

На правах рукописи



Сафонова Юлия Игоревна

**Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия,
уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук
профессор

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Агеев Фаиль Таипович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, руководитель отдела

Евдокимов Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической функциональной диагностики, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» сентября 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в связи с ростом данной патологии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является одной из наиболее важных социально-экономических проблем в здравоохранении (Lipri G., 2020). Особенно стоит отметить трудности в лечении пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и промежуточной (СНпФВ) фракцией выброса. Данная категория пациентов характеризуется высокой частотой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, плохим прогнозом (Shahim A., 2021) и отсутствием лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с СНсФВ и СНпФВ. В связи с этим внимание исследователей направлено на поиск патофизиологических звеньев, способных служить точками приложения для лекарственных средств.

В 2013 году была предложена теория, согласно которой одним из ключевых факторов патогенеза СНсФВ является нарушение функции эндотелия на фоне воспаления низкого уровня. Такие заболевания, как артериальная гипертензия, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциированы с развитием фонового воспаления и повышением уровня оксидативного стресса, тем самым вызывая увеличение синтеза реактивных форм кислорода, снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и уменьшение биодоступности NO, что и приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Уменьшение доступности NO ассоциировано со снижением активности гуанилатциклазы, снижением синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и нарушению фосфорилирования белка титина, что способствует синтезу коллагена. В то же время E-селектин участвует в адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и способствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство, где синтезируется трансформирующий фактор роста β . Последний стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты также способствуя отложению коллагена в интерстициальном пространстве, тем самым увеличивая диастолическое напряжение покоя кардиомиоцитов, а, следовательно, и жесткость миокарда, приводя к развитию диастолической дисфункции (Paulus W.J., 2013).

Учитывая то, что отправной точкой в патогенезе СНсФВ в настоящее время считают развитие эндотелиальной дисфункции на фоне воспаления с низкой активностью, возникло предположение о возможной эффективности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из множества звеньев развития системного воспаления, проявляя свое действие посредством стимуляции синтеза

реактивных форм кислорода, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции (Brasier A.R., 2002). Препараты группы иАПФ, в свою очередь, блокируют ангиотензинпревращающий фермент, тем самым подавляя активность РААС и снижая активность воспаления (Tousoulis D., 2008). Периндоприл – один из немногих представителей группы иАПФ, имеющих большую доказательную базу в отношении улучшения функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (Ghiadoni L., 2003), в связи с чем особый интерес представляет изучение влияния данного препарата на функцию эндотелия и качество жизни пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Степень разработанности темы

Проведены исследования, результаты которых свидетельствуют о положительном влиянии периндоприла на функцию эндотелия у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (Ghiadoni L., 2003, Seconi C., 2007, Vots M.L., 2007). Также проведено исследование PEP-CHF (Cleland, J.G., 2006), в котором оценивалась эффективность терапии периндоприлом у пациентов старше 70 лет с фракцией выброса более 40%. И хотя было показано увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение клинической картины, конечные точки достигнуты не были. Исследования функции эндотелия в совокупности с определением маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом не проводились.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение влияния иАПФ на функцию эндотелия, уровни E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса.

Задачи исследования

- 1) Определить морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с СНсФВ и СНпФВ до начала терапии и через 12 месяцев лечения периндоприлом при помощи неинвазивных методов диагностики - видеокапилляроскопии и лазерной пальцевой фотоплетизмографии
- 2) Оценить уровень эндотелина-1 и E-селектина до начала терапии и на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ
- 3) Определить взаимосвязь уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции и показателей морфофункционального состояния сосудистой стенки при помощи видеокапилляроскопии и лазерной пальцевой фотоплетизмографии в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ

4) Сравнить влияние 12-месячной терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки при помощи видеокапилляроскопии и лазерной пальцевой фотоплетизмографии, уровень эндотелина-1 и E-селектина и морфофункциональные параметры сердца между группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Научная новизна

В представленной научно-исследовательской работе впервые производилась оценка изменений структуры и функции сосудистой стенки на уровне сосудов крупного калибра и сосудов микроциркуляторного русла на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в максимально переносимой дозировке. В исследовании применялись не только инструментальные, но также и лабораторные методы обследования.

Обнаружено достоверное улучшение структурно-функционального состояния сосудов крупного калибра (уменьшение индекса жесткости – aSI и увеличения сдвига фаз), улучшение функции эндотелия на уровне микроциркуляторного русла (увеличение индекса окклюзии (ИО) и плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией - ПКСрг).

Маркеры эндотелиальной дисфункции (E-селектин и эндотелин-1) также статистически значимо снижались на фоне терапии периндоприлом. Выявлена обратная связь между эндотелином-1 (ЭТ-1) и сдвига фаз (СФ) в группе пациентов с СНпФВ.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать прием периндоприла для лечения пациентов с СНсФВ и СНпФВ для улучшения функции эндотелия, уменьшения жесткости артерий и повышения качества жизни в представленных группах. На основании настоящего исследования возможно выполнение более крупных рандомизированных исследований для оценки прогноза и эффективности терапии иАПФ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, а также снижения частоты их повторных госпитализаций по поводу ХСН.

Внедрение результатов диссертации в практику

Полученные в данной работе методы диагностики и лечения пациентов с СНсФВ и СНпФВ внедрены в клиническую практику в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для выявления изменений структуры и функции сосудистой стенки у пациентов с СНсФВ и СНпФВ рекомендовано выполнение компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ) и видеокапилляроскопии
2. Периндоприл оказывает положительное влияние на функцию эндотелия за счет уменьшения жесткости сосудистой стенки, снижения уровней E-селектина и ЭТ-1, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Периндоприл также способствует увеличению толерантности к физической нагрузке и повышению качества жизни у пациентов СНсФВ и СНпФВ, что позволяет использовать данный препарат в лечении данных групп пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных подтверждается объемом выборки и результатами статистической обработки данных.

Апробация диссертационной работы состоялась 31 января 2022 года на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации заявленной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 20-31-70001.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение), заключения, выводов, научно-практических

рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 182 источника (13 отечественных и 169 зарубежных источников). Диссертационная работа изложена на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 29 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Проведено проспективное продольное нерандомизированное исследование. В исследовании приняли участие 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, из них 30 пациентов с СНсФВ и 30 пациентов с СНпФВ. Все пациенты были обследованы в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в период с 2020 по 2021 год.

Критериями включения в исследования являлись наличие диагноза СНсФВ или СНпФВ, возраст от 18 до 90 лет и наличие письменного информированного согласия. Диагноз СНсФВ и СНпФВ устанавливался на основании критериев Европейского общества кардиологов и Российского Общества специалистов по сердечной недостаточности, а именно наличием клинической картины – симптомов и признаков (одышка, ортопноэ, снижение толерантности к физической нагрузке, наличие периферических отеков, легочная крепитация, увеличение массы тела), уровня NT-proBNP > 125 пг/мл и данных эхокардиографии: фракция выброса (ФВ) 40 – 49%, соответствующая СНпФВ, и ФВ более 50%, ассоциирующаяся с СНсФВ, индекс объема левого предсердия более 34 мл/м², соотношение E/e' \geq 13 м/с, e' < 9 м/с, индекс массы миокарда левого желудочка 115 г/м² и более у мужчин и 95 г/м² и более у женщин.

Критериями невключения в исследование были острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до начала исследования), клапанные пороки сердца с наличием гемодинамически значимых стеноза или недостаточности, подтвержденные онкологические заболевания, требующие проведения полихимиотерапии и/или лучевой терапии на момент включения в исследование, хронические вирусные заболевания (включая хронические вирусные гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, синдром приобретенного иммунодефицита человека – СПИД), наличие острых инфекционных заболеваний на момент включения в исследование, тяжелые нарушения функции печени, в том числе цирроз печени, острая почечная недостаточность, ХБП 4-5 стадии, наличие психических заболеваний,

беременность и лактация, отказ от участия в исследовании. Критериями исключения из исследования стали: смена периндоприла на другой препарат, развитие событий, входящих в критерии невключения.

Характеристика группы пациентов с СНсФВ

Обследовано 30 пациентов с СНсФВ. Средний возраст пациентов составил $68 \pm 8,8$ лет. В представленной группе преобладали пациенты мужского пола (60%). Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе СНсФВ составил 32.045 кг/м^2 [27.770; 36.300]. Среднесуточные цифры артериального давления (АД) у пациентов с СНсФВ составили 152/94 мм рт.ст., что свидетельствует о недостаточной антигипертензивной терапии на начальном этапе. Все пациенты с СНсФВ предъявляли жалобы на быструю утомляемость, слабость, одышку при физической нагрузке, чувство нехватки воздуха. Невыраженные отеки нижней трети голени наблюдались у 9 пациентов, у 6 пациентов отмечено наличие отеков в области голеностопного сустава, у 5 пациентов пастозность голеней и стоп. Половина пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы имела II ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA) – 46,6%, вторая половина представлена пациентами III ФК. Средняя дистанция в группе СНсФВ составил 300 метров. У пациентов II ФК средняя дистанция равнялась 422 метра, у пациентов III ФК – 296 метров. Также перед назначением периндоприла пациенты проходили анкетирование согласно Миннесотскому опроснику качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ): показатель качества жизни составил 29.5 баллов в группе СНсФВ.

Все пациенты страдали избыточным весом или ожирением и артериальной гипертензией. Более половины из них имели ИБС (63,3%), сахарный диабет (66.6%) и ХБП (63,3%). 8 из 30 пациентов перенесли инфаркт миокарда (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура заболеваемости в группе пациентов с СНсФВ

Заболевание	Количество пациентов, n (%)
Артериальная гипертензия	30 (100)
Избыточный вес и ожирение	30 (100)
ИБС	19 (63.3)
Инфаркт миокарда	8 (26.6)
Сахарный диабет	20 (66.6)

Продолжение таблицы 1

Фибрилляция предсердий		8 (26.6)	
ХОБЛ		3 (10)	
ХБП	2 стадия	6	19 (63.3)
	3а стадия	9	
	3б стадия	3	

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек

До начала исследования все пациенты находились на терапии статинами, бета-блокаторами и антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР). 8 пациентов с СНсФВ (26,6%) принимали антикоагулянты, в связи с наличием фибрилляции предсердий. 60% пациентов с СНсФВ находились на терапии иАПФ, отличными от периндоприла (эналаприл, рамиприл) и в 40% случаев – на терапии блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА-II). 16,6% пациентов с СНсФВ находились на терапии небольшими дозами петлевых диуретиков (торасемид).

Средняя скорость клубочковой фильтрации составила 70 мл/мин/1.73 м², что соответствует 2 стадии ХБП. Уровень NT-proBNP был выше нормы и составил 310 пг/мл. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом находился в пределах нормальных значений – 6.15% [5.95; 6.5].

В группе отмечено незначительное повышение среднего уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 25,5 мм рт.ст. Конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка находились в пределах нормальных значений. ИОЛП был несколько увеличен и был равен 36.6 мл/м².

Характеристика группы пациентов с СНпФВ

Группа СНпФВ представлена 30 пациентами, преимущественно мужского пола (76.6%). Средний возраст составил 69±9,9 лет. Все пациенты страдали ожирением. Средние значения ИМТ составили 29.630 кг/м² [26.580; 32.450]. В среднем в группе СНпФВ цифры среднесуточного АД составляли 154/90 мм рт.ст., что ассоциировано с недостаточной антигипертензивной терапией. У всех пациентов с СНпФВ наблюдалась одышка при физической нагрузке, ощущение нехватки воздуха, слабость, быстрая утомляемость. Невыраженные отеки нижней трети голени выявлены у 23 пациентов, у 7 пациентов отмечено наличие отеков голеностопного сустава. у 30% пациентов группы СНпФВ представлены II ФК и 70% пациентов – III ФК по NYHA. Средняя дистанция по данным теста 6-минутный ходьбы составила 284 метра. У пациентов III ФК средняя пройденная пациентом дистанция равнялась 278 метрам, в то время

как у пациентов с II ФК дистанция составила 402 метра. При оценке качества жизни при помощи Миннесотского опросника качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ) средний балл составил 37.5.

У всех пациентов этой группы наблюдались артериальная гипертензия и избыточный вес или ожирение. 76,6% пациентов имели в анамнезе ИБС, более половины – перенесли инфаркт миокарда (56.6%). Также более, чем у половины пациентов наблюдались сахарный диабет и ХБП (Таблица 2).

Таблица 2 – Структура заболеваемости в группе пациентов с СНпФВ

Заболевание		Количество пациентов, n (%)	
Артериальная гипертензия		30 (100)	
Избыточный вес и ожирение		30 (100)	
ИБС		23 (76.6)	
Инфаркт миокарда		17 (56.6)	
Сахарный диабет		24 (80)	
Фибрилляция предсердий		15 (50)	
ХОБЛ		2 (6.6)	
ХБП	2 стадия	5	18 (60)
	3а стадия	9	
	3б стадия	3	

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек

Исходно все пациенты представленной группы находились на терапии бета-блокаторами, АМКР и статинами. 15 пациентов с СНпФВ (50%) принимали антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий. Пациенты с СНпФВ в 70% находились на терапии иАПФ, исключая периндоприл, 23,3% пациентам были назначены препараты группы БРА-II. 7,7% пациентов не принимали ни препараты группы иАПФ, ни БРА-II. Так же, как и в группе СНсФВ, часть пациентов находилась на терапии диуретиками – 36,6%.

Средняя скорость клубочковой фильтрации была снижена и составила 65 мл/мин/1.73 м², что соответствует 2 стадии ХБП. Уровень NT-proBNP в группе СНпФВ повышен и был равен 276 пг/мл. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СНпФВ и сахарным диабетом не превышал верхнего порога нормальных значений – 6.1% [5.95; 6.7].

По данным ЭХО-КГ среднее значение КДР левого желудочка на верхней границе нормы (54.5 мм). Среднее значение КДО составило 129.5 мл. ИОЛП увеличен и составил 40.1 мл/м².

Сравнение исходных характеристик между группами

Разницы по возрасту, полу, функциональному классу между группами не наблюдалось. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола. В группе СНсФВ примерно половина пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы имела II ФК по NYHA – 46,6%, тогда как лишь 30% пациентов с СНпФВ имели II ФК по NYHA. В представленных группах с одинаковой частотой встречались ИБС, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, избыточный вес и ожирение, ХОБЛ. У пациентов с СНпФВ чаще были указания на перенесенный инфаркт миокарда (56,6% у пациентов с СНсФВ против 26,6% у пациентов с СНпФВ, $p=0.03$). Показатель качества жизни (согласно Миннесотскому опроснику) был хуже в группе пациентов с СНпФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ (37.5 против 29.5 баллов в группах СНпФВ и СНсФВ, соответственно, $p=0.0006$).

Статистически значимой разницы между группами по уровню глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и NT-proBNP не была обнаружена.

По данным эхокардиографии индекс массы миокарда был выше в группе пациентов с СНсФВ, однако значения не достигли статистической значимости ($p=0.784$). Различия между группами в отношении индекса объема левого предсердия также не были выявлены ($p=0.082$). КДО левого желудочка (ЛЖ), КДР ЛЖ и систолическое давление в легочной артерии были выше в группе пациентов с СНпФВ.

Протокол исследования

Всем пациентам с диагнозом «сердечная недостаточность» проводилось стандартное обследование для пациентов с СН в условиях отделения кардиологии, включавшее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, стандартное лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), исследование уровня диагностического и прогностического маркера СН – NT-proBNP, электрокардиограмму (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (ЭХО-КГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), тест 6-минутной ходьбы. После проверки на соответствие критериям включения пациента в исследование (Рисунок 1), пациентам, включенным в исследование, проводилась оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также специальное лабораторно-инструментальное обследование – определение уровня Е-селектина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови, компьютерная фотоплетизмография (ФПГ) и видеокапилляроскопия.

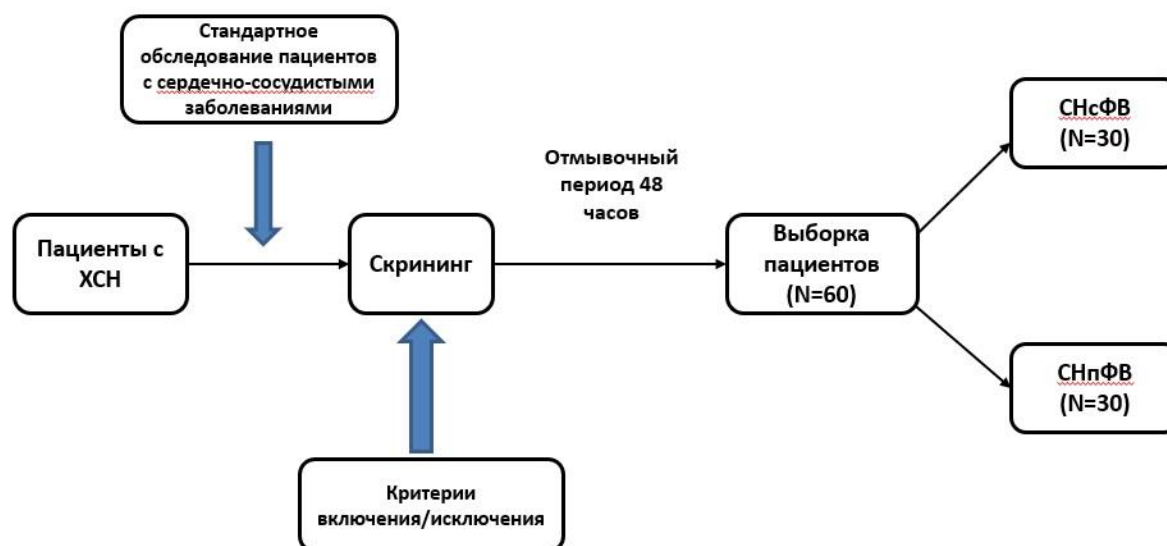


Рисунок 1 – Выборка пациентов

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

Пациентам, которые ранее получали терапию другими препаратами группы иАПФ или БРА-II, после 48-часового «отмывочного периода» проведена смена терапии на периндоприл, в то время как пациентам, которые не принимали сартаны или иАПФ, впервые назначен периндоприл с титрованием дозы препарата до максимально переносимой. Стартовая доза – 2,5 мг. В дальнейшем происходило титрование дозы. Критерием прекращения титрования являлась плохая переносимость больших доз, в связи с более выраженным снижением цифр артериального давления, нарастание уровня креатинина и калия по данным биохимического анализа крови. Средняя доза препарата составила 5 мг в сутки. Помимо представителя группы иАПФ – периндоприла, пациенты также получали препараты групп бета-блокаторов (при отсутствии противопоказаний), АМКР согласно Рекомендациям по ведению пациентов с сердечной недостаточностью Европейского общества кардиологов (2016 год) и Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (2018 год).

Вышеперечисленные исследования (забор крови для исследования маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови, компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа, лазерная пальцевая ФПГ) и стандартное лабораторно-инструментальное обследование повторно проводились через 12 месяцев от начала терапии периндоприлом (Рисунок 2). По итогу выполнения ФПГ регистрировались показатели, отвечающие за изменения структуры сосудистой стенки – индекс жесткости артериальной стенки (aSI) и индекс отражения (RI), а также изменения функции эндотелия, а именно – сдвиг фаз (СФ) и индекс окклюзии (ИО) на

уровне крупных артерий и сосудов микроциркуляции, соответственно. По данным капилляроскопии определялись плотность капиллярной сети в условиях покоя (ПКСп), в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг) и в пробе с венозной окклюзией (ПКСво). ПКСп и ПКСво отражают структурное состояние капилляров, в то время как ПКСрг, процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК) отражают их функциональное состояние.

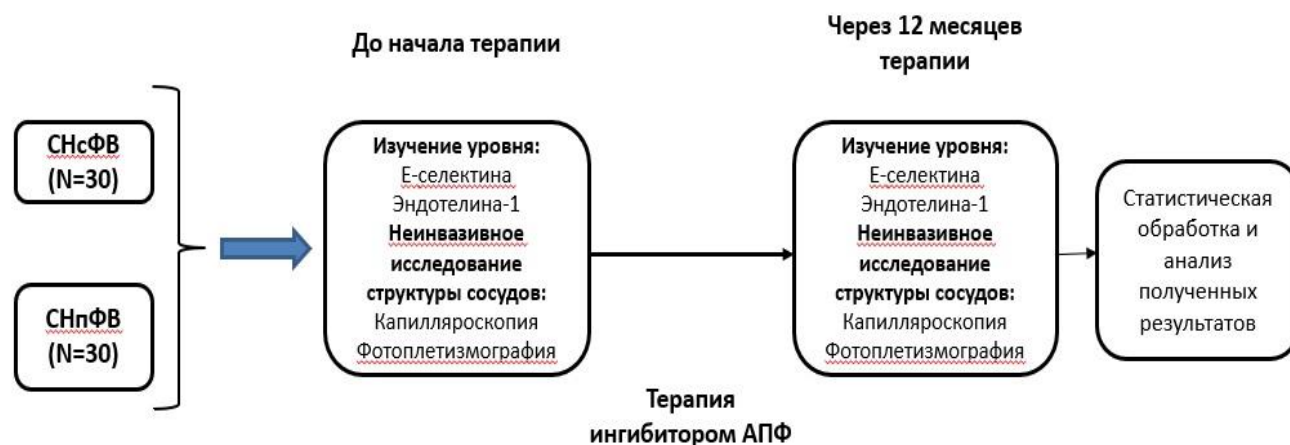


Рисунок 2 – Дизайн исследования

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Методы статистической обработки

Обработка полученных результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0 для Windows. С целью выявления нормальности распределения были применены критерии Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. С учетом отсутствия нормальности распределения большинства переменных, для статистической оценки параметров использовались непараметрические методы. Количественные данные представлены медианой, а также верхним (Q25) и нижним (Q75) квартилями. Разница между двумя зависимыми параметрами оценивалась при помощи критерия Вилкоксона. Критерий Манна-Уитни был применен для оценки различий между двумя сопоставимыми группами. Для оценки различий между двумя группами по качественным признакам использовался критерий Фишера. Корреляция между исследуемыми параметрами оценивалась при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический статус пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом

Цифры АД снизились в обеих группах пациентов: со 152/94 мм рт.ст. до 134/80 мм рт.ст. у пациентов с СНсФВ и со 154/90 мм рт.ст. до 133/80 мм рт.ст. у пациентов с СНпФВ ($p < 0.05$ для обеих групп).

Терапия периндоприлом в течение 12 месяцев оказала положительный эффект на уровень NT-proBNP. Данный показатель снизился с 310 пг/мл [250; 372] до 241.5 пг/мл [193; 300] и с 267 пг/мл [226; 361] до 208 пг/мл [174; 286] в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ, соответственно ($p < 0.05$ для обеих групп).

Ощущение нехватки воздуха, одышка уменьшились так же в обеих группах, что нашло отражение в увеличении пройденной пациентом дистанции по данным теста 6-минутной ходьбы и повышении качества жизни по данным Миннесотского опросника. По результатам теста 6-минутной ходьбы проходимая дистанция увеличилась с 300 до 374 метров у пациентов с СНсФВ и с 284 до 361 метра у пациентов с СНпФВ ($p < 0.05$ для обеих групп). Результаты опросника MLHFQ так же улучшились: произошло снижение количества баллов с 29.5 до 18.5 и с 37.5 до 23.5 в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ соответственно ($p < 0.05$). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Функциональные показатели групп пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатели		До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
СНсФВ	Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы, м	300 [296; 422]	374 [364; 482]	0.000002
	MLHFQ, балл	29.5 [21; 35]	18.5 [14; 22]	0.000003
СНпФВ	Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы, м	284 [264; 354]	361 [334; 414]	0.000002
	MLHFQ, балл	37.5 [30; 41]	23.5 [19; 29]	0.000002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Ремоделирование миокарда на фоне терапии периндоприлом

Выявлено достоверное уменьшение КДО левого желудочка и СДЛА в обеих группах пациентов. Снижение ИОЛП не достигло статистической значимости как в группе пациентов с СНсФВ, так и в группе СНпФВ ($p > 0.05$ для обеих групп). Отмечено уменьшение толщины межжелудочковой перегородки с 12 мм до 11,5 мм ($p = 0,004$) у пациентов с СНсФВ, но не у пациентов с СНпФВ. КДР левого желудочка уменьшился только у пациентов с СНпФВ, в то время как у пациентов с СНсФВ изменений данного параметра не обнаружено. ИММЛЖ незначительно увеличился в группе СНпФВ: с 112 г/м² до 112,5 г/м² ($p = 0.008$). Выявлено некоторое снижение уровня СДЛА как в группе СНсФВ, так и СНпФВ. Достоверно увеличилась средняя фракция выброса в группе СНпФВ – с 47% до 48% , $p = 0.002$ (Таблица 4).

Таблица 4 – Изменения параметров ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

		До терапии периндоприлом	По истечении 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
СНсФВ	Толщина свободной стенки левого желудочка, мм	12 [11; 13]	12 [11; 13]	0.058
	Толщина межжелудочковой стенки левого желудочка, мм	12 [11; 12]	11.5 [11; 12]	0.004
	ИОЛП, мл/м ²	36.6 [30.1; 40.8]	36.2 [30.2; 41.8]	0.688
	ИММЛЖ, г/м ²	115 [100; 131]	114.8 [93.6; 125.7]	0.044
	КДР ЛЖ, мм	50 [47; 53]	50 [47; 52]	0.155
	КДО ЛЖ, мл	100 [82; 114]	98.5 [82; 113]	0.022
	СДЛА, мм рт.ст.	25.5 [23; 30]	24.5 [21; 27]	0.001
	ФВ, %	57 [55; 59]	57.5 [56; 59]	0.986
СНпФВ	Толщина свободной стенки левого желудочка, мм	10.5 [9; 12]	10.5 [9; 12]	0.374
	Толщина межжелудочковой стенки левого желудочка, мм	12 [9; 13]	11 [10; 12]	0.197
	ИОЛП, мл/м ²	40.1 [34.7; 46.7]	38.2 [34.5; 46.5]	0.165
	ИММЛЖ, г/м ²	112 [105; 130]	112.5 [99.9; 125.6]	0.008

Продолжение таблицы 4

	КДР ЛЖ, мм	54.5 [50; 58]	53.5 [49; 57]	0.004
	КДО ЛЖ, мл	129.5 [98; 150]	121.5 [98; 150]	0.001
	СДЛА, мм рт.ст.	29 [25; 31]	25.7 [24; 30]	0.00008
	ФВ, %	47 [45; 48]	48 [46; 50]	0.0002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Динамика структурно-функциональных показателей на уровне крупных сосудов на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

По данным исследования выявлено улучшение морфофункционального состояния крупных сосудов по данным ФПГ после 12 месяцев терапии периндоприлом в обеих группах пациентов. аSI снизился с 9 м/с [7.6; 10.6] до 8 м/с [7.4; 9.1] в группе пациентов с СНсФВ ($p=0.000002$), в то время как СФ увеличился с 10 мс [6.6; 11.7] до 10.9 мс [9.1; 13.3], $p=0.00004$ (Рисунок 3).

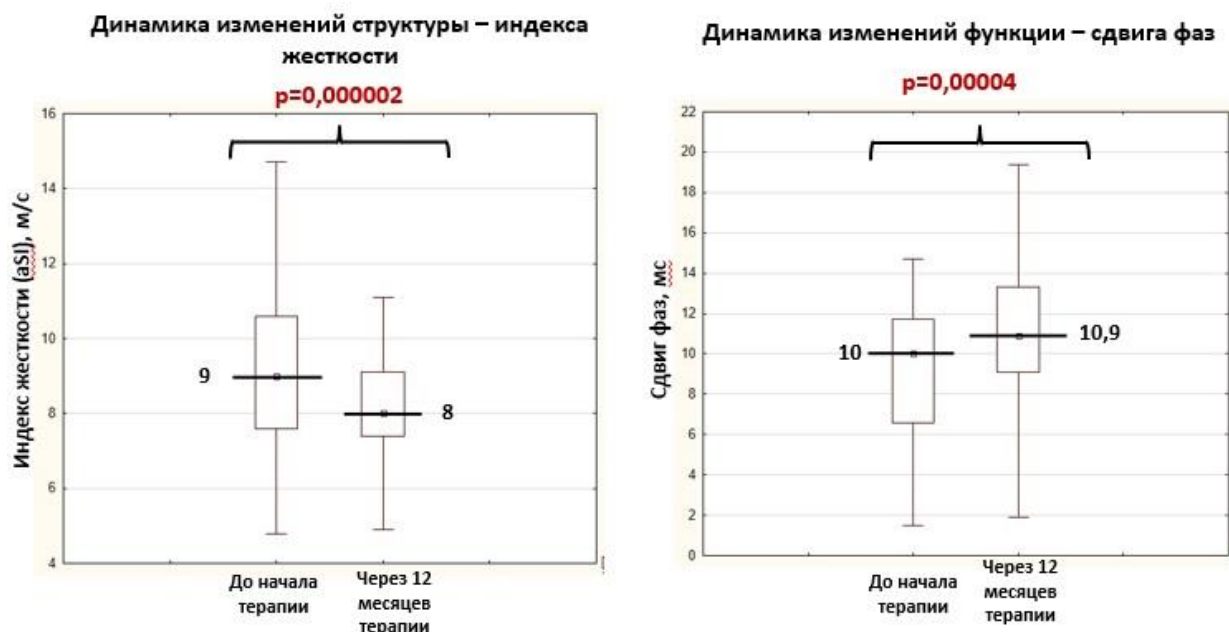


Рисунок 3 – Динамика изменений структуры стенки сосудов и функции эндотелия артерий крупного калибра у пациентов с СНсФВ

Индекс жесткости в группе СНпФВ снизился с 8.45 м/с [7.7; 10.4] до 7.85 м/с [7.0; 8.4] ($p=0.002$), а СФ увеличился с 8.25 мс [5.0; 9.6] до 9.65 мс [7.1; 12.4] ($p=0.00004$), что свидетельствует об уменьшении жесткости и улучшении функции эндотелия крупных артерий (Рисунок 4).

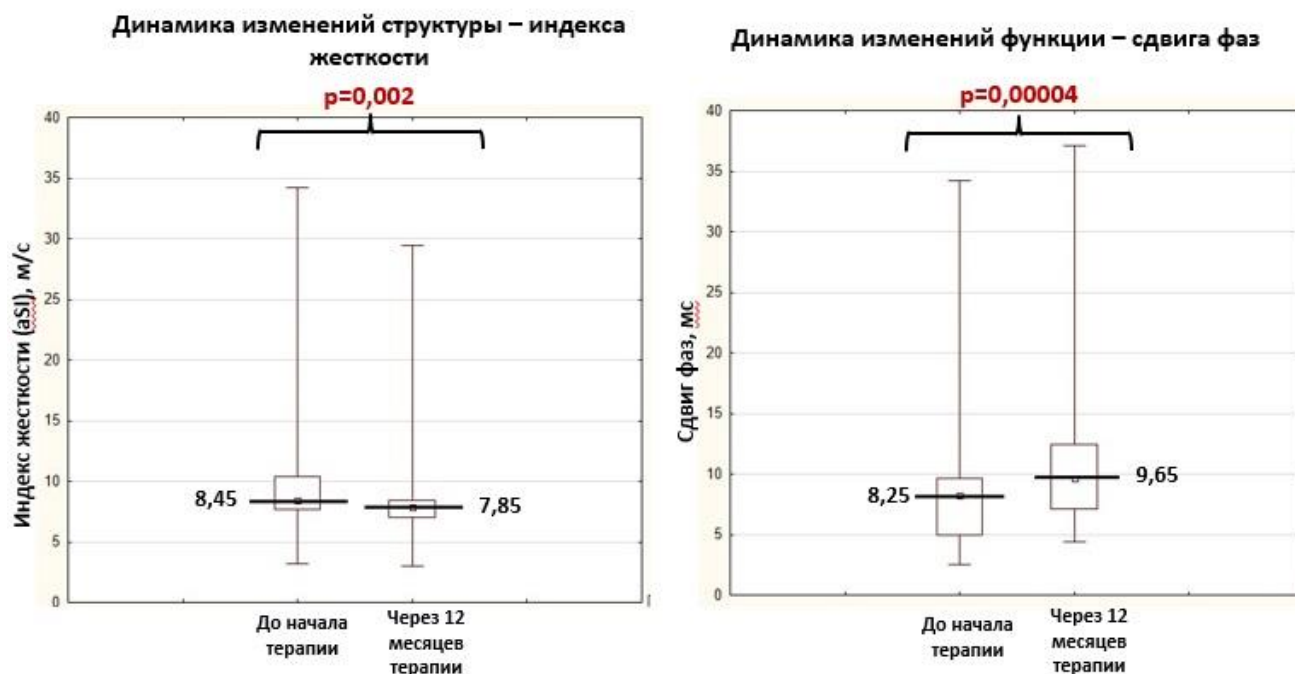


Рисунок 4 – Динамика изменений структуры стенки сосудов и функции эндотелия артерий крупного калибра у пациентов с СНпФВ

Динамика структурно-функциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляторного русла на фоне 12-месячной терапии периндоприлом

По результатам фотоплетизмографии через 12 месяцев терапии периндоприлом выявлено увеличение показателя индекса окклюзии с 1.55 до 1.7 в группе СНсФВ ($p=0.038$) и с 1.55 до 1.8 у пациентов с СНпФВ ($p=0.008$). Данные представлены на рисунке 5.

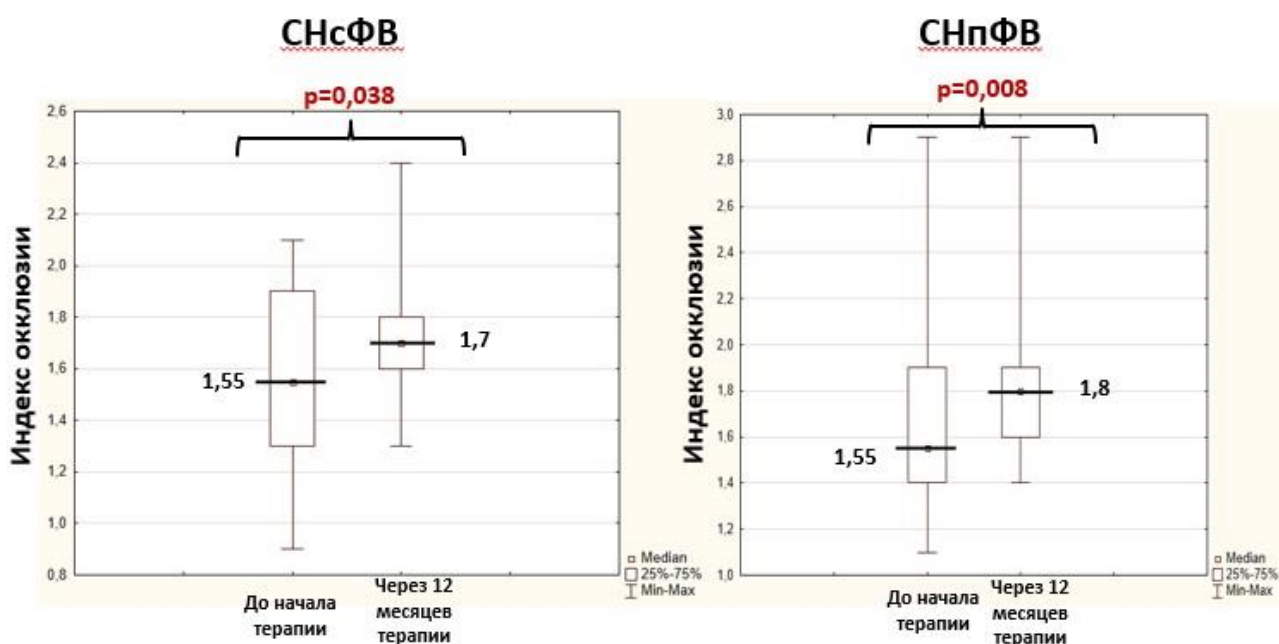


Рисунок 5 – Динамика изменений функции эндотелия на уровне сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

В отношении оценки структуры сосудов микроциркуляторного русла посредством определения индекса отражения статистически значимых изменений на фоне терапии не наблюдалось ($p > 0.05$ как для группы СНсФВ, так и для СНпФВ).

Исходно показатели ПКС находились в пределах нормальных значений. По данным капилляроскопии обнаружено увеличение числа капилляров как в покое, так и в пробе с венозной окклюзией через 12 месяцев лечения периндоприлом. ПКСп до терапии составил 56 капилляров/мм² у пациентов с СНсФВ и 57.5 капилляров/мм² у пациентов с СНпФВ. Данный показатель увеличился до 58.5 и 59 капилляров/мм² в группах СНсФВ и СНпФВ, соответственно. ПКСво увеличился с 67.5 до 73 капилляров/мм² ($p=0.0003$) в группе СНсФВ и с 69.8 до 74 капилляров/мм² в группе СНпФВ ($p=0.0002$). В отношении изменений функциональных показателей: отмечено увеличение плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией ($p=0.00001$), процента капиллярного восстановления ($p=0.031$) и процента перфузируемых капилляров ($p=0.031$) у пациентов с СНсФВ, однако в группе пациентов с СНпФВ статистической значимости достигло лишь увеличение количества капилляров в пробе с реактивной гиперемией (Таблица 5).

Таблица 5 – Изменения морфофункциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляции по данным видеокапилляроскопии у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки		До терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
СНсФВ	ПКСп, капилляров/мм ²	56 [49; 64]	58.5 [51; 68]	0.00007
	ПКСво, капилляров/мм ²	67.5 [59; 77]	73 [63; 79]	0.0003
	ПКСрг, капилляров/мм ²	69.8 [57; 78]	77 [65; 86]	0.00001
	ППК, %	103.6 [94.8; 107.5]	105.8 [97.4; 113.6]	0.031
	ПКВ, %	19.1 [14.5; 26.4]	22.3 [11.4; 29.3]	0.031
СНпФВ	ПКСп, капилляров/мм ²	57.5 [47.6; 66.3]	59 [50; 73]	0.002
	ПКСво, капилляров/мм ²	69.8 [54.3; 77]	74 [56; 86]	0.0002
	ПКСрг, капилляров/мм ²	69.1 [51; 80]	74.5 [61; 84]	0.00004
	ППК, %	104.4 [92.7; 111.2]	103.8 [92.4; 114.8]	0.703
	ПКВ, %	21.3 [8.6; 27]	20.7 [9.4; 27.8]	0.991

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИО – индекс окклюзии, RI – индекс отражения, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления

Динамика уровня лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции через 12 месяцев терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

У пациентов с СНсФВ E-селектин снизился с 57.25 нг/мл [44.9; 74.1] до 46.05 нг/мл [37.8; 66.2], $p=0.000002$. В группе СНпФВ до начала терапии периндоприлом уровень E-селектина составил 56.5 нг/мл [34; 64.2]. На фоне терапии E-селектин достиг значений 47.6 нг/мл [30.2; 54.3], $p=0.0003$ (Рисунок 6). Данный эффект, вероятнее всего, можно объяснить способностью в небольшой степени снижать воспалительную активность, возникшую на фоне сопутствующих заболеваний у пациентов с СНсФВ и СНпФВ и, как исход, снижение экспрессии молекул адгезии эндотелием. Несмотря на то, что уровень E-селектина не превышал верхних пороговых значений как в группе СНсФВ, так и СНпФВ, имеются сведения, что даже такие концентрации данного маркера могут считаться значимыми, учитывая значительно более низкие уровни E-селектина у здоровых добровольцев.

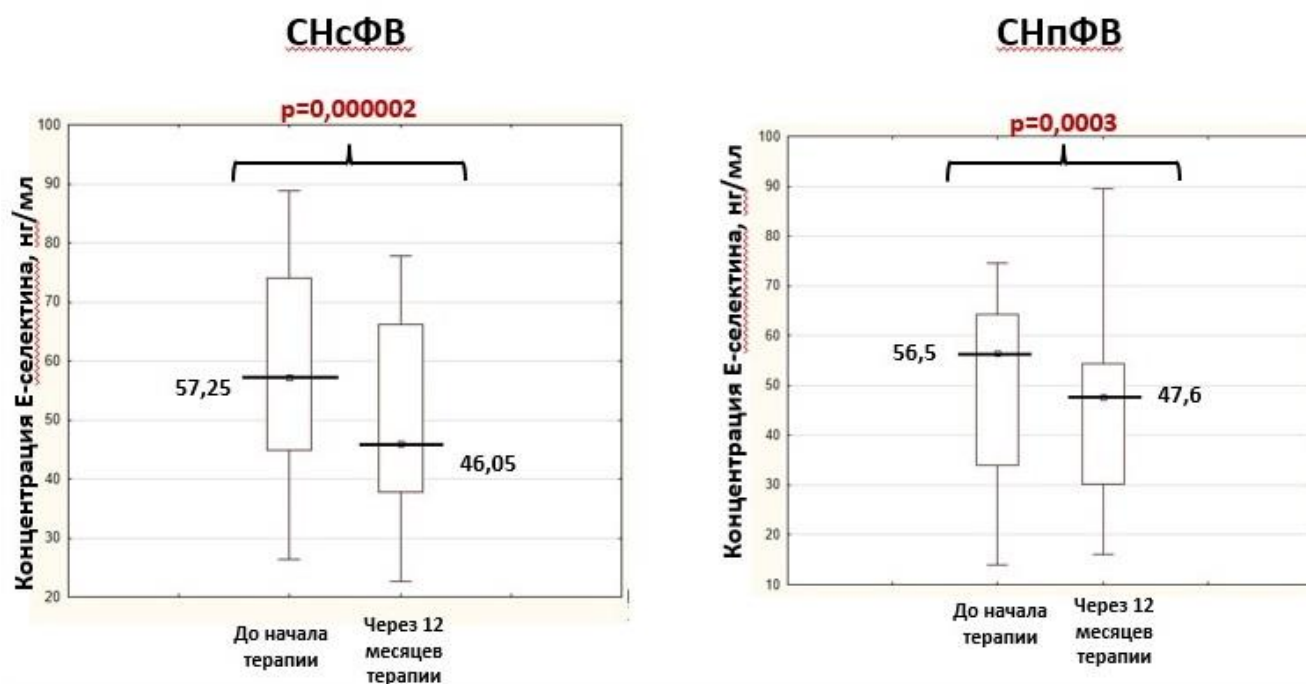


Рисунок 6 – Уровень Е-селектина до начала и через 12 месяцев терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

В группе пациентов с СНсФВ произошло снижение уровня ЭТ-1 с 0.99 пг/мл [0.54; 1.52] до 0.76 пг/мл [0.48; 1.28], $p=0.00003$. В то же время у пациентов с СНпФВ наблюдалось снижение уровня ЭТ-1 с 1.08 пг/мл [0.79; 1.48] до 0.97 пг/мл [0.65; 1.22], $p=0.022$ (Рисунок 7). Несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции по данным инструментальных исследований, концентрация ЭТ-1 так же была в пределах нормальных значений, что возможно связано с регистрацией незначительного повышения цифр СДЛА в настоящем исследовании. Вероятно, что высокий уровень ЭТ-1 у пациентов с СНсФВ ассоциирован с наличием более значимого повышения СДЛА, что так же подтверждается результатами испытаний. В исследовании Valero-Munoz была обнаружена корреляция уровня ЭТ-1 со значениями СДЛА, однако средний уровень давления в легочной артерии составил $41,6 \pm 10,8$ мм рт.ст., тогда как в настоящем исследовании уровень СДЛА не превышал 30 мм рт.ст.

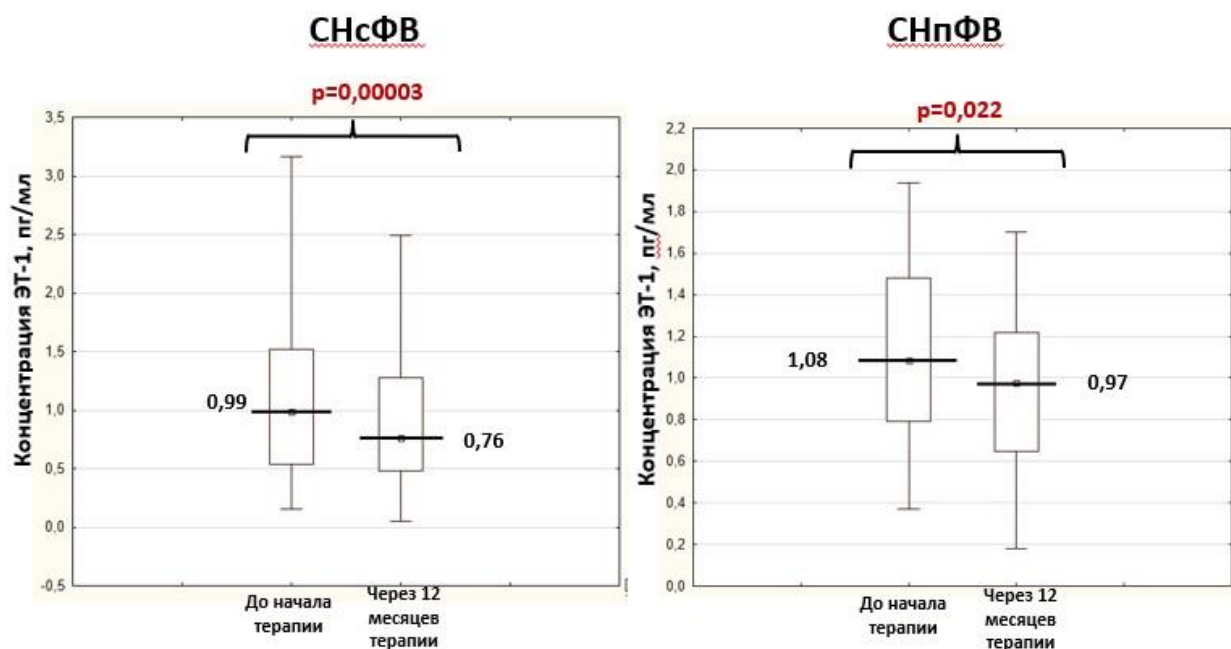


Рисунок 7 – Уровень эндотелина-1 до начала и через 12 месяцев терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Оценка наличия взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции

В ходе анализа данных не выявлено статистически значимых корреляций между концентрацией биомаркеров эндотелиальной дисфункции и показателями структурно-функциональных изменений сосудистой стенки по данным фотоплетизмографии и капилляроскопии у пациентов с СНсФВ ($p > 0.05$). Однако в группе пациентов с СНпФВ обнаружена обратная связь средней силы между концентрацией ЭТ-1 и СФ ($r_s = -0.417$, $p < 0.05$). Вероятно, данный феномен можно трактовать как отсутствие прямой связи между данными параметрами, несмотря на то что и биомаркеры, и параметры ФПГ отражают функцию эндотелия. ИО, как уже было сказано ранее, рассчитывается во время пробы с реактивной гиперемией. После окончания окклюзии высокая скорость кровотока создает увеличенное напряжение сдвига эндотелиальных клеток, которое сопровождается активацией NO-синтазы и усиленным синтезом NO, однако это может слабо сказываться или не сказываться вообще на уровне E-селектина и ЭТ-1, так как их концентрации напрямую не взаимосвязаны с механизмом «увеличение напряжения сдвига – стимуляция синтеза NO». Нарушение баланса NO/ЭТ-1 является одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции, но далеко не единственным.

Еще одним возможным объяснением отсутствия корреляции представленных параметров, является относительно малое количество пациентов. Можно предположить, что при увеличении количества участников исследования появятся новые статистически значимые корреляции между маркерами и параметрами, характеризующую эндотелиальную функцию, а также увеличится сила взаимосвязи ЭТ-1 со СФ у пациентов с СНпФВ.

Статистически значимой корреляции между Е-селектином и параметрами эхокардиографии (ИММЛЖ, ИОЛП и СДЛА) выявлено не было у пациентов с СНсФВ и СНпФВ ($p > 0.05$). Похожие данные также были получены в отношении уровня эндотелина-1 в обеих группах ($p > 0.05$).

ВЫВОДЫ

- 1) У пациентов с СНсФВ и СНпФВ до начала терапии выявлены повышенная жесткость крупных артерий (aSI у пациентов с СНсФВ – 9 м/с, с СНпФВ – 8,45 м/с) и нарушение функции эндотелия на всех уровнях сосудистого русла (СФ равен 10 мс и 8,25 мс в группах СНсФВ и СНпФВ соответственно, а ИО равен 1,55 в обеих группах). На фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение жесткости крупных сосудов (снижение aSI на 11% у пациентов с СНсФВ и на 7% у пациентов с СНпФВ), улучшение функции эндотелия как крупных сосудов (увеличение СФ на 9% и 16% в группах СНсФВ и СНпФВ, соответственно), так и сосудов микроциркуляторного русла (повышение ИО на 9,6% у пациентов с СНсФВ и на 16,1% у пациентов с СНпФВ).
- 2) Выявлены нормальные значения ЭТ-1 у пациентов с СНсФВ (0,99 пг/мл) и СНпФВ (1,08 пг/мл) до начала терапии. Тем не менее на фоне терапии периндоприлом через 12 месяцев отмечено статистически значимое уменьшение уровня ЭТ-1 в обеих группах ($p < 0,05$). До начала терапии выявлены нормальные уровни Е-селектина в обеих группах пациентов (57,25 нг/мл в группе СНсФВ и 56,5 нг/мл в группе СНпФВ), которые достоверно снизились на фоне терапии периндоприлом на 19,5% и 15,7% в группах СНсФВ и СНпФВ, соответственно ($p < 0.05$).
- 3) Выявлена взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и показателем функционального состояния сосудистой стенки при помощи ФПГ - СФ ($r_s = - 0.417$, $p < 0.05$) в группе пациентов с СНпФВ. Корреляционные связи Е-селектина и структурно-функциональных параметров крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла не найдены ($p > 0,05$).
- 4) Отсутствуют достоверные различия влияния 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия, уровень Е-селектина и ЭТ-1 и морфофункциональные параметры сердца между группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки структурных изменений и нарушения функции эндотелия как на уровне крупных артерий, так и на уровне сосудов микроциркуляторного русла рекомендовано выполнение компьютерной ФПГ и видеокапилляроскопии у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

2. Периндоприл приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке и повышению качества жизни в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ за счет улучшения функции эндотелия, уменьшения жесткости артериальной стенки и снижения уровней ЭТ-1 и Е-селектина, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тезисы **Сафонова Ю.И.**, Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Щендрыгина А.А., Беленков Ю.Н. «Влияние 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса», VIII Евразийский конгресс кардиологов – Москва, 2020 – С.21

2. **Сафонова, Ю.И.** Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // **Кардиология**. – 2020. – № 60 (8). – С. 65-70. [**Scopus, WebofScience**]

3. Стендовый доклад, тезисы **J. Safonova**, M. Kozhevnikova, YU. Danilogorskaya, E. Zheleznykh, I. Ilgisonis, A. Shchendrygina, E. Privalova, YU. Belenkov «Influence of 12-month therapy with perindopril on the endothelial function in HFpEF patients in comparison with HFmrEF patients», Heart Failure 2021 Online Congress – Флоренция, Италия, 2021 – С.205

4. **Safonova, J.** Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Effects in Patients with Heart Failure with Preserved and Mid-Range Ejection Fraction / J. Safonova, M. Kozhevnikova, Y. Danilogorskaya [et al.] // **Cardiology Research**. – 2021. – Vol. 12 (6). – P. 363-368. [**Scopus, Web of Science**]

5. **Сафонова, Ю.И.** Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – № 62 (1). – С. 65-71. [**Scopus, WebofScience**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

aSI – индекс жесткости

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

MLHFQ – миннесотский опросник качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью

NO – оксид азота

NT-proBNP – N-концевой мозговой натриуретический пептид

NYHA – функциональная классификация Ассоциации сердца Нью-Йорка

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИО – индекс окклюзии

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКС – плотность капиллярной сети

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией

ПКСп – плотность капиллярной сети в покое

ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

р-ГЦ – растворимая гуанилатциклаза

РФФИ – Российский Фонд Фундаментальных Исследований

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СФ – сдвиг фаз

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФПГ – фотоплетизмография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭХО-КГ - эхокардиография