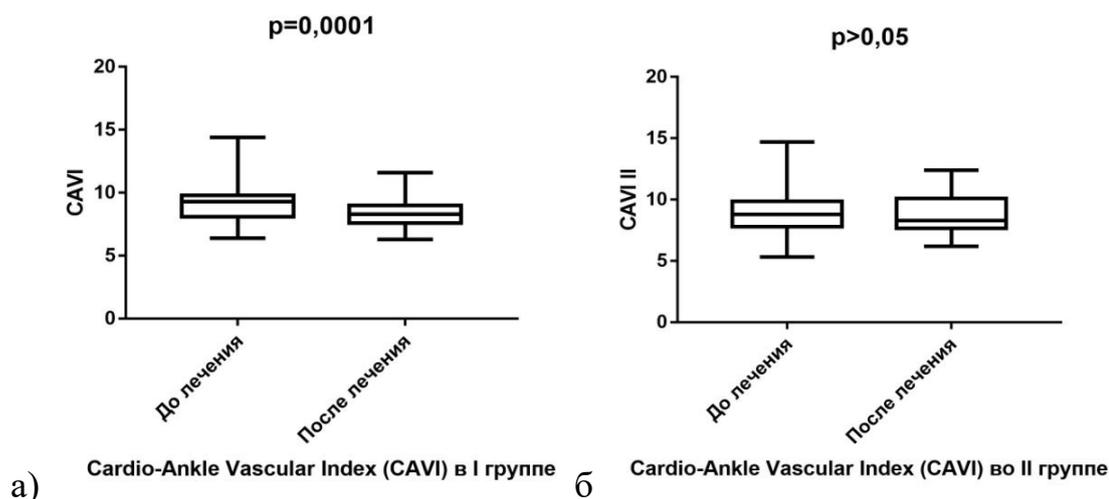


Рисунок 12. Динамика кардио-лодыжечного индекса на фоне проводимой терапии в первой (а) и во второй (б) группах.

Вместе с тем, индекс жесткости ( $S_I$ ) показал положительную динамику с тенденцией к снижению с 10,6 м/с до 9,3 м/с ( $p>0,05$ ). Изменения  $S_I$  (индекса жесткости) в обеих группах представлены на рисунке 13.

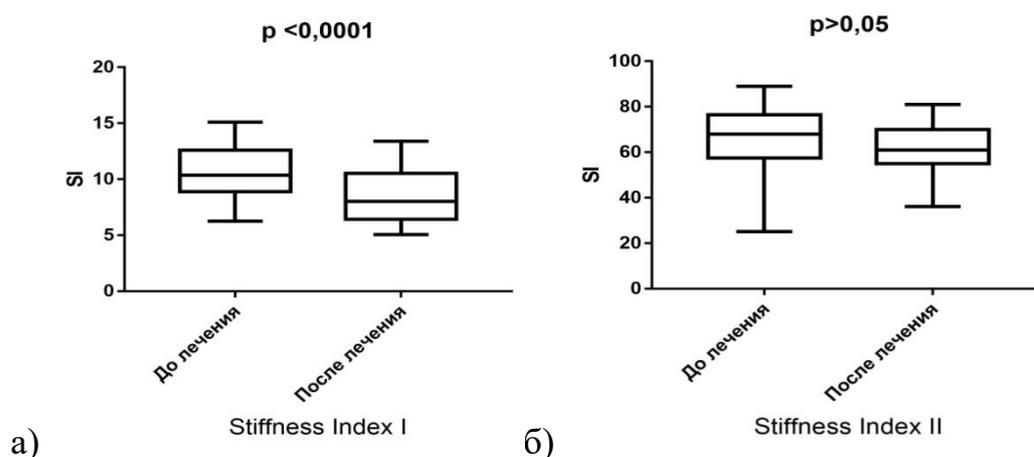


Рисунок 13. Изменение индекса жесткости при фотоплетизмографии на фоне за время 16-недельного наблюдения в первой (а) и во второй (б) группах.

На фоне получаемой терапии САД достоверно снизилось с 140 мм рт. ст. до 130 мм рт. ст. ( $p=0,01$ ), ПАД до начала терапии составило 64 мм рт. ст. и снизилось до 52 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). При этом, в отличие от первой группы, отмечалась лишь только тенденция к снижению СПВ с 757 см/сек до 754 см/сек ( $p>0,05$ ).

У данной группы отмечалось также достоверное улучшение эластичности стенки сосудов мышечного типа: индекс отражения ( $R_1$ ) снизился от 68 % до 61 % ( $p=0,03$ ).

В обеих группах зафиксировано нарастание показателя, характеризующего податливость плечевой артерии (Парт): в группе периндоприла (I группа) достоверное повышение с  $1,17 \cdot 10^6$ /мм рт. ст. до  $1,28 \cdot 10^6$ /мм рт. ст. ( $p=0,0018$ ), тенденция к его повышению в группе лозартана (II группа) – с  $1,17 \cdot 10^6$ /мм рт. ст. до  $1,18 \cdot 10^6$ /мм рт. ст. ( $p>0,05$ ).

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

### **3.7. Влияние комбинированной терапии на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца**

Проведенное эхокардиографическое исследование на этапе скринингового обследования больных подтвердило развитие структурно-функциональных изменений миокарда у исследуемой выборки пациентов (Таблица 7).

Для оценки влияния проводимой комбинированной терапии на ригидность миокарда проводилось повторное ЭХО-КГ через 16 недель после первичного обследования. Полученные данные показали значимое снижение параметров левого предсердия, которые представлены в таблице 12.

Таблица 12. Динамика параметров левого предсердия на фоне проводимой терапии

Показатель	I группа больных (периндоприл+ индапамид+ амлодипин)		P	II группа больных (лозартан+ индапамид+ амлодипин)		P
	Исходно	Через 16 недель		Исходно	Через 16 недель	
ЛП в конце диастолы, см	4,2 [4,0; 4,4]	3,9 [3,7; 4,2]	<0,0001	4,3 [3,9; 4,5]	4,0 [3,75; 4,1]	<0,001
Индекс объема ЛП, л/м <sup>2</sup>	36,1 [31,4; 38]	30,5 [26,4; 31,8]	<0,0001	35,3 [32,4; 38,3]	32 [9,4; 35,2]	<0,001
ФО ЛП, %	53,5 [45,3; 59,5]	54,5 [47,4; 60,8]	>0,05	51 [47; 53]	51 [48; 55]	>0,05
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me[25%;75%]. Сокращения: ЛП – левое предсердие; ФО – фракция опорожнения.						

Так, в первой группе больных исходно ИОЛП был повышен и составлял 36,1 л/м<sup>2</sup>, что подтверждает застой по малому кругу кровообращения, характерный при нарушении процессов расслабления в фазу диастолы. В конце исследования через 16 недель отмечалось снижение данного показателя до 30,5 л/м<sup>2</sup> (p<0,0001). При этом отмечалась тенденция к повышению ФО ЛП с 53,5 % до 54,5 % (p>0,05).

Также наблюдалось достоверное уменьшение размера ЛП в конце фазы диастолы с 4,2 см до 3,9 см (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 л/м<sup>2</sup> до 32 л/м<sup>2</sup> (p<0,001). При этом ФО ЛП оставалась неизменной – 51%.

За период 16-недельного наблюдения и лечения больных указанной комбинацией препаратов ЛП в конце диастолы во второй группе снизился с 4,3 см до 4,0 см (p<0,001).

В то же время показатели сократительной функции (ФВ), жесткости миокарда ( $E/e_{cp}$ ), гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) на фоне проведенного лечения оставались неизменными.

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

В настоящем исследовании концентрация 8-изопростана в плазме крови определялась у 34 пациентов в первой группе и у 32 пациентов во второй группе до и после проводимого комбинированного лечения. При оценке его динамики за время наблюдения отмечалось достоверное снижение его концентрации в плазме крови. Так, в группе с периндоприлом исходно этот показатель составлял 64,47 пг/мл и через 16 недель достоверно снизился до 20,65 пг/мл ( $p=0,0059$ ). В то же время, в группе с лозартаном его уровень снизился с 52,65 пг/мл до 22,01 пг/мл ( $p=0,01$ ), что свидетельствует об уменьшении окислительного стресса. Динамика изменений уровня 8-изопростана представлена в таблице 13 и на рисунке 14.

Таблица 13. Влияние 16-недельной терапии на степень выраженности оксидативного стресса у больных СНсФВ

Показатель	I группа больных (периндоприл+ индапамид+ амлодипин)		P	II группа больных (лозартан+ индапамид+ амлодипин)		P
	Исходно	Через 16 недель		Исходно	Через 16 недель	
8-изопростан, пг/мл	64,47 [39,4; 70,9]	20,65 [10,99; 32,5]	0,0059	52,65 [27,6; 68,4]	22,01 [6,51; 32,47]	0,01
Примечание: данные указаны в виде медианы и интерквартильного размаха (Me[25%;75%]).						

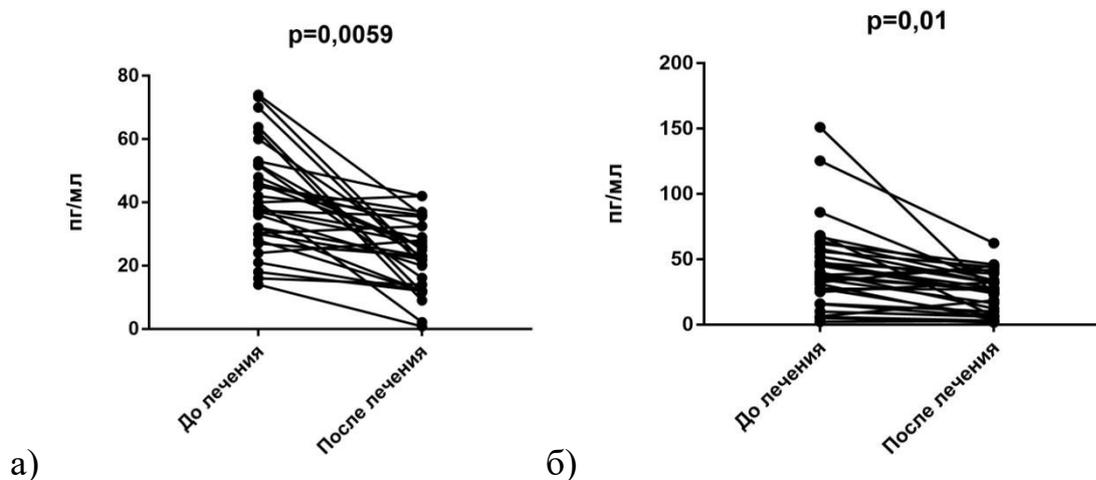


Рисунок 14. Влияние проводимой тройной комбинированной терапии на уровень 8-изопростана в плазме крови в первой (а) и во второй (б) группах.

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах больных отмечается однонаправленное достоверное снижение оксидативного стресса, проявляющегося уменьшением указанного маркера.

Следующим этапом настоящего исследования проводился поиск взаимосвязи 8-изопростана с изучаемыми параметрами до начала терапии, которые представлены в таблице 14.

Таблица 14. 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
CAVI	0,24	0,03	0,33	0,043
A <sub>I</sub>	0,55	0,033	0,56	0,07
R <sub>I</sub>	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.  
Сокращения: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; CAVI – кардиолодыжечный сердечный индекс; A<sub>I</sub>– индекс аугментации; R<sub>I</sub> – индекс отражения пульсовой волны; NT-proBNP–N-концевой отрезок мозгового натрийуретического пептида.

Так, была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь концентрации 8-изопростана в плазме крови со сниженной ЭЗВД, которая показывает степень эндотелиальной дисфункции: в первой группе R=-0,56, во второй – R= -0,75. Взаимосвязь между повышенным уровнем 8-изопростана в плазме крови и сниженным ЭЗВД в обеих группах представлена на рисунке 15.

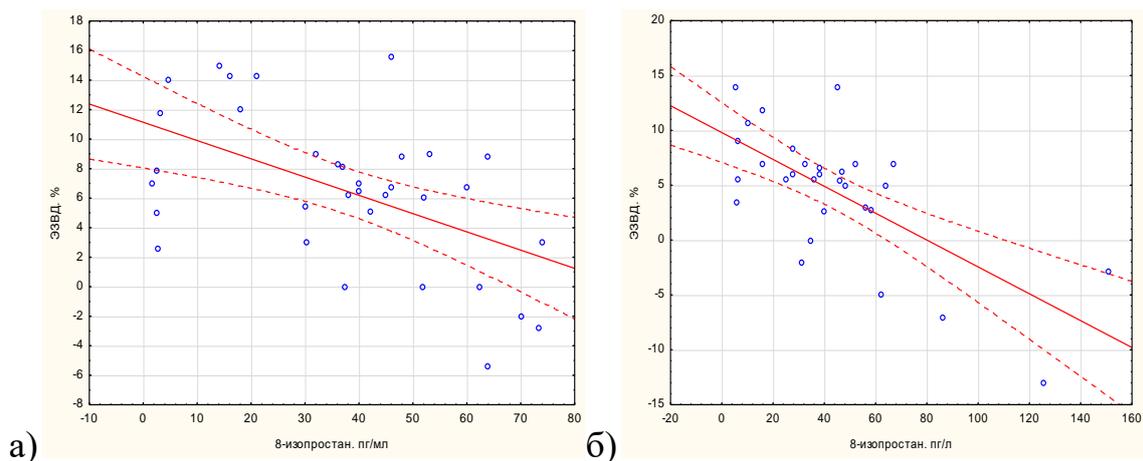


Рисунок 15. Взаимосвязь между повышенным уровнем 8-изопростана в плазме крови и сниженной ЭЗВД в первой (а) и во второй (б) группах.

В то же время выявлена статистически значимая положительная корреляционная зависимость уровня 8-изопростана с повышенным ИОЛП, который характеризует перегрузку малого круга кровообращения: в первой группе  $R=0,62$ , во второй группе –  $R=0,42$ .

В то же время выявлена слабая положительная корреляционная связь между ЭЗВД и САVI. Анализируя связь между NT-proBNP и концентрацией 8-изопростана в крови, статистически значимой ассоциации в обеих группах между данными показателями не выявлено.

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.

### 3.9. 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<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>), эндотелиальной функции (ЭЗВД, Ved, PI, RI) и оксидативного стресса. В то же время, ОПС исходно было достоверно выше в первой группе (периндоприл+индапамид+амлодипин) по сравнению со второй (лозартан+индапамид+амлодипин) – 2664 [2301; 3174] дин\*см<sup>-5</sup> против 2426 [2075; 2784] дин\*см<sup>-5</sup> (p=0,02), в связи с чем сравнение данного показателя в динамике между двумя группами не информативно.

Данные сравнительного анализа полученных результатов на фоне тройной комбинированной терапии представлены в таблице 15.

Таблица 15. Сравнительная характеристика эффективности двух схем лечения СНсФВ

Показатель	I группа больных (периндоприл+индапам ид+амлодипин)	II группа больных (лозартан+индапами д+амлодипин)	P
MLHFQ	- 15,3 (37,8%)	- 15 (36%)	>0,05
ТШХ, м	+ 88 (27,2%)	+ 76 (26,8%)	>0,05
SI, м/с	- 1,9 (18%)	- 0,74 (3,27%)	0,00137
RI, %	- 9,58 (13,8%)	- 4,9 (3,4%)	0,02408
Скорость пульсовой волны, см/сек	- 67,3 (7,4%)	- 33,85 (1,7%)	>0,05
Систолическое АД, мм рт ст	- 13,8 (9,02%)	- 20,4 (9,6%)	>0,05
Пульсовое АД, мм рт ст	- 8,1 (10,7%)	- 8,6 (11,7%)	>0,05
Диастолическое АД, мм рт ст	- 8,6 (9,1%)	- 3,07 (1,98%)	>0,05
Общее периферическое сопротивление, дин*см <sup>-5</sup>	- 341,8 (8,8%)	- 200 (4,5%)	>0,05
Парт, *10 <sup>6</sup> /мм рт.	+ 0,16 (20,3%)	+ 0,05 (9,4%)	>0,05
Удельное периферическое сопротивление, дин/с/см <sup>-5</sup>	- 4,3 (10,1%)	- 2,9 (7,1%)	>0,05
CAVI	- 0,89 (9,01%)	- 0,73 (5,25%)	0,04779
AI	- 0,14 (9,7%)	- 0,07 (4,23%)	0,00441
Ved, см/сек	+ 0,08 (3,9%)	+ 2,3 (1,27%)	>0,05
PI	- 1,35 (0,3%)	-0,06 (32,3%)	>0,05
RI	- 0,24 (7,6%)	-0,06 (68,9%)	>0,05
ЛП в диастолу, см	- 0,33 (7,6%)	- 0,12 (2,7%)	>0,05
Индекс объема ЛП, л/м <sup>2</sup>	- 3,73 (10,8%)	- 2,97 (7,9%)	>0,05
8-изопростан, пг/мл	- 19,9 (36,1%)	- 18 (30,4%)	>0,05

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

Сокращения: MLHFQ – опросник Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой; SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения пульсовой волны; АД – артериальное давление; Парт – податливость плечевой артерии; CAVI – кардио-лодыжечный сердечный индекс; AI – индекс аугментации; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; Ved – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока; PI – индекс пульсации; Ri – индекс резистентности; ЛП – левое предсердие.

Сравнительный анализ результатов настоящего исследования доказал, что использование тройной комбинированной терапии при лечении СНсФВ приводит к улучшению состояния эндотелиальной функции, снижению показателей сосудистой жесткости, оксидативного стресса, а также улучшению клинического статуса больных. При этом, при сравнении влияния двух схем лечения в динамике на показатели эндотелиальной функции и сосудистой жесткости отмечалось преимущество в группе периндоприла над лозартаном. После проведенного статистического анализа было выявлено достоверное преимущество в эффективности проводимого лечения в первой группе по сравнению со второй: по данным проведенной фотоплетизмографии процент снижения ( $\Delta$ , %) индекса жесткости ( $S_I$ ) составил 18% в группе с периндоприлом и 3,27% в группе с лозартаном ( $p=0,001374$ ), как и процент снижения ( $\Delta$ , %) индекса отражения пульсовой волны ( $R_I$ ), который в первой группе составил 13,8%, во второй – 3,4% ( $p=0,024075$ ). Данные проведенной объемной сфигмографии также показали статистически значимое преимущество периндоприла по сравнению с лозартаном: процент снижения ( $\Delta$ , %) САVI за время наблюдения составил 9,01% в первой группе и 5,25% - во второй ( $p=0,04779$ ), индекс аугментации ( $A_I$ ) ( $\Delta$ , %) снизился на фоне проводимого лечения на 9,7% в первой группе и на 4,23% - во второй ( $p=0,0044$ ). 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 между двумя группами не выявлено.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие о хорошем протективном эффекте при лечении СНсФВ двумя разными комбинациями препаратов.

Несмотря на то, что используемые препараты применяются, в основном, при лечении АГ, тем не менее, они могут использоваться у пациентов с СНсФВ, в связи с чем, было предположено, что комбинация блокатора РААС, диуретика и АК приведет к снижению прогрессирования СНсФВ.

Таким образом, для выполнения настоящего исследования было отобрано 98 пациентов, которые были разделены на две группы до назначения тройной комбинированной терапии и обследованы с оценкой параметров артериальной жесткости и оксидативного стресса исходно и через 16 недель после начала лечения.

Учитывая вышеизложенное о препаратах, представленных в исследовании, были получены следующие результаты: при проведении опроса с использованием опросника MLHFQ выявлено достоверное улучшение качества жизни больных на фоне проводимого лечения в течение 16 недель в обеих группах. Также при проведении ТШХ отмечалось статистически значимое повышение толерантности больных к физическим нагрузкам, что свидетельствует об улучшении клинического статуса при проводимом лечении.

По данным проведенного исследования G. Yip и соавт. у пациентов с клиническими проявлениями СН и ФВ >45% при лечении комбинацией препаратов БРА + диуретик (в первой группе) или иАПФ + диуретик (во второй) в течение года также отмечалось достоверное улучшение показателей качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам [169].

За время наблюдения в настоящем исследовании при проведении манжеточной пробы с оценкой ЭЗВД было выявлено статистически значимое улучшение эндотелиальной функции сосудистой стенки с достижением целевых

значений ЭЗВД ( $>10\%$ ). При этом у больных с исходно парадоксальной реакцией в виде вазоспазма через 16 недель после проведенного лечения в ответ на пробу с реактивной гиперемией отмечалась вазодилатация, что свидетельствует о лекарственном восстановлении функции эндотелия. При этом терапия комбинацией препаратов, включающей периндоприл, вызывает более выраженное повышение ЭЗВД, что напрямую связано с описанным выше механизмом [40, 63, 91].

Вместе с тем, выявлено достоверное повышение максимальной конечной диастолической скорости в группе с периндоприлом и тенденция к ее повышению в группе с лозартаном.

Результаты ранее проведенных исследований также показали, что различные препараты из групп блокаторов РААС улучшают функцию эндотелия за счет снижения влияния АТ II, способствующего системному воспалению, что связано с высокой тканевой афинностью используемого в исследовании иАПФ и активным накоплением его в эндотелиальных клетках. Так, например, в работе Ghiadoni и соавт. (2002г) терапия кандесартаном в течение года повышает высвобождение NO и снижает вазоконстрикцию, как и в работе Ghiadoni и соавт. (2007г), где было выявлено, что при лечении больных с АГ рамиприлом в течение 3 месяцев отмечалось достоверное повышение ЭЗВД [44].

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

секретирующего фенотипа миоцитов в миофибробласты, благодаря чему увеличивается синтез коллагена I типа, который отвечает за процессы фиброгенеза, повышая тем самым жесткость миокарда и сосудистой стенки [142].

Результаты исследования также показали снижение сопротивления току крови в сосудах на уровне артериол и прекапилляров (ОПС и УПС). Однако при лечении комбинацией с лозартаном отмечалась лишь тенденция к снижению ОПС на уровне артериол с 2426 [2075; 2784] дин\*см<sup>-5</sup> до 2287 [2051; 2585] дин\*см<sup>-5</sup> ( $p>0,05$ ), в отличие от периндоприла, результаты которого показали статистически значимое снижение данного показателя с 2664 [2301; 3174] дин\*см<sup>-5</sup> до 2380 [2135; 2782] дин\*см<sup>-5</sup> ( $p=0,0002$ ).

Артериальная жесткость признана маркером сердечно-сосудистых заболеваний и связанным с ними прогнозом, а изменение жесткости аорты и ее крупных ветвей является их предиктором [19, 122].

Согласно рекомендациям АНА (2015г), оценивать артериальную жесткость следует по скорости пульсовой волны (СПВ) и согласно европейским (2007г) и российским (2008г) клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ, СПВ является одним из маркеров, характеризующих субклиническое поражение органов-мишеней при АГ [20, 109, 153].

В настоящее время для оценки жесткости сосудов эластического типа также активно используют кардио-лодыжечный сердечный индекс – САVI (cardio-ankle vascular index), который, в отличие от СПВ, не зависит от уровня АД. При оценке центральной пульсовой волны также следует обращать внимание на три основных показателя: САД, ПАД и индекс аугментации ( $A_1$ ).

При оценке жесткости крупных сосудов (аорты и ее главных ветвей) и ее динамики на фоне проводимой терапии при проведении объемной сфигмографии в настоящем исследовании было выявлено значимое снижение индекса САVI с 9,3 [8,1; 9,8] до 8,3 [7,6; 9] ( $p<0,0001$ ) в первой группе и индекса аугментации ( $A_1$ ) с 1,21 [1,07; 1,32] до 1,1 [0,92; 1,24] ( $p<0,0001$ ). Известно, что  $A_1$ , характеризующий волну отражения в сосудах бассейна нижней половины тела,

высоко коррелирует с ПАД. При этом во второй группе результаты проведенных исследований показали незначительную тенденцию к снижению индексов САVI с 8,8 [7,8; 9,8] до 8,3 [7,6; 10,1] ( $p > 0,05$ ) и  $A_1$  с 1,2 [0,99; 1,43] до 1,13 [1; 1,46] ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, СПВ также достоверно снизилась в группе периндоприла и показала отчетливую тенденцию к снижению в группе лозартана, что также свидетельствует о снижении артериальной жесткости. Указанный феномен связан с комплексным действием препаратов на эластичность аорты, который позволяет замедлить процесс развития фиброза, а в другом случае, восстановить некоторое количество эластических волокон. В работе Uehara G. и Takeda H. на фоне лечения лозартаном в течение 12 месяцев у пациентов с АГ и СД также не было получено статистически значимой динамики САVI [157]. С другой стороны, по данным Борисовой Е.В. и соавт. при лечении больных с эссенциальной артериальной гипертонией комбинацией препаратов периндоприл+индапамид в течение 12 недель отмечалось достоверное снижение САVI [3].

По результатам настоящего исследования также отмечалось статистически значимое снижение размера ЛП в фазу диастолы, которое сопровождалось снижением ИОЛП. Однако параметры, характеризующие состояние стенки ЛЖ, а также ригидность миокарда ( $E/e_{cp}$ ) после 16-недельного лечения значительно не изменились.

На сегодняшний день оксидативный стресс является одним из ведущих факторов, повреждающих сосудистую стенку, нарушая синтез 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 этом доказано уменьшение интенсивности оксидативного стресса на фоне проводимой комбинированной терапии по результатам проведенного иммуноферментного анализа с определением уровня 8-изопростана в плазме крови. Эти данные подтверждают результаты проведенной ранее экспериментальной работы на животных, которые доказали снижение

сердечного и системного окислительного стресса при лечении в течение 4 недель лозартаном [165].

Проведенный корреляционный анализ подтверждает роль оксидативного стресса в патогенезе эндотелиальной дисфункции, от которой зависит эластичность сосудистой стенки. При усугублении эндотелиальной дисфункции за счет прогрессивному накоплению свободных радикалов, что сопровождается нарастанием жесткости стенки сосудов разного калибра и повышением давления в полости ЛП и приводит к формированию СНсФВ.

Настоящее исследование доказало, что комбинированная терапия с использованием препаратов, влияющие одновременно на несколько механизмов развития СНсФВ и обладающих тканевым эффектом, способствует замедлению процессов развития данного синдрома, снижая выраженность оксидативного стресса, который играет ключевую роль в патогенезе СНсФВ, что сопровождается улучшением эндотелиальной функции. Используемая комбинация препаратов способствует улучшению функциональных параметров сосудов микроциркуляторного русла с восстановлением эластического компонента и снижению жесткости сосудов различного типа.

Однако, важно отметить, что результаты, характеризующие жесткость артериальной стенки, в том числе СПВ, ОПС, УПС, САVI и  $A_1$ ,  $S_1$  и  $R_1$  при лечении комбинацией препаратов с периндоприлом показали достоверное улучшение, в то время как при использовании комбинации препаратов с лозартаном отмечалась незначительная тенденция к снижению ригидности сосудистой стенки, что позволяет предположить, что использование иАПФ с наиболее выраженным тканевым эффектом превалирует над лозартаном в отношении скорости оказываемых изменений на сосудистую стенку, что, возможно, связано с эффектом снижения деградации брадинина у иАПФ и коротким курсом проводимой терапии.

На сегодняшний день проведен ряд работ с оценкой влияния блокаторов РААС на эластические свойства и жесткость сосудистой стенки у больных с АГ. Так, в исследовании DAPHNET при лечении больных с АГ и СД-2

периндоприлом наблюдалось улучшение ригидности сонной артерии, не зависимо от суточного профиля АД, что дает предположить, что периндоприл способен снижать структурное ремоделирование артериальной стенки. В другом исследовании лечение пациентов с ГБ комбинацией препаратов периндоприл+амлодипин достоверно снижало центральное и пульсовое АД по сравнению с комбинацией препаратов атенолол+бендрофлуметиазид, несмотря на одинаковое снижение АД в обеих группах больных.

С другой стороны, в исследовании LIFE было выявлено, при лечении АГ лозартаном происходит более выраженное уменьшение ИММ ЛЖ по сравнению с группой, получавшей терапию атенололом [158]. Как и в ряде других исследований, которые доказали антифибротический эффект БРААС, которые стимулировали регресс гипертрофии миокарда [54, 114].

Также существуют данные работ, в которых сравнивали влияния разных групп блокаторов РААС, однако, результаты проведенных исследований неоднозначны. Так, например, M.Wang и соавт. в своей работе показали, что при лечении больных СНсФВ комбинацией БРА+диуретик в первой группе и иАПФ+диуретик – во второй податливость миокарда улучшилась более достоверно в группе с БРА, в то время как толерантность к физическим нагрузкам – в группе с иАПФ [169].

В проведенном в 2016 году мета-анализе было проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 12 532 пациентов с диагностированной СНсФВ, по результатам которого выявили, что ингибиторы РААС снизили жесткость миокарда и количество повторных госпитализаций от СН, не влияя при этом на смертность [174].

Учитывая многогранную схему патогенеза СНсФВ, лечение данного синдрома должно быть направлено на основные факторы риска и может включать широкий спектр фармакологических препаратов, которые доказали безопасность и эффективность в снижении гипертрофии миокарда и сосудов.

Назначение диуретической терапии при данном синдроме обосновано необходимостью снижения внутрижелудочкового давления, а также давления в

системе малого круга кровообращения (легочной артерии). Важно отметить, что тиазидоподобный диуретик индапамид оказывает протективный эффект на сосудистую стенку за счет снижения образования коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует повышению синтеза простагландина  $E_2$  [29].

В то же время, амлодипин, являясь блокатором кальциевых каналов третьего поколения, имеет высокое сродство с липидным слоем клеточной мембраны. Согласно данным клинических и экспериментальных исследований, амлодипин обладает не только гипотензивным свойством за счет расслабления клеток гладкой мускулатуры сосудов, снижая, тем самым, постнагрузку, но и антиоксидантной активностью, благодаря своему липофильному свойству, за счет которого легко проникает внутрь клетки и предотвращает перекисное окисление липидов [72, 81].

Поскольку АК в первую очередь влияют на клеточное взаимодействие эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток микроциркуляторного русла, моноцитов и тромбоцитов, применение АК сопровождается снижением оксидативного стресса [117].

Учитывая, что с возрастом происходит более интенсивная активация нейрогуморальных систем в качестве компенсаторного механизма, медиатором которой является ангиотензин II, стимулирующий синтез коллагена I типа, повышая тем самым жесткость стенки артерии, наиболее логичным для лечения данного синдрома является использование блокаторов РААС [166]. Ингибирование РААС не только снижает АД, но также замедляет процесс отложения внеклеточного матрикса, гипертрофию миоцитов, воспаление и повреждение эндотелия, а также, по результатам ряда клинических испытаний и экспериментальных работ, улучшает параметры диастолической функции при АГ [159].

Защитные эффекты иАПФ хорошо изучены и, в основном, объясняются ингибированием образования АТ II. Однако, важно отметить, что немалую роль в кардиопротекции иАПФ играет их способность повышать концентрацию

брадикинина путем блокирования его распада, что особенно важно при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку длительное избыточное выделение тканевого АПФ приводит к нарушению баланса между АТ II и брадикинином, повышая уровень АТ II, в результате чего развивается эндотелиальная дисфункция [24, 63, 91, 110].

ИАПФ, в первую очередь, являются антагонистами распада брадикинина, нежели ингибиторами образования АТ II и периндоприл обладает большей селективностью в отношении накопления брадикинина по сравнению с остальными иАПФ (эналаприл, рамиприл, квиноприл и трандолаприл) [38, 39].

Другая группа блокаторов РААС – БРА, также могут предотвращать (или снижать) повреждение органов мишеней, при этом, не влияя напрямую на метаболизм брадикинина.

Однако, при блокаде рецепторов АТ 1 типа АТ II проявляет свои свойства через рецепторы АТ 2 типа, стимулируя выработку NO, который повышает активность брадикинина через свои  $B_2$  рецепторы. В то же время, по данным Bonde et al, лозартан напрямую связывается и активирует  $B_2$  рецепторы [67, 91].

Учитывая выше изложенное, в настоящем исследовании использовали блокаторы РААС на фоне применения дополнительных средств (АК и тиазидоподобного диуретика) с целью оценки влияния их комбинации на эластические свойства сосудистой стенки и степень выраженности оксидативного стресса и определения их эффективности в предотвращении развития СНсФВ и возможных осложнений его течения.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что трехкомпонентная терапия при лечении СНсФВ является наиболее оптимальной для данной категории больных, поскольку позволяет перекрыть несколько механизмов его формирования, с учетом того, что СНсФВ является полиэтиологическим заболеванием. Вместе с тем, необходимо отметить, что комбинация иАПФ+АК+диуретик является более предпочтительной у пациентов с более тяжелым течением и клиническим проявлением СНсФВ с достоверным

снижением жесткости сосудистой стенки и эффективным улучшением состоянием эндотелиальной функции.

### **Заключение**

Выявление СНсФВ на ранней стадии и своевременное лечение имеет ключевое значение в ведении больных, благодаря чему можно предотвратить развитие осложнений.

Вместе с тем, определение и контроль состояния сопутствующих заболеваний дает возможность целенаправленно использовать доступные методы лечения для замедления процессов, способствующих развитию данного синдрома.

Все проведенные ранее исследования заключались в поиске единственного средства для лечения СНсФВ, в том числе CHARM (2003г), I-PRESERVE (2005г), PEP-CHF (2006г), TOPCAT (2012г) [42, 113, 131, 171].

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.

Полученные результаты подтверждают необходимость своевременной диагностики СНсФВ и контроль состояния сопутствующей патологии для предотвращения развития осложнений. Также полученные данные позволяют с высокой долей уверенности предположить, что для замедления развития и прогрессирования синдрома с многогранным патогенезом необходимо использование многокомпонентной терапии, включающей препараты, обладающие не только гипотензивным, но и тканевым эффектом.

В проведенной работе решена важная научная задача в кардиологии – улучшение эффективности лечения пациентов с СНсФВ на основе комплексного подхода с выбором комбинированных методов лечения.

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.

Проведенный сравнительный анализ показал превалирующее влияние иАПФ с наиболее выраженной тканевой афинностью (периндоприл) по сравнению с БРА (лозартан) на жесткость артериальной стенки при комбинированном лечении, что определяет необходимость отдавать предпочтение периндоприлу при ведении пациентов с СНсФВ.

## 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 афинностью (периндоприлу) и положительным влиянием на жесткость сосудистой стенки по сравнению с БРА (лозартаном).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

По результатам данного исследования рекомендуется провести дальнейшее изучение методики представленного комплексного подхода (немедикаментозного и медикаментозного) в терапии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и уточнить его эффективность при дальнейшей разработке темы с выявлением динамики оксидативного стресса и артериальной жесткости на фоне комбинированного лечения. Проведение данного исследования с использованием новых фармакологических методов терапии позволит также уточнить его влияние, в перспективе, на клинические исходы при сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- КДД – конечно–диастолическое давление
- САVI – кардио–лодыжечно сосудистый индекс
- ЛП – левое предсердие
- ЛЖ – левый желудочек
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- ОССН – общество специалистов по сердечной недостаточности
- ОПС – общее периферическое сопротивление
- Парт - податливость плечевой артерии
- РААС – ренин–ангиотензин–альдостероновая система
- САД – систолическое артериальное давление
- СД - 2 – сахарный диабет 2 типа
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность
- СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
- СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса
- СПВ – скорость распространения пульсовой волны
- ТШХ – тест 6 – минутной ходьбы
- УПС – удельное периферическое сопротивление
- ФВ – фракция выброса
- ЧСС – частота сердечных сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭХО-КГ – эхокардиография

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

A<sub>T</sub> – 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)

NO – оксид азота

NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

SI – индекс жесткости

PKG - протеинкиназа G

RI – индекс отражения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов А.Г., Пухаева А.А., Никитина Н.Н. и др. Неинвазивная оценка гемодинамики при сердечно – сосудистых заболеваниях в практике врача – терапевта участкового методом объемной компрессионной осциллометрии «АПКО – 8 – РИЦ». Учебно-методическое пособие для врачей. – Москва. – 2007. – С. 27
2. Ахильгова З.М. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джигоева З.Р. и соавт. // *Cardiosоматика*. – 2018. – №9(4). – С. 32-37.
3. Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией / Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. // *Кардиология*. – 2019. – №59(3) - С. 18-26.
4. Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2013. – №1. – С. 14-22.
5. Василькова Т.Н. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии / Т.Н. Василькова, Т.Б. Баклаева, С.И. Матаев, Ю.А. Рыбина // *Практическая медицина*. – 2014. – №7(76). – С. 117-122.
6. Васюк Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е. Л. и соавт. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – №15(2). – С. 4-19.
7. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции / В.И. Козлов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2003. – №2. – С. 79-85

8. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В.И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. – №5. – С. 84-101.
9. Кугаевская Е.В. Ингибиторы АПФ – активаторы кининовых рецепторов / Кугаевская Е. В., Елисеева Ю. Е. // BiomedKhim. – 2011. – 57(3). – С. 282-99.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации ОССН РКО РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. – 2018. – 58 (6S). – С. 8-158.
11. Мартынов А.И. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума. М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. – С. 48.
12. Милягин В.А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – №2(16). – С. 134-143.
13. Осипова О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О.А. Осипова, К.Г. Плаксина, А.А. Комисов, О.А. Годлевская // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2015. – №22(219). – С. 18-25.
14. Остроумова О.Д. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, И.И. Копченков и др. // Системные гипертензии. – 2015. – №12(2). – С. 43-48.
15. Оттева Э.Н. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Оттева Э. Н., Клинкова Е. В., Гарбузова О. Г. и соавт. // Клиническая медицина 2012. – №1. – С. 4-11
16. Рогова Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – №2. – С. 86-89.

17. Сумин А. Н. Оценка сердечно-сосудистого лодыжечного индекса при кардио-васкулярных заболеваниях. Методические рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов / Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Баштанова Т.Б. // Кемерово. – 2014. – С. 89.
18. Терегулов Ю.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечнососудистых осложнений: методы оценки / Ю.Э. Терегулов, А.Э. Терегулов // Практическая медицина. – 2011. – №4(52). – С. 133-137.
19. Фундаментальная клиническая физиология. Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. Москва: издательский центр «Академия», 2004. – С. 31-43.
20. Чазова И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. // Системные гипертензии 2019. – Т. 16(1). – С. 6-31.
21. Чикина С.Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями // Практическая пульмонология. – 2015. – №4. – С. 34-8.
22. Шпак Л.В. Преимущества объемной компрессионной осциллометрии в оценке кардиогемодинамике при артериальной гипертензии / Л.В. Шпак // Верхневолжский медицинский журнал. – 2016. – №15. – С. 11-17
23. Adams V. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction / Adams V., Alves M., Fischer T. et al. // J Appl Physiol. – 2015. – Vol. 119 (6). – P. 745-52.
24. Ancion A. Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril / Ancion A., Tridetti J., Nguyen Trung M. L. et al. // Cardiol Ther. – 2019. – Vol. 8(2). – P. 179-91.
25. Arbab-Zadeh A. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance / Arbab-Zadeh A., Dijk E., Prasad A. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110(13). – P. 1799-805.

26. Beckett N. S. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358(18). – P. 1887-98.
27. Behlouli H. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire / Behlouli H., Feldman D. E., Ducharme A. et al. // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2009. – P. 6242-6.
28. Bonde M. M. The angiotensin II type 1 receptor antagonist Losartan binds and activates bradykinin B2 receptor signaling / Bonde M. M., Olsen K. B., Erikstrup N. et al. // *Regul Pept.* – 2011. – Vol. 167(1). – P. 21-5.
29. Bonnans C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / Bonnans C., Chou J., Werb Z. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 786–801.
30. Borlaug B. A. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / Borlaug B. A., Nishimura R. A., Sorajja P. et al. // *Circ Heart Fail.* – 2010. – №3. – P. 588–95.
31. Borlaug B. A. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study / Borlaug B. A., Redfield M. M., Melenovsky V. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(5). – P. 944-52.
32. Brilla C.G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102(12). – P. 1388-93.
33. Brouwers F. P. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / Brouwers F. P., de Boer R. A., van der Harst P. et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(19). – P. 1424-31.
34. Bruining N. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies / Bruining N., de Winter S., Roelandt J. et al. // *Coron Artery Dis.* – 2009. – Vol. 20. – P. 409–14.

35. Buggey J. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients / Buggey J., Mentz R. J., Pitt B. et al. // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 169(3). – P. 323-33.
36. Carey R. M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation / Carey R. M., Siragy H. M. // *Endocr Rev.* – 2003. – Vol. 24(3). – P. 261-71.
37. Carretta R. Arterial compliance and baroreceptor sensitivity after chronic treatment with indapamide / Carretta R., Fabris B., Bardelli M. et al. // *J Hum Hypertens.* – 1988. – Vol. 2(3). – P. 171-5.
38. Ceconi C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE / Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2007. – Vol. 577(1-3). – P. 1-6.
39. Ceconi C. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies / Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21(6). – P. 423-9.
40. Ceconi C. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / Ceconi C., Fox K. M., Remme W. J. et al. // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 73(1). – P. 237-46.
41. Cheng S. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study / Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L. M. et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122(6). – P. 570-8.
42. Cleland J. G. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / Cleland J. G., Tendera M., Adamus J. et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27(19). – P. 2338-45.
43. Clozel M. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan / Clozel M., Salloukh H. // *Ann Med.* – 2005. – Vol. 37(1). – P. 2-12.

44. Collier P. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / Collier P., Watson C.J., Voon V. et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13. – P. 1087-95.
45. Cosentino F. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists / Cosentino F., Savoia C., De Paolis P. et al. // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18(4). – P. 493-9.
46. Crea F. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift / Crea F., Bairey Merz C. N., Beltrame J. F. et al. // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38(7). – P. 473-7.
47. Daniels L. B. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study / Daniels L. B., Clopton P., Bhalla V. et al. // *American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 151(5). – P. 999-1005.
48. Das S. R. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study / Das S. R., Drazner M. H., Dries D. L. et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(14). – P. 2163-8.
49. Davis B. R. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial / Davis B. R., Kostis J. B., Simpson L. M., et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118(22). – P. 2259-67.
50. De Ciuceis C. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension / De Ciuceis C., Salvetti M., Painsi A. et al. // *Intern Emerg Med*. – 2017. – Vol. 12(7). – P. 963-74.
51. De Gasparo M. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors / de Gasparo M., Catt K. J., Inagami T. et al. // *Pharmacol Rev*. – 2000. – Vol. 52(3). – P. 415-72.

52. De las Fuentes L. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass / de las Fuentes L., Brown A. L., Mathews S. J. et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28(5). – P. 553-9.
53. Deswal A. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF) / Deswal A., Richardson P., Bozkurt B. et al. // *J Card Fail.* – 2011. – Vol. 17(8). – P. 634-42.
54. Devereux R. B. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial / Devereux R. B., Dahlöf B., Gerds E. et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(11). – P. 1456-62.
55. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man / R.B.Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 613-618
56. Dhingra R. Diabetes and the risk of heart failure / Dhingra R., Vasan R. S. // *Heart Fail Clin.* – 2012. – Vol. 8(1). – P. 125-33.
57. Díez J. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients / Díez J., Querejeta R., López B. et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105(21). – P. 2512-7
58. Dinicolantonio J. J. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril / Dinicolantonio J. J., Lavie C. J., O'Keefe J. H. // *Postgrad Med.* – 2013. – Vol. 125(4). – P. 154-68.
59. Dunlay, S.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / Dunlay S. M., Roger V. L., Redfield M. M. // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – №14. – P. 591–602.
60. Lang R.M. Echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1-39
61. Edelmann F. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction / Edelmann F.,

- Stahrenberg R., Gelbrich G. et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2011. – Vol. 100(9). – P. 755-64.
62. Edgley A.J. Targeting fibrosis for the treatment of heart failure: a role for transforming growth factor- $\beta$  / Edgley A.J., Krum H., Kelly D.J. // *Cardiovasc Ther.* – 2012. – Vol. 30(1). – P. 30-40.
63. Erdös E. G. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors are allosteric enhancers of kinin B1 and B2 receptor function / Erdös E. G., Tan F., Skidgel R. A. // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55(2). – P. 214-20.
64. Evans J. M. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus / Evans J. M., Doney A. S., AlZadjali M. A. et al. // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106(7). – P. 1006-10.
65. Fallick C. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation / Fallick C., Sobotka P. A., Dunlap M. E. // *Circ Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4(5). – P. 669-75.
66. Fang L. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease / Fang L., Murphy A. J., Dart A. M. // *Front Pharmacol.* – 2017. – №8. – P. 186.
67. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 659–66.
68. Ferrari R. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium / Ferrari R., Guardigli G., Ceconi C. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2010. – Vol. 24(4). – P. 331-9.
69. Ferrario C. M. Intracrine angiotensin II functions originate from noncanonical pathways in the human heart / Ferrario C. M., Ahmad S., Varagic J. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2016. – Vol. 311(2). – P. 404–14.
70. Fonarow G. C. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the

- OPTIMIZE-HF Registry / Fonarow G. C., Stough W. G., Abraham W. T. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(8). – P. 768-77.
71. Franssen C. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Franssen C., Chen S., Unger A., KorkmazI. // *JACC: Heart Failure.* – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 312-24.
72. Ganado P. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells / Ganado P., Ruiz E., Del Rio M. et al. // *European Journal of Pharmacology.* – 2001. – Vol. 428(1). – P. 19-27.
73. Ganado P., Ruiz E., M. Del Rio et.al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology.* – 2001. – Vol. 428(1). – P. 19-27.
74. Gevaert A. B. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology / Gevaert A. B., Boen J. R. A., Segers V. F., Van Craenenbroeck E. M. // *Front Physiol.* – 2019. – №10. – P. 638.
75. Gevaert A. B. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training / Gevaert A. B., Lemmens K., Vrints C. J., et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume.* – 2017. – Vol. 4865756. – P. 17.
76. Goetze J. P. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides // *Results Probl Cell Differ.* – 2010. – №50. – P. 97-120.
77. Gorini S. Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone-Related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease / Gorini S., Marzolla V., Mammi C. et al. // *Biomolecules.* – 2018. – Vol. 8(3). – P. 96.
78. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study / Guazzi M., Vicenzi M., Arena R., Guazzi M. D. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124(2). – P. 164-74.
79. Haasemann M. Agonist-induced redistribution of bradykinin B2 receptor in caveolae / Haasemann M., Cartaud J., Muller-Esterl W., Dunia I. // *J Cell Sci.* – 1998. – Vol. 111(7). – P. 917-28.

80. Hasegawa H., Takano H., Kohro T. et al. Amelioration of hypertensive heart failure by amlodipine may occur via antioxidative effects / Hasegawa H., Takano H., Kohro T. et al. // *Hypertens Res.* – 2006. – Vol. 29(9). – P. 719-29.
81. Hawkins N. M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / Hawkins N. M., Petrie M. C., Jhund P. S. et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11(2). – P. 130-9.
82. Heldin C. H. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins / Heldin C. H., Miyazono K., ten Dijke P. // *Nature.* – 1997. – Vol. 390. – P. 465–71.
83. Hirata K. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure / Hirata K., Adji A., Vlachopoulos C., O'Rourke M. F. // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 96(10). – P. 1436-40.
84. Ho J. E. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction / Ho J. E., Lyass A., Lee D. S. et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(2). – P. 279-86.
85. Horn M.A. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodeling / Horn M. A., Trafford A. W. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 93. – P. 175–85.
86. Huis In't Veld A. E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing / Huis In 't Veld A. E., de Man F. S., van Rossum A. C., Handoko M. L. // *Neth Heart J.* – 2016. – Vol. 24(4). – P. 244-51.
87. Ibrahim N. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management / Ibrahim N., Januzzi J. L. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2015. – Vol. 13(9). – P. 1017-30.
88. Jaspard E. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides / Jaspard E., Wei L., Alhenc-Gelas F. // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268(13). – P. 9496-503.
89. Kakoki M. The kallikrein-kinin system in health and in diseases of the kidney / Kakoki M., Smithies O. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75(10). – P. 1019-30.

90. Kalra P. R. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia / Kalra P. R., Tigas S. // *Int J Cardiol.* – 2002. – Vol. 85(1). – P. 125-32.
91. Kayashima Y. The kallikrein-kinin system and oxidative stress / Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2012. – Vol. 21(1). – P. 92-6.
92. Kinsara A. J. Metformin in heart failure patients / Kinsara A. J., Ismail Y. M. // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 70(1). – P. 175-6.
93. Koh K.K. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension / Koh K.K., Han S.H., AHN J.Y. et.al. // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 133(1). – P. 23-31.
94. Kosmala W. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade / Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Szczepanik-Osadnik H. et al. // *Heart.* – 2013. – Vol. 99 (5). – P. 320-6.
95. Krüger M. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs / Krüger M., Kötter S., Grützner A. et al. // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 87-94.
96. Lam C. S. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community / Lam C. S., Lyass A., Kraigher-Krainer E. et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124(1). – P. 24-30.
97. Lang R.M. Recommendation for cardiac chamber quantification by Leeb-Lundberg L. M. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences / Leeb-Lundberg L. M., Marceau F., Müller-Esterl W. et al. // *Pharmacol Rev.* – 2005. – Vol. 57(1). – P. 27-77.
98. Levy B. I. How to Explain the Differences Between Renin Angiotensin System Modulators // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 18(S). – P. 134–41.
99. Libby P. Once more unto the breach: endothelial permeability and atherogenesis // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40(11). – P. 938-40.

100. Libby P. Vascular endothelium and atherosclerosis / Libby P., Aikawa M., Jain M.K. // *Handb Exp Pharmacol.* – 2006. – Vol. 176 (2). – P. 285-306.
101. Linssen G. C. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction / Linssen G. C., Rienstra M., Jaarsma T. et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13(10). – P. 1111-20.
102. Liu T. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure / Liu T., Song D., Dong J. et al. // *Front Physiol.* – 2017 – №8. – P. 238.
103. López B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure / López B., Querejeta R., González A. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 2028–35.
104. López B. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / López B., González A., Beaumont J. et al. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 859–67.
105. Lourenço A. P. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / Lourenço A. P., Leite-Moreira A. F., Balligand J. L. et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20(2). – P. 216-27.
106. Madamanchi C. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M. S. // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176(3). – P. 611-7.
107. Maier L. S. RANoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study / Maier L. S., Layug B., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 115-22.

108. Mak G.J. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone / Mak G.J., Ledwidge M.T., Watson C.J. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (18). – P. 1674-82.
109. Mancia G. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25(6). – P. 1105-87.
110. Manolis A. J. Cardioprotective properties of bradykinin: role of the B(2) receptor / Manolis A. J., Marketou M. E., Gavras I., Gavras H. // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33(8). – P. 772-7.
111. Margaritis M. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering / Margaritis M., Channon K. M., Antoniades C. // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20(8). – P. 1198-215.
112. Marti C. N. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness and Heart Failure/ Marti C. N., Gheorghide M., Kalogeropoulos A. P. et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 60 (16). – P. 1455-69.
113. Massie B. M. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Massie B. M., Carson P. E., McMurray J. J. et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359(23). – P. 2456-67.
114. Mathew J. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril / Mathew J., Sleight P., Lonn E. et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104(14). – P. 1615-21.
115. Matsumoto T. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure / Matsumoto T., Wada A., Tsutamoto T. et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107(20). – P. 2555-8.

116. McKie P. M. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure / McKie P. M., Burnett J. C. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68(22). – P. 2437-9.
117. Mogi M. Amlodipine treatment reduces stroke size in apolipoprotein E-deficient mice / Mogi M., Iwai M., Chen R. et al. // *Am J Hypertens.* – 2006. – Vol. 19(11). – P. 1144-9.
118. Mohammed S. F. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / Mohammed S. F., Hussain I., AbouEzzeddine O. F. et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130(25). – P. 2310-20.
119. Morand-Contant M. Kinin B1 receptor upregulation by angiotensin II and endothelin-1 in rat vascular smooth muscle cells: receptors and mechanisms / Morand-Contant M., Anand-Srivastava M. B., Couture R. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010. – Vol. 299(5). – P. 1625-32.
120. Nanayakkara S. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Nanayakkara S., Patel H. C. , Kaye D. M. // *Clin Med Insights Cardiol.* – 2018. – №12. – P. 1179546817751609.
121. Narayanaswami V. Angiotensin AT1 and AT2 receptor antagonists modulate nicotine-evoked [<sup>3</sup>H]dopamine and [<sup>3</sup>H]norepinephrine release / Narayanaswami V., Somkuwar S. S., Horton D. B. et al. // *Biochem Pharmacol.* – 2013. – Vol. 86 (5). – P. 656-65.
122. Nichols W. W. McDonald`s blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles / Nichols W. W., O`Rourke M. F. // 5th ed. Oxford University Press. – 2005. – P. 624.
123. Oktay A. A. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction / Oktay A. A., Rich J. D., Shah S. J. // *Curr Heart Fail Rep.* – 2013. – Vol. 10(4). – P. 401-10.
124. Omland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / Omland T., Persson A., Ng L. et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–18.

125. Owan T. E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / Owan T. E., Hodge D. O., Herges R. M. et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355(3). – P. 251-9.
126. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. // *Physiological Reviews.* – 2007. – Vol. 87 (1). – P. 315–424.
127. Pejler G. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease / Pejler G., Rönnerberg E., Waern I., Wernersson S. // *Blood.* – 2010. – Vol. 115(24). – P. 4981-90.
128. Pieske B. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / Pieske B., Tschöpe C., de Boer R. A. et al. // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40(40). – P. 3297-317.
129. Pitt B. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / Pitt B., Pfeffer M. A., Assmann S. F. et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370(15). – P. 1383-92.
130. Ponikowski P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129-200.
131. Premer C. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure / Premer C., Kanelidis A. J., Hare J. M. et al. // *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* – 2019. – Vol. 3 (1). – P. 1–13.
132. Pries A. R. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation / Pries A. R., Badimon L., Bugiardini R. et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (45). – P. 3134-46.

133. Redfield M. M. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial / Redfield M. M., Chen H. H., Borlaug B. A. et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 309(12). – P. 1268-77.
134. Redfield M. M. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / Redfield M. M., Rodeheffer R. J., Jacobsen S. J. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40(5). – P. 976-82.
135. Robbins I. M. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension / Robbins I. M., Newman J. H., Johnson R. F. et al. // Chest. – 2009. – Vol. 136(1). – P. 31-6.
136. Rodriguez-Granillo G. A. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study) / Rodriguez-Granillo G. A., Vos J., Bruining N. et al. // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 100(2). – P. 159–63.
137. Ross E. A. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension // J Card Fail. – 2012. – Vol. 18(12). – P. 930-8.
138. Sabatini R. A. ACE activity is modulated by kinin B2 receptor / Sabatini R. A., Guimarães P. B., Fernandes L. et al. // Hypertension. – 2008. – Vol. 51(3). – P. 689-95.
139. Savarese G. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / Savarese G., Musella F., D'Amore C. et al. // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2(2). – P. 148-58.
140. Savarese G. Global Public Health Burden of Heart Failure / Savarese G., Lund L. H. // Card Fail Rev. – 2017. – Vol. 3 (1). – P. 7-11.
141. Schiller M. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing / Schiller M., Javelaud D., Mauviel A. // J Dermatol Sci. – 2004. – Vol. 35(2). – P. 83-92.
142. Segura A. M. Fibrosis and heart failure / Segura A. M., Frazier O. H., Buja L. M. // Heart Fail Rev. – 2014. – №19. – P. 173–85.

143. Semenov A. G. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases / Semenov A. G., Tamm N. N., Seferian K. R. et al. // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1166–76.
144. Shah K. S. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes / Shah K. S., Xu H., Matsouaka R.A. et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – Vol. 70 (20). – P. 2476-86.
145. Shah S. J. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial / Shah S. J., Heitner J. F., Sweitzer N. K. et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(2). – P. 184-92.
146. Shah S. J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap / Shah S. J., Kitzman D. W., Borlaug B. A. et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134(1). – P. 73-90.
147. Smithies O. Importance of quantitative genetic variations in the etiology of hypertension / Smithies O., Kim H. S., Takahashi N., Edgell M. H. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58(6). – P. 2265-80.
148. Solomon S. D. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy / Solomon S. D., Appelbaum E., Manning W. J. et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(4). – P. 530-7.
149. Solomon S.D. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ 696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial / Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9851). – P. 1387-95.
150. Spinale F. G. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure / Spinale F. G., Janicki J. S., Zile M. R. // *Circ Res.* – 2013. – Vol. 112(1). – P. 195-208.
151. Su J. B. Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15(4). – P. 319-28.

152. Taddei S. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity / Taddei S., Bortolotto L. // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2016. – Vol. 16(5). – P. 309-21.
153. Townsend R. R. Recommendation for improving and standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A scientific Statement from the American Heart Association / Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L. et al. // *J Hypertension*. – 2015. – Vol. 66(3). – P. 698-722.
154. Tribouilloy C. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. et al. // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29(3). – P. 339-47.
155. Tropeano A. I. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / Tropeano A. I., Boutouyrie P., Pannier B. et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48(1). – P. 80-6.
156. Tschöpe C. Multiple interactions between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems: role of ACE inhibition and AT1 receptor blockade / Tschöpe C., Schultheiss H. P., Walther T. // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2002. – Vol. 39(4). – P. 478-87.
157. G. Uehara, H. Takeda. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI) / G. Uehara, H. Takeda // *J Int Med Res*. – 2008. – Vol. 36(5). – P. 1094-102.
158. Umemoto S. Different effects of amlodipine and enalapril on the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway for induction of vascular smooth muscle cell differentiation in vivo / Umemoto S., Kawahara S., Hashimoto R. et al. // *Hypertens Res*. – 2006. – Vol. 29(3). – P. 179-86.
159. Volpe M. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction / Volpe M., McKelvie R., Drexler H. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2010. – Vol. 12(4). – P. 277-83.

160. W. J. Paulus. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / Paulus W. J., Tschöpe C. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 263-71.
161. Wang T. J. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels / Wang T. J., Larson M. G., Levy D. et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(5). – P. 594-600.
162. Waxman A. B. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target for therapy? // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124(2). – P. 133-5.
163. Wei C. C. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents / Wei C. C., Hase N., Inoue Y. et al. // *J Clin Invest*. – 2010. – Vol. 120(4). – P. 1229-39.
164. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113(9). – P. 1213-25.
165. Wohlfahrt P. Impact of General and Central Adiposity on Ventricular-Arterial Aging in Women and Men / Wohlfahrt P., Redfield M. M., Lopez-Jimenez F., et al. // *JACC Heart Fail*. – 2014. – №2. – P. 489-99.
166. Xie M. Pathological ventricular remodeling: therapies: part 2 of 2 / Xie M., Burchfield J. S., Hill J. A. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128(9). – P. 1021-30.
167. Yancy C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / Yancy, C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 240–327.
168. Yancy C. W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database / Yancy C. W., Lopatin M., Stevenson L. W. et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47(1). – P. 76-84.

169. Yip G.W. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction / Yip G.W., Wang M., Wang T. et al. // *Heart*. – 2008. – Vol. 94(5). – P. 573-80.
170. You D. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents / You D., Cochain C., Loinard C. et al. // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51(6). – P. 1537-44.
171. Yusuf S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / Yusuf S., Pfeffer M. A., Swedberg K. et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 777–81.
172. Zakeri R. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study / Zakeri R., Chamberlain A. M., Roger V. L., Redfield M. M. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128(10). – P. 1085-93.
173. Zammit S.C. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates / Zammit S.C., Cox A.J., Gow R.M. et al. // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2009. – Vol. 19(24). – P. 7003-6.
174. Zheng S.L. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / Zheng S.L., Chan F.T., Nabeebaccus A.A. et al. // *Heart*. – 2018. – Vol. 104(5). – P. 407-15.
175. Zile M.R. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure / Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F. et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 68 (22). – P. 2425-36

## Приложение 1.

### Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ)

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
отеков голеней, стоп						
необходимости отдыхать днем						
трудности подъема по лестнице						
трудности работать по дому						
трудности с поездками вне дома						
нарушений ночного сна						
трудности общения с друзьями						
снижения заработка						
невозможности заниматься спортом, хобби						
сексуальных нарушений						
ограничений в диете						
чувства нехватки воздуха						
необходимости лежать в больнице						
чувства слабости, вялости						
необходимости платить						
Побочного действия лекарств						
чувства обузы для родных						
чувства потери контроля						
чувства беспокойства						
ухудшения внимания, памяти						
чувства депрессии						
<b>ИТОГО</b>						

Варианты ответов: 0 – нет; 1 – очень мало; 5 – очень много

Наивысшее качество жизни – 0 баллов; наиболее низкое – 105 баллов.