

Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Зарина Макшариповна Ахильгова^{1*}, Ильда Исмаиловна Алмазова¹,
Надежда Хасановна Габитова², Елена Александровна Котаева³,
Александр Георгиевич Автандилов¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева
Россия, 127411, Москва, ул. Лобненская, 10

³ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Цель. Оценить влияние комбинированной терапии (периндоприл, индапамид, амлодипин) на жесткость стенки сосудов и эндотелиальную функцию у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Материал и методы. В нерандомизированном неконтролируемом исследовании приняли участие 33 пациента, которым проводилось комплексное обследование: тест с шестиминутной ходьбой для определения толерантности к физическим нагрузкам, эхокардиография, определение диаметра плечевой артерии с оценкой ее эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Также проводилась фотоплетизмография и компрессионная осциллометрия для оценки жесткостных характеристик сосудов разного калибра и определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Пациенты обследовались исходно и через 16 нед после назначения комбинированной терапии (периндоприл 10 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут).

Результаты. За время наблюдения у всех пациентов улучшилась эндотелиальная функция: увеличилась ЭЗВД (с 8,5% до 11,4%; $p=0,007$). Отмечено снижение общего периферического сопротивления (с 2591 до 2380 дин*см⁻⁵; $p=0,03$), уровня удельного периферического сопротивления (с 32,9 до 28,5 дин/с/см⁻⁵; $p=0,0051$), индексов жесткости мелких резистивных сосудов: индекса жесткости сосудов (с $10,2\pm 2,2$ до $8,4\pm 2,5$ м/с; $p<0,0001$) и индекса отражения пульсовой волны (с $70,2\pm 13,5\%$ до $61,9\pm 14,7\%$; $p=0,0011$), а также сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (с $9,2\pm 1,3$ до $8,3\pm 1,1$; $p=0,0003$), пульсового артериального давления (с $71,31\pm 15,5$ до $64,5\pm 12,9$ мм рт.ст.; $p=0,0048$). Также отмечена тенденция к снижению скорости пульсовой волны (с 808 см/сек до 730 см/сек).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали статистически значимое улучшение эластического компонента мелких резистивных и магистральных сосудов, восстановление функции эндотелия. Полученные результаты доказывают снижение характеристик жесткости сосудов на фоне комбинированного лечения. Это свидетельствует о том, что комбинация препаратов, имеющих разный механизм действия, улучшает не только состояние эндотелия и его функции, но и заметно снижает жесткость магистральных сосудов, восстанавливает микроциркуляторное обеспечение интерстиция миокарда и сосудистой стенки при СНсФВ и приводит к улучшению клинического статуса больных с данным синдромом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, лечение, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная функция, микроциркуляция.

Для цитирования: Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Габитова Н.Х., Котаева Е.А., Автандилов А.Г. Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):377-382. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-05

Dynamics of Vascular Stiffness and Endothelial Function in Combination Therapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Zarina M. Akhilogova^{1*}, Ilda I. Almazova¹, Nadezhda K. Gabitova², Elena A. Kotaeva³, Alexander G. Avtandilov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123993 Russia

² City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev
Lobnenskaya ul. 10, Moscow, 127411 Russia

³ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin
Botkinskiy pr-d 5, Moscow, 125284 Russia

Aim. To assess the effect of combination therapy (perindopril, indapamide, amlodipine) on vascular stiffness and endothelial function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. Patients with HFpEF ($n=30$) were included in a nonrandomized, uncontrolled trial. All patients had a comprehensive examination: a six-minute walk test to determine exercise tolerance, echocardiography, determination of the diameter of the brachial artery with an assessment of its endothelium-dependent vasodilation (EDVD). Photoplethysmography and compression oscillometry were also carried out to assess the stiffness characteristics of vessels of various calibers and the determination of the cardio-ankle vascular index. Patients were examined initially and 16 weeks after the combination therapy order (perindopril 10 mg/day, indapamide 2.5 mg/day, amlodipine 5 mg/day).

Results. The data obtained during therapy shows improvement of the endothelial function for all patients: the initial EDVD was 8.5%, by the end of the observation period it increased to 11.4% ($p=0.007$). A significant decrease in the systemic vascular resistance from 2591 dyn*cm⁻⁵ to 2380 dyn*cm⁻⁵ ($p=0.03$) and in the level of specific peripheral resistance from 32.9 dyn/sec/cm⁻⁵ to 28.5 dyn/sec/cm⁻⁵ ($p=0.0051$). The stiffness indices of small resistive vessels also decreased: vascular stiffness index from 10.2 ± 2.2 m/sec to 8.4 ± 2.5 m/sec ($p<0.0001$) and pulse wave reflection index from $70.2\pm 13.5\%$ to $61.9\pm 14.7\%$ ($p=0.0011$). Cardio-ankle vascular index (CAVI) initially amounted to 9.2 ± 1.3 and decreased by the end of the observation period during treatment to 8.3 ± 1.1 ($p=0.0003$). The pulse blood pressure was significantly decrease from

71.31±15.5 mm Hg to 64.5±12.9 mm Hg ($p=0.0048$) and there was a tendency to decrease in pulse wave velocity from 808 cm/sec to 730 cm/sec.

Conclusion. The results of the study showed a statistically significant improvement in the elastic component of small resistive and major vessels, the endothelial function. The obtained results prove a decrease in the stiffness characteristics of blood vessels during the combination therapy. This suggests that the combination of drugs with a different mechanism of action improves not only the state of the endothelium and its function, but also significantly reduces the stiffness of the great vessels, restores the microcirculatory support of the interstitium of the myocardium and vascular wall in patients with HFpEF and leads to an improvement in the clinical status of patients with this syndrome.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, treatment, vascular wall stiffness, endothelial function, microcirculation.

For citation: Akhilgova Z.M., Almazova I.I., Gabitova N.K., Kotaeva E.A., Avtandilov A.G. Dynamics of Vascular Stiffness and Endothelial Function in Combination Therapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):377-382. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-05

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zarina.akhilgova@mail.ru

Received/Поступила: 10.09.2019

Accepted/Принята в печать: 26.02.2020

На сегодняшний день проблема сердечной недостаточности (СН) является глобальной для здравоохранения, с учетом того, что ее распространенность прогрессивно растет. Число больных с СН составляет около 26 млн по всему миру, из которых 50% – пациенты с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1].

Известно, что главными факторами риска СНсФВ являются артериальная гипертензия (АГ) и возраст. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к повышению синтеза ангиотензина II (АТ II), запуская ряд нежелательных эффектов (пролиферация и гипертрофия клеток миокарда и сосудистой стенки, секреция альдостерона, задержка натрия, увеличение синтеза коллагена, снижение образования NO, синтез эндотелина-1 и др.) [2].

В то же время некоторые коморбидные состояния, в том числе, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и анемия рассматриваются как факторы, ускоряющие в совокупности развитие СНсФВ, поскольку усиливают системное сосудистое воспаление [3]. Последнее рассматривается как один из главных механизмов, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции и повреждению эндотелия, учитывая, что в ряде экспериментальных работ был доказан эффект rareфикации (разрежения) микроциркуляторного русла: снижение плотности укладки капилляров на фоне повышенной адгезии тромбоцитов, а также оксидативного стресса, что было показано в работах S. Mohammed с соавт. [4] и F. Crea с соавт. [5].

Оксидативный стресс нарушает эндотелиальный гомеостаз, снижая биодоступность оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и повреждению эндотелия [6].

С другой стороны, на развитие СНсФВ напрямую влияют возраст и стаж АГ, которые, как факторы риска,

меняют метаболизм стромы миокарда и средней оболочки сосудистой стенки, приводя к повышению жесткости с накоплением внеклеточного матрикса, в котором миоциты миокарда и сосудистой стенки меняют свой фенотип на секретирующий коллаген миофибробласты [7].

С учетом множества факторов, влияющих на развитие СНсФВ, в 2018 г. В. Pieske предложил один из возможных консенсусов в плане диагностического подхода у пациентов с предполагаемым наличием СНсФВ. Согласно данному консенсусу определяющим этапом диагностики СНсФВ является проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) с выявлением критериев: максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e) < 9 см/с, соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к показателю e (E/e) > 13, индекс объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м² и индекс массы миокарда (ИММ) > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин [8]. Динамика указанных показателей на фоне лечения может свидетельствовать об эффективности проводимой терапии.

В проводимых ранее исследованиях по лечению СНсФВ блокаторами рецепторов ангиотензина II (I-PRESERVE, 2008 г.; CHARM, 2003 г.), ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (АПФ) (PER-CHF), антагонистами альдостерона (TOPCAT, 2013 г.), диуретиками, ингибиторами неприлизина (PARAMOUNT), ингибиторами фосфодиэстеразы (RELAX) и ингибиторами эндотелина не приводило к улучшению конечных точек (число госпитализаций, смертность) [9-11], в связи с чем необходимость комбинированного лечения, направленного на различные звенья патогенеза СНсФВ, не вызывает сомнений.

Цель исследования: оценить влияние комбинированной терапии на жесткость стенки сосудов и эндотелиальную функцию у пациентов с СНсФВ.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе кардиологических отделений ГКБ имени В.В. Вересаева г. Москвы. В нерандомизированном неконтролируемом исследовании приняли участие 33 пациента (5 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 51 до 82 лет с верифицированной СНсФВ и различными коморбидными заболеваниями.

Критерии включения: верифицированная СНсФВ, АГ со стажем более 10 лет и отсутствием достижения целевых уровней АД, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование являлись: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), сосудистые события в анамнезе (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация), нарушения ритма, требующие антиаритмической терапии, гемодинамически значимые пороки сердца, психические нарушения с неспособностью выполнения протокола исследования.

Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Всем пациентам назначалась фиксированная комбинация: периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 5 мг. Получаемая исходно гиполипидемическая терапия (все пациенты принимали статины), как и немедикаментозные мероприятия (питание, дозированные физические нагрузки) не менялись на протяжении исследования.

Исходно и через 16 нед после назначения комбинированной терапии всем пациентам проводилось обследование. Для определения толерантности к физическим нагрузкам выполнялся тест с шестиминутной ходьбой, по результатам которого определяли функциональный класс (ФК) СН: I ФК СН – преодоление в течение 6 мин дистанции от 426 до 550 м, II ФК СН – от 301 до 425 м, III – от 150 до 300 м, IV ФК СН \leq 150 м.

С целью определения структурного и функционального состояния миокарда проводилось эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование (Toshiba 690-Aplio XG, Япония) с расчетом линейных и объемных размеров левого предсердия (ЛП), оценки его фракции опорожнения, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) и E/e.

Для оценки состояния периферической гемодинамики и реактивности сосудов проводилась фотоплетизмография на приборе PulseTrace («MicroMedical», Великобритания) с определением индекса отражения пульсовой волны (RI) и индекса жесткости (SI). Осциллометрическим методом с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ» Россия) были рассчитаны параметры, характеризующие эластичность мелких

резистивных сосудов – общее периферическое сопротивление (ОПС), прекапиллярного русла – удельное периферическое сопротивление (УПС), скорость пульсовой волны (СПВ). Также артериальная жесткость оценивалась при помощи аппарата Vassera-1500 (Fukuda Denshi, Япония) с измерением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и индекса аугментации (AI), характеризующего эластические свойства стенки аорты.

Также оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии по методу, предложенному D. Celermajer. Проксимальнее изучаемого участка накладывали манжету сфигмоманометра и создавали давление на 50 мм рт.ст. выше исходного систолического давления пациента в течение 5 мин. Диаметр артерии измеряли в фазу диастолы через 30, 60 и 90 сек для определения его максимального расширения в ответ на реактивную гиперемия (РГ; пик РГ на 60 сек), которое использовалось для расчета ЭЗВД. Оценивали скоростные параметры: V_{\max} – пиковую систолическую скорость кровотока, V_{ed} – максимальную конечно-диастолическую скорость кровотока, $V_{\text{m peak}}$ – усредненную по времени максимальную скорость кровотока, $V_{\text{m mean}}$ – усредненную по времени среднюю скорость кровотока, и параметры, характеризующие периферическое сопротивление: PI – индекс пульсации и ResI – индекс резистентности. Вазодилатация на фоне РГ менее 10% оценивалась как патологическая, а вазоконстрикция – как парадоксальная.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Graph Pad Prism 6.0. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось параметрическим при $p > 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении параметров, для которых гипотеза о нормальности не была отвергнута, использовался тест Шапиро-Уилка. Для обработки данных с распределением, отличающимся от нормального, применен непараметрический метод статистики – критерий Вилкоксона. Бинарные переменные указаны в виде абсолютных или относительных показателей. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При определении NT-proBNP его уровень в группе составлял от 230 пг/мл до 476 пг/мл.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=33)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=33)

Параметр	Значение
Возраст, лет	66,5±7,9
Мужчины, n (%)	5 (15,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (100)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (36,4)
Ожирение, n (%)	27 (81,8)
Синдром ночного апноэ, n (%)	8 (24,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,1±3,9
Фракция выброса, %	61±2,6
Данные представлены в виде M±SD если не указано иное	
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких	

По данным ЭХО-КГ у всех пациентов ФВ ЛЖ была сохранной (61±2,6%), при этом ИММ колебался от 124 до 143 г/м², индекс объема ЛП (ИОЛП) – 39,2±1,4 мл/м², показатель E/e составлял 14,2±2,0.

Динамика артериального давления (АД), измеренного ручным тонометром (метод Н.С. Короткова), представлена в табл. 2. За время исследования отмечено улучшение клинического статуса больных в виде уменьшения выраженности симптомов СН

(одышки в покое и при физической нагрузке, отеков нижних конечностей, утомляемости, сниженной толерантности к нагрузке).

При проведении теста с шестиминутной ходьбой исходно средняя проходимая дистанция соответствовала II ФК СН, при обследовании через 16 нед от начала терапии отмечено статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам (табл. 2; $p < 0,0001$).

За время исследования (16 нед) отмечено статистически значимое улучшение параметров эндотелиальной функции (табл. 2): ЭЗВД, V_{ed} , параметров периферического сопротивления (PI и ResI). При этом была отмечена тенденция к снижению V_{ed} , V_{max} и к уменьшению $V_m peak$, $V_m mean$ ($p > 0,05$).

Анализ полученных данных также показал статистически значимое снижение ОПС и уровня УПС (табл. 2), что может свидетельствовать об улучшении состояния микроциркуляторного кровообращения (артериолы, прекапилляры).

Также при оценке жесткости мелких резистивных сосудов при проведении фотоплетизмографии наблюдалось статистически значимое снижение индексов SI и RI (табл. 2). При измерении CAVI отмечено снижение исходно повышенного индекса и AI (табл. 2).

Известно, что одним из показателей жесткости, характеризующий крупные сосуды, является пульсовое

Table 2. The change in the studied indicators during the study

Таблица 2. Изменение изучаемых показателей за время исследования

Параметр	Исходно	Через 16 нед	p
Тест 6-минутной ходьбы, м	327±60	389±59	<0,0001
САД, мм рт.ст.	141,1 [127;153]	131 [114;150]	0,0019
ДАД, мм рт.ст.	84,22 [74;90]	77,19 [74;82]	0,0039
ПАД, мм рт.ст.	71,31±15,5	64,5±12,9	0,0048
SI, м/с	10,2±2,2	8,4±2,5	<0,0001
RI, %	70,2±13,5	61,9±14,7	0,0011
СПВ, см/сек	808 [699;849]	730,3 [613;839,8]	0,0993
ОПС, дин*см ⁻⁵	2591 [2215;2928]	2380 [2117;2715]	0,03
УПС, дин/с/см ⁻⁵	32,9 [27;36]	28,5 [26;34]	0,0051
CAVI	9,2±1,3	8,3±1,1	0,0003
AI	1,26 [1,09;1,47]	1,17 [0,96;1,25]	0,0008
ЭЗВД, %	8,5 [6,17;11,63]	11,4 [6,8;15,3]	0,0069
Ved A, см/сек	18,2 [3,225;26,5]	26,2 [19,93;33,1]	0,0069
PI	3,6 [2,18;5,32]	2,1 [0,7;3,3]	0,0038
ResI	0,64 [0,4;0,96]	0,5 [0,18 0,6]	0,0075
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%]			
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, ОПС – общее периферическое сопротивление, СПВ – скорость пульсовой волны, УПС – удельное периферическое сопротивление, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, AI – индекса аугментации, CAVI – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, PI – индекс пульсации, ResI – индекс резистентности, RI – индекс отражения пульсовой волны, SI – индекс жесткости, Ved – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока			

АД (ПАД). На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое снижение ПАД (табл. 2), а также тенденция к снижению СПВ.

Обсуждение

За время 16-недельного наблюдения у всех пациентов отмечалось улучшение общего клинического статуса и повышение толерантности к физическим нагрузкам. Эти данные подтверждают результаты исследования G. Yip и соавт. При лечении пациентов с клиническими проявлениями СН и ФВ > 45% в течение года комбинацией блокатора рецепторов ангиотензина II с диуретиком (в первой группе) или ингибитора АПФ с диуретиком (во второй) отмечалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни и переносимости физических нагрузок [11].

В нашей работе лечение фиксированной комбинацией ингибитора АПФ, антагониста кальция и тиазидоподобного диуретика дало возможность воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза СНсФВ. Высокая афинность к тканевой РААС у периндоприла вызывает торможение деградации на неактивные компоненты брадикинина в тканях, что приводит к увеличению синтеза NO, простаглицина и гиперполяризационного фактора эндотелия (EDHF). Эти явления способствуют расширению сосудов микроциркуляторного русла и стимуляции ангиогенеза [12]. Помимо «двойного» вазодилатирующего эффекта (блокирование прямого вазоконстрикторного действия ангиотензина II и активности симпатической нервной системы), ингибиторы АПФ уменьшают потребность миокарда в кислороде и ингибируют высвобождение альдостерона, тем самым снижая внутрисосудистый объем и преднагрузку. С другой стороны, амлодипин, как блокатор медленных кальциевых каналов, являясь мощным вазодилататором артериального русла и коронарных артерий, также обладает антиоксидантным действием [13]. За счет ингибирования трансмембранного перехода ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сердца и сосудов амлодипин расширяет периферические артериолы и снижает ОПС (постнагрузку). Тиазидоподобный диуретик – индапамид – наряду с его натрийуретическим эффектом и уменьшением чувствительности рецепторов к норадреналину приводит к снижению давления в малом круге кровообращения, оказывает протективное действие на стенку сосуда, снижая пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшает образование коллагена, фибронектина и приводит к повышенному синтезу простаглицина (простаглицина E_2) [14].

На фоне комбинированной терапии показатели ЭЗВД у большинства пациентов выросли и достигли нормальных значений. Вместе с тем у больных с парадоксальной реакцией в виде вазоспазма в ответ на

пробу с РГ, что свидетельствует о более глубоком повреждении эндотелия, после 16-недельного курса комбинированного лечения наблюдалась тенденция к увеличению роста диаметра плечевой артерии в ответ на манжеточную пробу. Вероятно, указанные улучшения связаны с основным механизмом действия ингибитора АПФ (синтез брадикинина с эндотелий-протективным действием) и антагониста кальция.

Результаты проведенного исследования показали статистически значимое улучшение параметров центральной и периферической гемодинамики. Улучшился эластический компонент мелких резистивных сосудов, о чем свидетельствует статистически значимое снижение данных фотоплетизмографии – индексов отражения пульсовой волны RI и жесткости SI.

Также показано статистически значимое снижение жесткости сосудов мышечно-эластического типа по данным индексов CAVI и AI. Кроме этого, результаты свидетельствуют об изменении жесткости крупных проводящих сосудов эластического и мышечно-эластического типа, что подтверждается статистически значимым снижением ПАД и тенденцией к снижению СПВ.

В современной литературе имеется большое количество работ, подтверждающих положительное влияние препаратов, применяемых в настоящем исследовании, на параметры центральной и периферической гемодинамики, а также на артериальную жесткость (CAVI и AI, СПВ, ОПСС) при лечении пациентов с АГ. Однако нет данных о состоянии диастолической функции ЛЖ и наличия клинических признаков СН у больных, включенных в эти исследования [15–19].

Проведенные до 2016 г. крупные долгосрочные исследования по лечению СНсФВ оценивали влияние отдельных препаратов на конечные точки (смертность, число повторных госпитализаций) и не показали явного положительного эффекта. При этом не учитывались критерии классификации СН по ФВ ЛЖ в ESC 2016 г., и в исследованиях приняли участие пациенты с ФВ ЛЖ > 40–45% ближе по клиническому профилю к СН с низкой ФВ [8].

В настоящем исследовании показано статистически значимое позитивное влияние комбинированного лечения не только на клинические проявления СНсФВ, но и на интенсивность изменений в сосудистой стенке, что приобретает все большую важность и актуальность при ведении пациентов с СНсФВ [12].

Заключение

Лечение СНсФВ, с учетом обсуждаемого в литературе патогенеза развития, должно быть комбинированным и, в первую очередь, направленным на улучшение микроциркуляторного обеспечения стромы миокарда и сосудистой стенки, что, возможно, при-

ведет к замедлению формирования жесткости миокарда и стенки сосудов и восстановлению желудочно-сосудистого взаимоотношения.

Данное исследование позволяет предположить, что использование указанной комбинации в виде сочетания ингибитора АПФ, антагониста кальция и диуретика с тиазидоподобным эффектом способствует торможению фиброза миокарда и сосудов, и что в процессе ведения таких больных может привести к улучшению их статуса, уменьшению клинических проявлений и замедлению артериолосклероза.

References / Литература

1. Dunlay S. M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591-602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65.
2. Levy B.I. How to Explain the Differences Between Renin Angiotensin System Modulators. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 2):1345-1415. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.05.005.
3. Upadhyay B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:73-87. DOI:10.1016/j.jmcc.2015.02.025.
4. Mohammed S.F., Hussain S., Mirzoyev S.A., et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-9. DOI:10.1161/circulationaha.114.009625.
5. Crea F., Merz N. B., Beltrame J. F., et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J.* 2017;38(7):473-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehw461.
6. Gevaert A.B., Boen Jente R.A., et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. DOI:10.3389/fphys.2019.00638.
7. Kendall R.T., Feghali-Bostwick C.A. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014;5:123. DOI:10.3389/fphar.2014.00123.
8. 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 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Massie B.M., Carson P.E., M.D., McMurray J.J., et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67. DOI:10.1056/NEJMoa0805450.
10. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
11. Yip G., Wang M., Wang T., et al. 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. *Heart.* 2008;94:573-80. DOI:10.1136/hrt.2007.117978.

About the Authors:

Zarina M. Akhilogova – MD, Post-Graduated Student, Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Ilda I. Almazova – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Nadezhda Kh. Gabitova – MD, PhD, Head of Cardiology Department №11, City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev

Elena A. Koteeva – MD, PhD, Head of Cardiology Department №5, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin

Alexander G. Avtandilov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Ограничения исследования. Ограничением исследования является небольшой объем выборки, который не позволяет точно оценить эффективность лечения независимо от пола.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

12. Akhilogova Z.M., Kurkina M.V., Dzhiyeva Z.R., et al. Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiosomatics* 2018;4:32-37 (In Russ.) [Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джиоева З.Р., и др. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиосоматика.* 2018; 4:32-37].
13. De Ciuceis C., Salvetti M., Paini A., et al. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2017;12(7):963-74. DOI:10.1007/s11739-017-1696-7.
14. Ganado P., Ruiz E., M. Del Rio et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology.* 2001;428(1):19-27. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01275-4.
15. Janić M., Lunder M., Šabović M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:621437. DOI:10.1155/2014/621437.
16. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
17. Ferguson J.M., Minas J., Siapantas S., et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2008;51(6):590-95. DOI: 10.1097/JFC.0b013e31817a8316.
18. Shahin Y., Khan J.A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):18-33. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
19. Kengne A.P., Czernichow S., Huxley R. et al. Blood pressure variables and cardiovascular risk: new findings from ADVANCE. *Hypertension.* 2009;54(2):399-404. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133041.

Сведения об авторах:

Ахильгова Зарина Макшариповна – аспирант, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

Алмазова Ильда Исмаиловна – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

Габитова Надежда Хасановна – к.м.н., зав. 11-м кардиологическим отделением, ГКБ им. В.В. Вересаева

Котева Елена Александровна – к.м.н., зав. 5-м кардиологическим отделением, ГКБ им. С.П. Боткина

Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, РМАНПО