

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Беленков Юрий Никитич

Москва – 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Введение.....	10
1.2. Патогенез хронической сердечной недостаточности.....	11
1.3. Эндотелий. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в развитии сердечной недостаточности с сохранной и промежуточной фракцией выброса.....	12
1.4. Вклад заболеваний в развитие провоспалительного состояния при СНсФВ и СНпФВ .....	14
1.5. Методы диагностики дисфункции эндотелия.....	18
1.5.1. Лабораторные методы исследования дисфункции эндотелия .....	18
1.5.2. Инструментальные методы исследования функции эндотелия.....	20
1.6. Возможности терапии пациентов с СНсФВ .....	24
1.7. Место иАПФ в терапии СНсФВ и СНпФВ .....	26
1.8. Выводы по главе 1.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование.....	33
2.2.1. Характеристика группы пациентов с СНсФВ.....	33
2.2.2. Характеристика группы пациентов с СНпФВ.....	37
2.2.3. Сравнение исходных характеристик между группами .....	41
2.3. Протокол исследования.....	42
2.4. Методы обследования.....	44
2.4.1. Лабораторное обследование .....	44
2.4.2. Инструментальные методы обследования.....	45
2.5. Основные характеристики назначенного препарата .....	52
2.6. Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54

3.1. Результаты, полученные в группе СНсФВ на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев .....	54
3.1.1. Динамика клинического статуса на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ .....	54
3.1.2. Ремоделирование миокарда на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ .....	55
3.1.3. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне крупных сосудов на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в группе пациентов с СНсФВ .....	56
3.1.4. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в группе пациентов с СНсФВ .....	57
3.1.5. Динамика уровня лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациентов с СНсФВ .....	59
3.1.6. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с СНсФВ .....	59
3.1.7. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных показателей нарушения функции эндотелия и данных эхокардиографии у пациентов с СНсФВ .....	60
3.2. Результаты, полученные в группе СНпФВ на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев .....	61
3.2.1. Клинический статус в динамике на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ .....	61
3.2.2. Ремоделирование миокарда на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ .....	62
3.2.3. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне крупных сосудов на фоне 12-месячной терапии периндоприлом .....	63
3.2.4. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ .....	64

3.2.5. Динамика уровня лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции через 12 месяцев терапии периндоприлом в группе пациентов с СНпФВ.....	65
3.2.6. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с СНпФВ .....	66
3.2.7. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных показателей нарушения функции эндотелия и данных эхокардиографии у пациентов с СНпФВ .....	67
3.3. Сравнение результатов, полученных в группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ.....	68
3.4. Клинический пример .....	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	81
ВЫВОДЫ .....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее распространенных причин смертности среди населения [1]. На сегодняшний день около 65 миллионов человек имеют диагноз ХСН [2]. С каждым годом распространенность данной патологии увеличивается. Предполагается, что к 2030 году процент пациентов с ХСН среди пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) увеличится до 3% [3]. Прогноз для таких пациентов неутешителен – 10-летняя выживаемость пациентов с ХСН составляет всего лишь 35% [4].

В соответствии с последними Российскими клиническими рекомендациями по лечению ХСН и рекомендациями Европейского Общества Кардиологов все больше внимания отводится фенотипированию пациентов с ХСН по уровню фракции выброса левого желудочка и лечению данной категории пациентов в соответствии с фенотипом [5-6]. Более 55% пациентов с ХСН в России по данным эхокардиографии имеют сердечную недостаточность с сохранной и умеренно-сниженной (промежуточной) фракцией выброса (СНсФВ и СНпФВ, соответственно) [7-9]. Если для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СНпФВ имеются препараты, способные улучшать функциональное состояние пациента, течение и прогноз заболевания, то с лечением СНсФВ имеются определенные сложности. На сегодняшний день ни одна группа препаратов, использующихся в лечении пациентов с СНнФВ, не доказала свою эффективность у пациентов с СНсФВ. Именно поэтому было начато подробное изучение патогенеза СНсФВ – с целью поиска патогенетических звеньев, которые могут служить точками приложения для лекарственных препаратов.

В 2013 году была выдвинута теория, согласно которой основной причиной появления и прогрессирования СНсФВ является развитие эндотелиальной

дисфункции на фоне воспаления с низкой активностью [10]. В связи с вышеуказанными данными, внимание исследователей обращено к оценке влияния препаратов на эндотелиальную функцию и выявлению тех из них, которые способствуют ее улучшению.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) система играет важную роль в развитии воспаления с низкой активностью и дисфункции эндотелия [11-13], в связи с чем группа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с СНсФВ. Так как периндоприл, как представитель группы иАПФ, является препаратом с доказанным положительным влиянием на функцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца [14], то оценка эффективности периндоприла в отношении улучшения функции эндотелия в группах с СНсФВ и СНпФВ представляется весьма актуальной.

### **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, Bots 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 и уровень эндотелина-1 и E-селектина между группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

**Научная новизна**

В данной 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 в виде уменьшения индекса жесткости – aSI и увеличения сдвига фаз (СФ), а также функции эндотелия на уровне сосудов микроциркуляторного русла, в виде увеличения 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. В соответствии с полученными данными выявлена обратная связь между эндотелином-1 (ЭТ-1) и СФ

в группе пациентов с СНпФВ.

Аналоги выполненной работы в современной литературе не встречаются.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Периндоприл рекомендуется назначать пациентам с СНсФВ и СНпФВ для улучшения функции эндотелия, уменьшения жесткости артерий и повышения качества жизни в представленных группах. Настоящее исследование является предпосылкой к выполнению 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.

### **Методология и методы исследования**

При написании диссертации были использованы общелогические (анализ, синтез, аналогия, индукция, дедукция), теоретические (гипотетический метод), эмпирические (эксперимент и наблюдение) методы научного познания.

### **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, уменьшает жесткость сосудистой стенки, снижает уровни E-селектина и ЭТ-1, являющиеся 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.

### **Соответствие диссертации заявленной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология.

### **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).

### **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 зарубежных конференций).

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

### **Структура и объем диссертации**

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Введение

ХСН является одной из важных проблем общественного здоровья и здравоохранения. Согласно последним статистическим данным, около 64,3 миллиона человек в мире живут с диагнозом ХСН [2]. Общий процент пациентов составляет 2,4% [3]. Абсолютное количество пациентов с ХСН продолжает расти в связи со старением населения, ростом популяции и улучшением выживаемости после постановки диагноза ХСН [15]. Учитывая непрерывный рост развития данной патологии, считается, что к 2030 году процент пациентов, страдающих ХСН, увеличится до 3,0% [3].

Несмотря на наличие терапии, прогноз пациентов с ХСН остается плохим. В недавнем мета-анализе, в котором было проанализировано около 1,5 миллионов пациентов с ХСН, продемонстрировано, что 5 и 10-летняя выживаемость составила 57% и 35% соответственно [4].

Согласно Российским рекомендациям по лечению пациентов с сердечной недостаточностью 2020 года ХСН подразделяют в зависимости от фракции выброса (ФВ) на СНсФВ при ФВ  $\geq 50\%$ , СНпФВ при ФВ от 40 до 49% и сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ), ФВ  $< 40\%$  [16]. Больше половины пациентов с ХСН по данным эхокардиографии имеют сохранную и промежуточную фракцию выброса [7-9]. В России, согласно данным исследования ЭПОХА, в которое было включено 19500 пациентов с наличием жалоб и клинической картиной, соответствующей ХСН II-IV функционального класса (ФК), СНнФВ составляет лишь 9%, в то время как оставшийся 91% приходился на СНсФВ (71%) и СНпФВ (20%) [17]. Исследование IMPROVEMENT (проводимое в том числе на территории Российской Федерации) подтвердило широкую распространенность СНсФВ (до 83%) [18].

Каждый год в мире умирает от 1,3 до 17,5% пациентов с СНсФВ, а 5-летняя

выживаемость таких пациентов колеблется в пределах 20-25% [19-23]. Стоит отметить, что декомпенсация СНсФВ также является одной из частых причин госпитализаций. Согласно статистическим данным, в США около 300 тысяч пациентов с СНсФВ ежегодно госпитализируются с проявлениями декомпенсации сердечной недостаточности [24].

Учитывая распространенность данной патологии и ее вклад в глобальное бремя болезней, изучение патогенеза СНсФВ и СНпФВ, а также поиск терапии, направленной на улучшение качества жизни и прогноза пациентов данной категории представляет большой интерес.

## **1.2. Патогенез хронической сердечной недостаточности**

Патогенез СНнФВ следует рассматривать в качестве нейрогуморальной модели [25]. Происходит повреждение миокарда, которое приводит к снижению сердечного выброса и развитию целого каскада процессов, таких как активация нейрогуморальной системы, нарушению функции периферических сосудов и ремоделированию миокарда [26-28]. Знание патогенеза СНнФВ позволило разработать патогенетическое лечение пациентов с данным диагнозом, способным улучшить прогноз. Однако попытки применения препаратов, используемых в лечении СНнФВ, не доказали их эффективность у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, в связи с чем интерес исследователей фокусируется на изучении процессов, участвующих в развитии СНсФВ и СНпФВ.

В 2019 году Laurent и Voutouyrie была выдвинута теория раннего сосудистого старения, в основе которой лежит предположение, что с увеличением возраста происходит старение сосудов, сопровождающееся хронической активацией внутренней иммунной системы, повышением уровня медиаторов воспаления, оксидативного стресса и ремоделированием сосудистого русла [29]. На основе этого была сформулирована теория развития СНсФВ, центральным механизмом которой является нарушение функции эндотелия [10].

### **1.3. Эндотелий. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в развитии сердечной недостаточности с сохранной и промежуточной фракцией выброса**

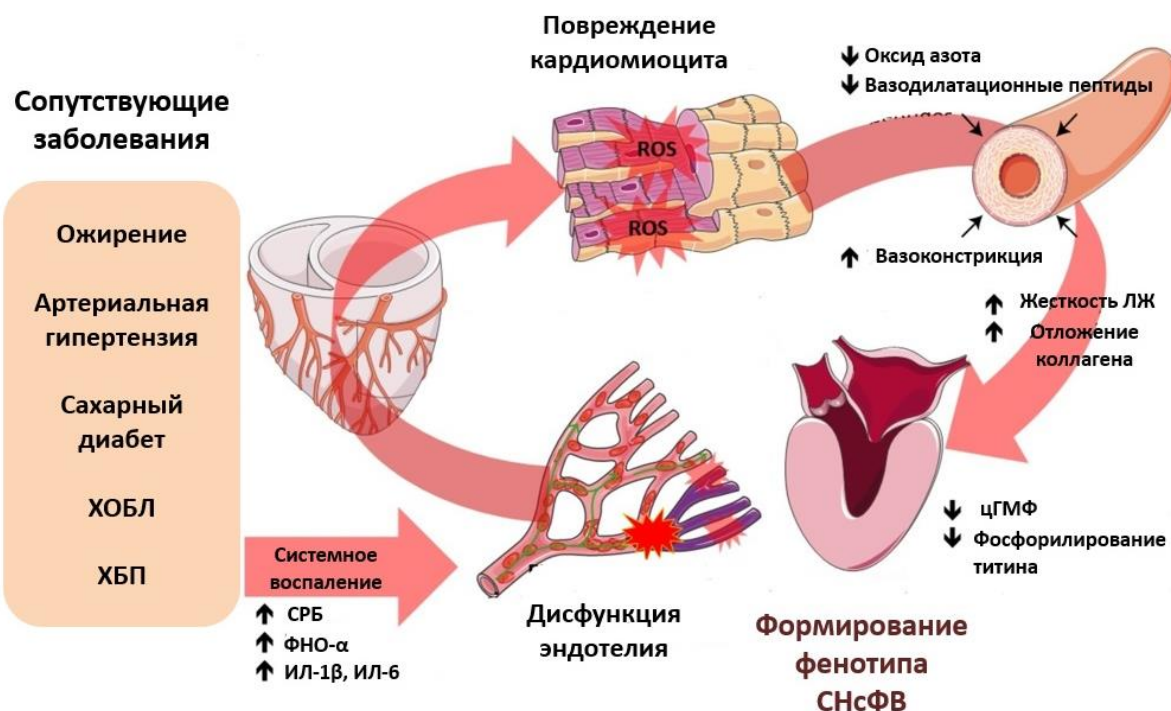
Эндотелий представляет собой одинарный слой эпителиальных клеток, выстилающих стенку сосуда, и обладает рядом метаболических и синтетических функций [30]. Эндотелиальные клетки участвуют в регуляции сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке, процессов тромбоза и тромболитизиса, а также ангиогенеза и воспаления посредством секреции множества медиаторов [31-33]. Однако наличие определенных условий, например таких, как классические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, возраст, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергликемия), приводит к развитию хронического воспалительного состояния и нарушению нормального функционирования эндотелия или, иными словами, к эндотелиальной дисфункции [10, 34].

Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают снижение биодоступности вазодилататоров, в частности оксида азота (NO), и увеличение концентрации вазоконстрикторов. Дисбаланс между этими факторами приводит к ухудшению эндотелий-зависимой вазодилатации [35]. Помимо нарушения расширения просвета сосудов, дисфункция эндотелия включает в себя особое состояние активации эндотелия, сопровождающееся провоспалительным, пролиферативным и прокоагулянтным эффектами.

Доказано, что ряд заболеваний, вовлекающий в патологический процесс сердечно-сосудистую систему, сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Наличие нарушения функции эндотелия было подтверждено в группах пациентов с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курением, ишемической болезни сердца или периферическим атеросклерозом [36-41]. Однако наиболее важную роль дисфункция эндотелия, согласно современным представлениям, играет в развитии и прогрессировании СНсФВ [42-43]. Несмотря на то, что в настоящее время имеется относительно небольшое количество данных по поводу патогенеза СНпФВ, считается, что данный фенотип имеет черты как

СНнФВ, так и СНсФВ и, соответственно, имеет схожий с обоими фенотипами механизм развития [44].

Paulus и Tschore предложили новую теорию развития СНсФВ. В основе парадигмы лежит нарушение эндотелиальной функции, развившейся на фоне провоспалительного состояния [10]. Представленный фон способствует повышенной активации NADP/NADPH-оксидазы и ксантинооксидазы, тем самым вызывая увеличение синтеза реактивных форм кислорода, таких как супероксид анион, пероксид водорода, гидроксильные и липидные радикалы, снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и уменьшение биодоступности NO, что приводит к нарушению тонкого баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами и нарушению вазомоторной функции. Уменьшение доступности NO приводит к снижению активности гуанилатциклазы, снижению 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  $\beta$ . 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 [45-48]. Однако влияние на eNOS не единственный эффект реактивных форм кислорода. Они также могут связываться с NO, тем самым образуя пероксинитрит (ONOO), что ассоциировано с усугублением оксидативного стресса (Рисунок 1). В норме в условиях *in vivo* функционирует некая защита – антиоксидантная система, представленная ферментами супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионпероксидазой, которые разлагают реактивные формы кислорода на воду и кислород, но при наличии сопутствующих заболеваний, создающих фон воспаления низкого уровня, активность ферментов данной системы по сравнению с ферментами, продуцирующими реактивные формы кислорода снижена [49-50].



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СРБ – С-реактивный белок, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1β – интерлейкин 1β, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ЛЖ – левый желудочек, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

Рисунок 1 – Роль дисфункции эндотелия в патогенезе СНсФВ

Учитывая вышесказанное, следует более подробно рассмотреть коморбидные состояния, сопровождающиеся развитием провоспалительного состояния и эндотелиальной дисфункции.

#### 1.4. Вклад заболеваний в развитие провоспалительного состояния при СНсФВ и СНпФВ

Фенотип СНсФВ во многом определяется вкладом сопутствующей патологии. На сегодняшний день определение тактики ведения данной группы пациентов опирается на лечение коморбидных состояний, таких как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), апноэ сна и ишемическая болезнь сердца (встречается несколько реже, нежели в группе

пациентов с СНФВ) [51].

Ожирение является одной из широко распространенных причин развития провоспалительного состояния, ассоциированного с СНсФВ и СНпФВ. Периваскулярная жировая ткань в норме секретирует ряд факторов, повышающих синтез NO, однако у пациентов, страдающих ожирением, данный эффект теряется, и жировая ткань начинает активно продуцировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Цитокины стимулируют продукцию реактивных форм кислорода. Имеются данные, что при ожирении повышается активность «митохондриального дыхания» и NADPH-оксидазы при снижении защитных процессов антиоксидантной системы, что так же увеличивает синтез реактивных форм кислорода и, соответственно, приводят к снижению биодоступности NO, нарушения баланса ЭТ-1/NO и развитию дисфункции эндотелия [52-55].

Еще одним распространенным фактором риска развития СНсФВ является сахарный диабет 2 типа. По разным данным частота сахарного диабета 2 типа у пациентов с СНсФВ составляет от 33 до 43% [56]. Повышение уровня глюкозы вызывает избыточную продукцию сложных конечных продуктов гликолиза, активацию протеинкиназы C и окисление глюкозы, в результате чего повышается активность NADPH-оксидазы и снижается антиоксидантная защита (нарушается активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы). Все эти процессы способствуют увеличению синтеза реактивных форм кислорода, в конечном итоге, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции [57-62].

ХОБЛ приводит к развитию СНсФВ и СНпФВ примерно в 13% случаев [6]. Ранним ответом на вдыхание токсинов (в данном случае, сигаретный дым) является мобилизация макрофагов в легочную ткань, где далее происходит фагоцитоз и попытка устранить раздражитель, что способствует повышению уровня нейтрофилов [63-65]. Это, в свою очередь, приводит к активации системы оксидаз (а именно NADPH-оксидазы) и увеличению синтеза реактивных форм кислорода (супероксида и пероксида водорода). Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии большого количества NADPH-оксидаза-2 (Nox-2) положительных

воспалительных клеток в тканях пациентов с ХОБЛ. Также в нескольких исследованиях было продемонстрировано повышение уровня NADPH-оксидазы-4 (Nox-4) в гладкомышечных клетках воздухоносных путей, причем концентрация данного вещества коррелировала со степенью тяжести ХОБЛ [66-67]. Еще одним звеном, стимулирующим активацию NADPH-оксидазы и продукцию реактивных форм кислорода является РААС. Клетки эндотелия в условиях гипоксии начинают синтезировать ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который запускает цепь реакций, конечным результатом которой является повышение уровня ангиотензина-II [68]. Ангиотензин II активирует систему NADPH оксидаз и стимулирует продукцию реактивных форм кислорода, что, как было сказано выше, ведет к нарушению функции эндотелия.

ХБП также представляет собой один из факторов риска развития СНсФВ. Поражение почек ассоциировано с нарушением функции митохондрий, источником около 90% всех реактивных форм кислорода. Гидроксильные радикалы повреждают макромолекулы внутри митохондрий, включая ДНК, что ведет к нарушению комплексов I и III мембраны клетки (основных мест синтеза реактивных форм кислорода в клетке) и, следовательно, увеличению продукции супероксид анионов [69-72].

По разным данным от 25 до 68% ишемическая болезнь сердца (ИБС) является этиологическим фактором СНсФВ [73-75]. Согласно современным представлениям, одним из механизмов развития атеросклероза является нарушение баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами. Исследования показали, что у пациентов с ИБС повышается активность NADPH-оксидазы и синтезируется большое количество реактивных форм кислорода. Наиболее вероятно, что это связано с тем, что атеросклероз коронарных артерий также может рассматриваться в качестве воспалительного ответа на повреждение сосудистой стенки. Доказано, что при ИБС происходит повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), ИЛ-6 и молекул адгезии лейкоцитов и хемотаксических веществ, способствующих адгезии моноцитов к эндотелию и их миграции в субэндотелиальное пространство. Моноциты трансформируются в макрофаги,



которые вовлечены в стимуляцию активности NADPH-оксидазы и, соответственно, синтеза реактивных форм кислорода [76-78].

В развитии ИБС важную роль играет и РААС. Считается, что РААС, в частности ангиотензин-II, вовлечен в инициирование и прогрессирование атеросклеротической бляшки. Ангиотензин-II стимулирует активацию NADPH-оксидазы, окисление липидов и их захват макрофагами и гладкомышечными клетками, тем самым способствуя образованию пенистых клеток. Под воздействием ангиотензина происходит пролиферация и миграция гладкомышечных клеток во внешний слой атеросклеротической бляшки, где они продуцируют факторы роста и белки внеклеточного матрикса. В результате вышеперечисленных процессов бляшка увеличивается в размерах и обтурирует просвет коронарной артерии [79-80].

Артериальная гипертензия так же характеризуется активацией РААС и продукцией реактивных форм кислорода. Взаимосвязь между повышением уровня реактивных форм кислорода и гипертензией была четко установлена на животных моделях. Похожие результаты были получены в клинических исследованиях у пациентов с эссенциальной и реноваскулярной артериальной гипертензией – повышенная активность систем, продуцирующих реактивные формы кислорода, и сниженная активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионсинтазы [81-82]. Активный синтез реактивных форм кислорода происходит, в том числе, благодаря активации РААС – важного гуморального механизма контроля артериального давления, объема циркулирующей жидкости и натриево-калиевого баланса. Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек в ответ на низкие уровни натрия внутри петли Генле, снижение давления в афферентных артериолах почечных клубочков и активацию симпатической нервной системы. Далее запускается целый каскад реакций, который при участии ангиотензинпревращающего фермента, приводит к повышению уровня ангиотензина-II [83].

Все вышеперечисленные заболевания, как уже было сказано ранее, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе СНсФВ. Исходя из

этого, для успешного лечения пациентов с СНсФВ необходимо изучать дисфункцию эндотелия и ее обратимость при применении лекарственных средств.

### **1.5. Методы диагностики дисфункции эндотелия**

В настоящее время существуют лабораторные и инструментальные методы диагностики нарушения функции эндотелия

#### **1.5.1. Лабораторные методы исследования дисфункции эндотелия**

Эндотелиальная клетка способна продуцировать большое количество веществ: антитромботические, прокоагулянтные факторы, вазоконстрикторы, вазодилататоры, а также медиаторы воспаления [84]. Синтез вышеперечисленных веществ находится в хрупком балансе. Нарушение этого баланса ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции, что позволяет предположить использование синтезируемых эндотелием веществ в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции [85]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что Е-селектин и ЭТ-1 в группе пациентов с ХСН выше, нежели в группе контроля.

#### ***Е-селектин и его роль в патогенезе СНсФВ***

Е-селектин представляет собой гликопротеин мембраны клетки эндотелия, основной ролью которого является роллинг и адгезия лейкоцитов к месту воспаления/повреждения [86]. Согласно исследованиям, уровень Е-селектина повышен у пациентов с ожирением [87, 88], артериальной гипертензией [89-91], ИБС [92] и сахарным диабетом [93-96], которые являются факторами риска развития СНсФВ. Как было сказано ранее, Е-селектин активно участвует в патогенезе СНсФВ, а именно способствует адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что приводит к миграции моноцитов в субэндотелий и синтезу трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Происходит формирование миофибробластов из фибробластов, в результате чего избыточно откладывается коллаген [10]. Повышение синтеза коллагена, в свою очередь, ассоциировано с

развитием диастолической дисфункции.

Большинство исследований посвящено оценке концентрации Е-селектина у пациентов с систолической ХСН [97-99]. Изучалось наличие корреляции Е-селектина с фактором Виллебранда – достоверным маркером дисфункции эндотелия, однако взаимосвязь не была выявлена [100]. Возможное объяснение этому явлению кроется в том, что Е-селектин не связан напрямую с повреждением эндотелия. Уровень Е-селектина у пациентов с СНсФВ и СНпФВ не изучался.

Также в литературе встречается описание снижения уровня данного маркера при компенсации факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, что может носить прикладной характер. В результате компенсации факторов риска или воздействия на звенья патогенеза сопутствующих заболеваний возможно предотвращение прогрессирования СНсФВ, о чем будет свидетельствовать снижение уровня Е-селектина [101-103].

### ***Эндотелин-1 в патогенезе СНсФВ***

ЭТ-1 – является пептидом, состоящим из 21 аминокислоты, и синтезируется преимущественно эндотелием. ЭТ-1 лежит в основе парадигмы эндотелиальной дисфункции, представленной нарушением баланса между вазодилататорами (NO) и вазоконстрикторами (ЭТ-1) [104, 105]. Помимо мощного вазоконстрикторного эффекта, ЭТ-1 обладает также пролиферативным и провоспалительным эффектами [106]. Участие в процессах воспаления обеспечивается несколькими факторами: повышенной активацией макрофагов и синтезом реактивных форм кислорода. Известно, что ЭТ-1 реализует эффекты через рецепторы эндотелина типа А (ЕТА) и рецепторы эндотелина типа В2 (ЕТВ2) [107]. Kowala в своем исследовании на животных моделях продемонстрировала, что антагонисты ЕТА рецепторов ингибируют процессы инфильтрации ткани моноцитами [108]. В другом исследовании Callera и соавторы выявили индукцию синтеза супероксид анионов высокими концентрациями ЭТ-1 посредством активации ЕТА рецепторов [109]. Также увеличение ЭТ-1 ассоциировано с экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, которые вновь приводят к повышению синтеза реактивных форм кислорода и развитию оксидативного стресса [110].

Преимущественно концентрации ЭТ-1 оценивались в группах пациентов с артериальной гипертензией, легочной гипертензией и атеросклерозом, однако несколько исследований посвящены изучению уровня представленного маркера у пациентов с ХСН (в том числе одно исследование, включавшее в себя пациентов исключительно с сохранной фракцией выброса), в которых было продемонстрировано наличие повышенного уровня ЭТ-1 [111-115].

### **1.5.2. Инструментальные методы исследования функции эндотелия**

Инструментальные методы исследования представлены инвазивными и неинвазивными методами:

#### **1. Инвазивные методы**

- определение вазореактивности эпикардальных коронарных артерий;
- оценка функции сосудов микроциркуляторного русла коронарных артерий при помощи внутрисосудистого ультразвука.

#### **2. Неинвазивные методы**

- поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД);
- венозная окклюзионная фотоплетизмография;
- периферическая артериальная тонометрия;
- видеокапилляроскопия с пробами.

Впервые наличие эндотелиальной дисфункции было продемонстрировано у пациентов с атеросклерозом при помощи внутривенного введения ацетилхолина и проведения количественной коронароангиографии в 1986 году Ludmer и коллегами. После введения ацетилхолина сосуды и сегменты с интактным эндотелием расширяются, в то время как при наличии эндотелиальной дисфункции в результате прямой активации мускариновых рецепторов гладкомышечных клеток сосудов происходила вазоконстрикция [116]. Данное событие произвело смену парадигм в понимании развития атеросклероза, представляя данную патологию не только как структурное поражение сосудов, но также и вовлечение функционального компонента – нарушения функции эндотелия.

Однако данный метод представляет некоторые сложности. Основным недостатком данного вида обследования является инвазивность методики и сложность титрования дозы препарата. С целью упрощения диагностики дисфункции эндотелия были разработаны неинвазивные методы [117].

Несмотря на то, что неинвазивные методы не измеряют функцию эндотелия непосредственно в коронарных артериях, в исследованиях продемонстрировано, что результаты данных методов коррелируют с результатами инвазивных исследований [118-120].

ПЗВД является «золотым» стандартом определения эндотелиальной дисфункции. В основе методики лежит способность артерий во время пробы с реактивной гиперемией (после 5-минутной окклюзии плечевой артерии) отвечать дополнительным синтезом NO эндотелием с последующим расширением сосуда. Изменения диаметра сосуда фиксируются при помощи ультразвукового аппарата. Доказано, что функция эндотелия периферических сосудов (плечевая артерия), оцененная при помощи ПЗВД, коррелирует с результатами определения эндотелиальной дисфункции посредством коронароангиографии с введением ацетилхолина [118-120]. Первые исследования в области нарушения эндотелиальной функции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями проводились в группах пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации в коронарных артериях и артериях предплечья [121]. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что степень эндотелиальной дисфункции ассоциирована со степенью тяжести артериальной гипертензии [122]. В мультиэтническом исследовании атеросклероза было обследовано 3206 пациентов. Получены данные, что ПЗВД служил надежным предиктором развития сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет [123]. Похожие результаты были выявлены и в нескольких менее крупных исследованиях [124-127]. Одно из них проводилось в группе 435 пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но без наличия диагноза. ПЗВД плечевой артерии независимо предсказывал развитие неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в долгосрочной перспективе после периода наблюдения сроком в 32 месяца [128]. Другие исследования так же подтвердили прогностическое значение ПЗВД. Более выраженная степень эндотелиальной дисфункции ассоциировалась с повышением заболеваемости и смертности [129].

Недостатком ПЗВД является сложность точного воспроизведения результатов, учитывая наличие разного технического обеспечения (ультразвуковые аппараты разных поколений с различным качеством изображения) и опыт оператора [130].

Существует лишь несколько методов исследования функции эндотелия, способных нивелировать выше представленные недостатки, одним из которых является лазерная пальцевая ФПГ (периферическая артериальная тонометрия). В его основе используются принцип регистрации амплитуды артериальной пульсовой волны пальца руки в пробе с реактивной гиперемией. Изменение амплитуды кривой пульсовой волны напрямую ассоциировано с концентрацией NO, синтезируемого эндотелием. Низкие значения в пробе с реактивной гиперемией, согласно экспериментальным данным, связаны с наличием клинической картины и необходимостью повторной госпитализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [131].

В отношении сердечной недостаточности так же определялась выраженность эндотелиальной дисфункции. В одном из первых исследований продемонстрировано наличие дисфункции эндотелия вне зависимости от ее этиологии [132]. В 2017 году Kishimoto проведено исследование по оценке эндотелиальной дисфункции при помощи ПЗВД у пациентов с СНсФВ и пациентов без сердечной недостаточности (СН). По результатам отмечено наличие более низких значений данного параметра у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля [133].

Проводилось сравнение «золотого стандарта» с периферической артериальной тонометрией (лазерной пальцевой ФПГ). Согласно результатам недавнего мета-анализа, включившем в себя 35 исследований функции эндотелия при помощи ПЗВД и 6 посредством периферической артериальной тонометрии у

пациентов с ИБС, два вышеперечисленных метода имели схожую предсказательную способность в отношении развития сердечно-сосудистых событий [134].

Еще одним дополнительным методом исследования функции и структуры сосудов микроциркуляторного русла является видеокапилляроскопия. Капилляроскопия позволяет визуализировать капилляры кожи, оценить плотность капиллярной сети и скорость кровотока. Наибольшее распространение данный метод получил в ревматологии при изучении патологии сосудов, например, у пациентов с системной склеродермией или дерматомиозитом [135].

Помимо оценки ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла, капилляроскопия также может быть полезна при оценке влияния лекарственных препаратов на сосудистую стенку. В одном исследовании изучалось влияние илопроста в группе пациентов с выраженным вазоспазмом при системной склеродермии. На фоне терапии вазодилататором отмечено достоверное увеличение плотности капиллярной сети (ПКС) [136].

Однако применение данного метода возможно не только у пациентов с ревматологическими, но и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одни из первых исследований были посвящены оценке сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, в результате которых было выявлено уменьшение ПКС по сравнению с нормотензивными пациентами [137]. Prewitt предположил, что разрежение капилляров при артериальной гипертензии состоит из двух фаз: 1 фаза – функциональное разряжение капилляров, 2 фаза – анатомическое (структурное) разряжение. Функциональное разряжение подразумевает под собой избыточный, но в то же время обратимый спазм сосудов, возникающий, вероятнее всего, в ответ на повышение чувствительности к влиянию вазоконстрикторов, что в свою очередь ведет к снижению перфузии. В случае длительного отсутствия перфузии наступает вторая фаза, характеризующаяся инволюцией сосудов и снижением плотности капиллярной сети. О наличии функционального разряжения при капилляроскопии можно судить по результатам выполнения пробы с реактивной гиперемией. В этом случае после окклюзионной

пробы наблюдается снижение ПКС [138].

Разряжение капиллярной сети было выявлено не только у пациентов с артериальной гипертензией, но и в группах пациентов с сахарным диабетом, ХБП и ХСН [139-141]. В исследованиях, направленных на изучение состояния капилляров у пациентов с ХСН, обнаружено снижение ПКС [142-145]. Исследования с применением кожной капилляроскопии в группах СНсФВ и СНпФВ не проводились.

### **1.6. Возможности терапии пациентов с СНсФВ**

На сегодняшний день нет препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения заболеваемости и смертности пациентов СНсФВ, в связи с чем продолжается поиск лекарственных средств, способных замедлить прогрессирование сердечной недостаточности и улучшить прогноз данной категории пациентов.

Учитывая нарушения в системе сигнального пути цГМФ, возникло предположение, что это может являться терапевтической мишенью, в связи с чем проведено исследование SOCRATES-PRESERVED [146]. Целью данного исследования стало изучение эффективности стимулятора растворимой гуанилатциклазы (p-ГЦ) – верицигуата – в группе пациентов с СНсФВ. Первичной конечной точкой была оценка уровня N-концевого мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП) через 12 недель терапии препаратом. 384 пациентам был назначен верицигуат, 93 пациента принимали плацебо. Через 12 недель произошло некоторое улучшение качества жизни пациентов с СНсФВ, однако значимых изменений уровня NT-proBNP и ИОЛП не было выявлено.

Следующей группой препаратов, участвовавшей в исследованиях стали ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Данный класс препаратов препятствует внутриклеточному распаду цГМФ, тем самым усиливая эффекты NO на сосуды и миокард. Однако результаты проведенных клинических испытаний достаточно



противоречивы. В небольшом исследовании, проведенном Guazzi, силденафил улучшал диастолическую функцию левого желудочка, препятствовал его ремоделированию и снижал давление в легочной артерии по сравнению с группой плацебо через 12 месяцев [147]. Другое исследование RELAX с большим количеством пациентов (N=216) не подтвердило результаты предыдущего исследования. Пациенты были рандомизированы в группу приема силденафила, либо в группу плацебо. Через 24 недели значимых изменений пикового потребления кислорода, пройденной дистанции по данным теста 6 минутной ходьбы и функции правого желудочка между группами, не было выявлено [148].

Ранолазин так же не доказал свою эффективность в отношении пациентов с СНсФВ. Малое проспективное двойное слепое рандомизированное исследование RALI-DHF преследовало цель изучить влияние ранолазина в группе пациентов с ХСН и фракцией выброса равной или более 45%. Несмотря на то, что были выявлены некоторые улучшения гемодинамических параметров, применение данного препарата не сопровождалось изменениями, ассоциированными с улучшением диастолической функции миокарда [149, 150].

Сакубитрил/валсартан в исследовании PARAGON-HF так же не доказал своей эффективности. 4822 пациента с ХСН с фракцией выброса равной или более 45% были рандомизированы в группу сакубитрил/валсартан или валсартана. Применение сакубитрил/валсартана не привело к значимому снижению общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с группой валсартана. Однако подгрупповой анализ продемонстрировал значимое снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с фракцией выброса ниже среднего значения на 57% [151].

Применение спиронолактона не продемонстрировало преимуществ в терапии СНсФВ. В исследовании TOPCAT обследовано 3445 пациентов с симптомной ХСН и фракцией выброса 45% и выше. Далее пациенты распределялись в группу приема спиронолактона или плацебо. Средний период наблюдения составил 3.3 года. У пациентов с СНсФВ лечение спиронолактоном не снижало первичную комбинированную конечную точку, состоящую из сердечно-

сосудистой смертности, прерванной остановки сердца и количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [152].

В отношении СНпФВ рандомизированные клинические исследования с целью оценки эффективности терапии препаратами, активно используемых при лечении пациентов с СНпФВ, не проводились. Зачастую представители данной группы пациентов в исследованиях учитывались как пациенты с СНсФВ. Однако, согласно мнению экспертов, при лечении СНпФВ возможно применение препаратов, направленных на терапию пациентов с СНпФВ.

### **1.7. Место иАПФ в терапии СНсФВ и СНпФВ**

Все вышеперечисленные исследования не выявили эффективный препарат, направленный на улучшение прогноза пациентов с СНсФВ. Учитывая то, что в основе патогенеза данной патологии, согласно новой парадигме, лежит дисфункция эндотелия, развившаяся в результате воспаления низкого уровня активности, сопровождающего коморбидные состояния, в центре внимания оказались препараты группы иАПФ.

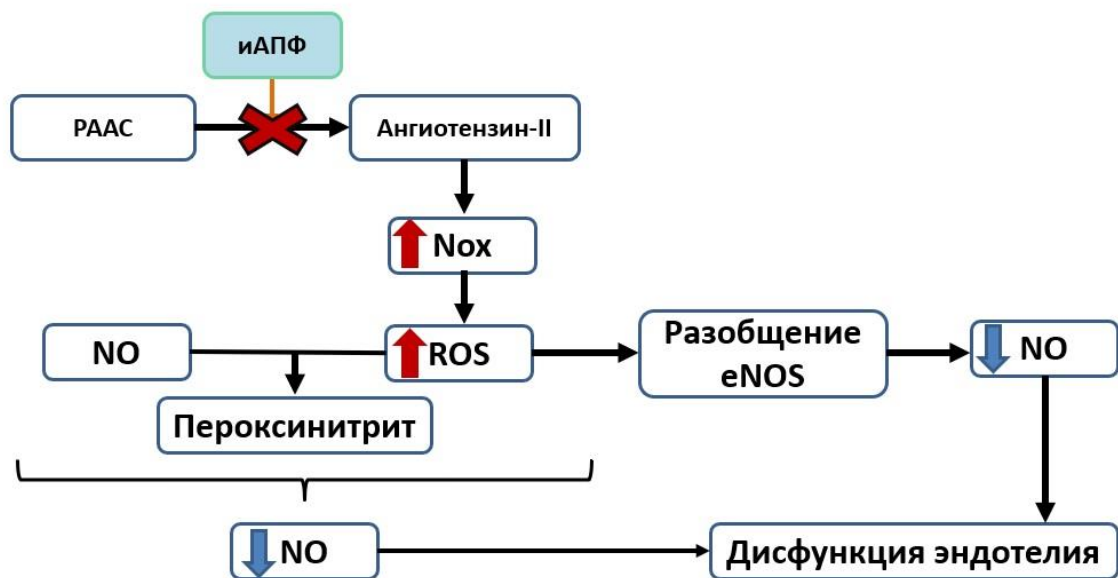
Исследование PEP-CHF – рандомизированное, двойное слепое, мультицентровое исследование, сравнивавшее применение периндоприла по сравнению с плацебо в группе пациентов с ХСН с фракцией выброса равной или более 40% и эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции. В исследовании приняли участие 850 человек, средний период наблюдения которых составил 26 месяцев. Комбинированной первичной точкой являлось снижение смертности от всех причин и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. По истечении 26 месяцев разница между двумя группами в отношении первичной конечной точки не наблюдалась. В то же время результаты *post hoc* анализа свидетельствовали о наличии тренда к снижению частоты госпитализаций по поводу СНсФВ [153].

Недавний мета-анализ, оценивавший эффективность иАПФ и блокаторов рецептора ангиотензина-II, также не выявил снижения сердечно-сосудистой

смертности у пациентов с СНсФВ, однако наблюдалась тенденция к снижению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [154], что позволяет предположить возможное улучшение исхода у пациентов с СНсФВ при применении иАПФ.

В группе пациентов с СНпФВ не проводилась оценка эффективности иАПФ, однако по мнению экспертов при наличии диагноза «СНпФВ» в анамнезе уже имеются артериальная гипертензия и/или ИБС, поэтому применение препаратов группы иАПФ обосновано у данной категории пациентов.

Известно, что РААС является одним из множества звеньев развития системного воспаления [155]. РААС, как было сказано ранее, стимулирует активацию NADPH-оксидаз, тем самым увеличивая синтез реактивных форм кислорода, способствуя развитию оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. В связи с этим возникло предположение о возможной обратимости дисфункции эндотелия посредством подавления активности РААС (Рисунок 2).



РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Nox – НАДФ-оксидаза, ROS – реактивные формы кислорода, NO – оксид азота, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

Рисунок 2 – Вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии дисфункции эндотелия

Наиболее изученным препаратом из группы иАПФ в отношении влияния на функцию эндотелия является периндоприл. Ghiadoni было выполнено одно из первых исследований по оценке влияния данного препарата на параметры ПЗВД плечевой артерии и уровень оксидативного стресса у пациентов с артериальной гипертензией. Повторно данные параметры оценивались через 6 месяцев терапии периндоприлом. По результатам наблюдалось увеличение ПЗВД. Степень увеличения ПЗВД была значительно выше в группе приема периндоприла по сравнению с другими препаратами (телмисартан, нифедипин, амлодипин, атенолол и небиволол),  $p < 0.01$ . Уровень оксидативного стресса также был ниже в группе пациентов, принимавших периндоприл [14].

В исследовании PERTINENT также подтверждалось улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии периндоприлом у пациентов с ишемической болезнью сердца. В исследовании приняли участие 87 пациентов, которым было проведено исследование уровня лабораторных маркеров в плазме крови (фактор Виллебранда, ангиотензин II, eNOS, ФНО- $\alpha$ ) и оценка апоптоза количественным методом при помощи поточной цитометрии до начала терапии и через 12 месяцев от начала терапии периндоприлом. Половине группы был назначен периндоприл, второй половине пациентов назначался плацебо. На фоне терапии по истечении 12 месяцев было выявлено статистически значимое снижение количества апоптозных клеток, а также уровня ангиотензина II, ФНО- $\alpha$  и фактора Виллебранда. В то же время наблюдалось увеличение активности eNOS [156]. Результаты исследования PERFECT так же подтвердили положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия. 333 пациентам с ИБС проведена ультразвуковая поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии с целью определения состояния эндотелиальной функции до начала терапии и через 6 месяцев после начала терапии периндоприлом. Выявлена разница ПЗВД в 2% между контрольными точками, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия на фоне терапии [157].

Схожие результаты были получены в исследованиях, проведенных на кафедре Госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) как в группе пациентов с артериальной гипертензией [158], так и у пациентов с сердечной недостаточностью. В пилотном исследовании оценка функции эндотелия производилась при помощи видеокапилляроскопии и ФПГ. Обследовано 30 пациентов с СНсФВ и СНпФВ до начала и по истечении 12 месяцев терапии периндоприлом. Так как группы не отличались между собой по полу, возрасту, медикаментозной терапии, а также наличию основных сопутствующих заболеваний, пациенты с СНсФВ и СНпФВ рассматривались как единая группа. По данным ФПГ выявлены статистически значимые увеличение ИО и СФ, в то же время наблюдалось достоверное увеличение количества капилляров в покое, в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией [159-160]. В другом исследовании оценивалась функция эндотелия на основании определения уровня Е-селектина и ЭТ-1 в динамике, где так же было продемонстрировано улучшение функционального состояния эндотелия в виде снижения уровней маркеров эндотелиальной дисфункции [161-162].

Способность периндоприла улучшать функцию эндотелия частично может объясняться влиянием препарата на процессы воспаления и оксидативного стресса. Tousoulis выявил снижение уровня маркеров воспаления (фибриногена и С-РБ), а также улучшение вазодилатации артерий предплечья во время пробы с реактивной гиперемией в ответ на терапию периндоприлом в течение 4 недель [163]. М.Е. Marketou и соавторы подтвердили данные изменения. В исследовании приняли участие 62 пациента с сахарным диабетом 2 типа и нормальными цифрами артериального артериального давления. 32 пациентам был назначен периндоприл, другие 30 пациентов принимали плацебо в течение 6 месяцев. До начала терапии и через 6 месяцев от начала исследования изучались концентрации пероксидов, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в плазме крови. Применение периндоприла оказало значительное влияние на снижение уровня цитокинов общего количества пероксидов ( $p=0.001$  для пероксидов и  $p < 0.001$  для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6). Значимых изменений в группе плацебо обнаружено не было [164]. Исследования Madej и El-Shoura также выявили снижение уровня оксидативного стресса, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  уже на ранних

этапах терапии периндоприлом [165,166]. Также имеются сведения, что периндоприл влияет на TLR4/NF-κB сигнальный путь, играющий значительную роль в развитии воспаления. Wang и соавторы провели исследование на животных моделях и выявили достоверное снижение количества апоптозных клеток и активности сигнального пути толл-подобный рецептор 4/ядерный фактор «каппа-би» (TLR4/NF-κB) при назначении периндоприла [167].

Принимая во внимание наличие положительного эффекта при применении периндоприла в группах пациентов с ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением, способность периндоприла снижать уровень оксидативного стресса, а также улучшать функцию эндотелия, можно предположить, что терапия периндоприлом будет так же эффективна и для лечения пациентов с СНсФВ, за счет воздействия на коморбидные состояния, определяющие данный фенотип.

## **1.8. Выводы по главе 1**

В настоящее время большое внимание уделяется изучению патологии сосудов микроциркуляторного русла в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). СНсФВ и СНпФВ широко распространены среди населения. Показатель ежегодной смертности таких пациентов достаточно велик, а 10-летняя выживаемость не превышает 35%. СНсФВ выходит на первые позиции по количеству госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Ни один из препаратов, улучшающих прогноз при СНнФВ, не проявил себя в лечении пациентов с СНсФВ. Таким образом, подбор терапии, предупреждающей развитие сердечной недостаточности и снижающий количество повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности имеет важное значение.

В патогенезе СНсФВ дисфункция эндотелия играет центральную роль. Принимая во внимание то, что обратимость эндотелиальной дисфункции может влиять на прогноз данной категории пациентов, представляет собой интерес

изучение эффекта периндоприла в отношении функции эндотелия (как препарата с большой доказательной базой, свидетельствующей об улучшении эндотелиальной функции на фоне приема данного препарата) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Такие неинвазивные методы оценки эндотелиальной функции, как видеокапилляроскопия и ФПГ, а также определение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции – E-селектина и ЭТ-1, ранее не использовались для оценки влияния препаратов на функцию эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, что и определяет актуальность и новизну исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Проведено проспективное продольное нерандомизированное исследование, в которое включены 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.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
2. Возраст от 18 до 90 лет
3. Наличие СН с сохранной и промежуточной фракцией выброса вне зависимости от этиологического фактора

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/м<sup>2</sup>, соотношение E/e'  $\geq$  13 м/с, e' < 9 м/с, индекс массы миокарда левого желудочка 115 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> и более у женщин.



Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до начала исследования)
2. Клапанные пороки сердца с наличием гемодинамически значимых стеноза или недостаточности
3. Подтвержденные онкологические заболевания, требующие проведения полихимиотерапии и/или лучевой терапии на момент включения в исследование
4. Хронические вирусные заболевания (включая хронические вирусные гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, синдром приобретенного иммунодефицита человека – СПИД)
5. Наличие острых инфекционных заболеваний на момент включения в исследование
6. Тяжелые нарушения функции печени, в том числе цирроз печени
7. Острая почечная недостаточность, ХБП 4-5 стадии
8. Психические заболевания
9. Беременность и лактация
10. Отказ от участия в исследовании

Критерии исключения:

1. Смена периндоприла на другой препарат
2. Развитие событий, входящих в критерии невключения

## **2.2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование**

### **2.2.1. 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  $32.045 \text{ кг/м}^2$  [27.770; 36.300]. Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Демографические и гемодинамические показатели группы пациентов с СНсФВ

Показатели	Значения
Возраст, лет	68±8,8
Пол (мужской), n (%)	18 (60)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32.045 [27.770; 36.300]
ЧСС ср.сут.	69 [63; 75]
САД ср.сут., мм рт.ст.	152 [141; 160]
ДАД ср.сут., мм рт.ст.	94 [85; 100]
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, ЧССср.сут. – среднесуточная частота сердечных сокращений, САД ср.сут. – среднесуточные цифры систолического артериального давления, ДАД ср.сут. – среднесуточные цифры диастолического артериального давления	

Среднесуточные цифры артериального давления (АД) у пациентов с СНсФВ составили 152/94 мм рт.ст., что свидетельствует о недостаточной антигипертензивной терапии на начальном этапе (Таблица 1).

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 (Таблица 2).

Таблица 2 – Функциональные показатели группы пациентов с СНсФВ

Показатели	Значение
MLHFQ, балл	29.5 [21; 35]
Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы, м	300 [296; 422]
ФК по NYHA, n (%)	
II	14 (46.6)
III	16 (53.4)
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФК – функциональный класс.	

Все пациенты страдали избыточным весом или ожирением и артериальной гипертензией. Пациенты с СНсФВ были представлены 10 пациентами с избыточным весом, 12 с ожирением 1 степени, 4 с ожирением 2 степени и 4 с ожирением 3 степени. Более половины из них имели ИБС (63,3%), сахарный диабет (66.6%) и ХБП (63,3%). 8 из 30 пациентов перенесли инфаркт миокарда (Таблица 3).

Таблица 3 – 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)		
Фибрилляция предсердий	8 (26.6)		
ХОБЛ	3 (10)		
ХБП	2 стадия	6	19 (63.3)
	3а стадия	9	
	3б стадия	3	
Примечание: 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 (Таблица 4).

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).

Таблица 4 – Исходная терапия пациентов с СНсФВ

Лечение	Количество пациентов, n (%)
иАПФ, исключая периндоприл	18 (60)
БРА-II	12 (40)
Петлевые диуретики	5 (16.6)
Бета-блокаторы	30 (100)
АМКР	30 (100)
Статины	30 (100)
Антикоагулянты	8 (26.6)

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

Уровень общего холестерина был выше рекомендуемых значений в группе СНсФВ. Средняя скорость клубочковой фильтрации составила 70 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, что соответствует 2 стадии ХБП. Уровень NT-proBNP был выше нормы и составил 310 пг/мл (Таблица 5). Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом находился в пределах нормальных значений – 6.15% [5.95; 6.5].

Таблица 5 – Лабораторные показатели в группах СНсФВ

Показатели	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	5.07 [4.3; 6.2]
ЛПНП, ммоль/л	3.09 [2.34; 4.12]
Глюкоза, ммоль/л	6.1 [5.4; 7.4]
Креатинин, мг/дл	1.09 [0.89; 1.25]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70 [51.4; 97.1]
NT-proBNP, пг/мл	310 [250; 372]

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

В группе отмечено незначительное повышение 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/м<sup>2</sup> (Таблица 6).

Таблица 6 – Исходные эхокардиографические параметры пациентов в группе СНсФВ

Показатели	Значение
Толщина свободной стенки левого желудочка, мм	12 [11; 13]
Толщина межжелудочковой стенки левого желудочка, мм	12 [11; 12]
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	36.6 [30.1; 40.8]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115 [100; 131]
КДО ЛЖ, мл	100 [82; 114]
КДР ЛЖ, мм	50 [47; 53]
СДЛА, мм рт.ст.	25.5 [23; 30]
E/e'	14.5 [13; 15]
ФВ ЛЖ, %	57 [55; 59]
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной 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.	

### 2.2.2. 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/м<sup>2</sup> [26.580; 32.450]. Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Демографические показатели группы пациентов с СНпФВ

Показатели	Значения
Возраст, лет	69±9,9
Пол (мужской), n (%)	23 (76.6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29.630 [26.580; 32.450]

## Продолжение Таблицы 7

ЧСС ср.сут.	68 [60; 70]
САД ср.сут., мм рт.ст.	154 [140; 163]
ДАД ср.сут., мм рт.ст.	90 [86; 98]
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, ЧССср.сут. – среднесуточная частота сердечных сокращений, САД ср.сут. – среднесуточные цифры систолического артериального давления, ДАД ср.сут. – среднесуточные цифры диастолического артериального давления.	

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 (Таблица 8).

Таблица 8 – Функциональные показатели группы пациентов с СНпФВ

Показатели	Значение
MLHFQ, балл	37.5 [30; 42]
Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы, м	284 [264; 354]
ФК по NYHA, n (%)	
II	9 (30)
III	21 (70)
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ФК – функциональный класс.	

У всех пациентов этой группы наблюдались артериальная гипертензия и избыточный вес или ожирение. 16 пациентов имели избыточный вес, 8 пациентов страдали ожирением 1 степени, 6 – ожирением 2 степени. 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 9).

Таблица 9 – 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	
Примечание: 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% (Таблица 10).

Таблица 10 – Исходная терапия пациентов с СНпФВ

Лечение	Количество пациентов, n (%)
иАПФ, исключая периндоприл	21 (70)
БРА-II	7 (23.3)
Петлевые диуретики	11 (36.6)
Бета-блокаторы	30 (100)
АМКР	30 (100)

## Продолжение Таблицы 10

Статины	30 (100)
Антикоагулянты	15 (50)
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов.	

В группе СНпФВ выявлено повышение уровня общего холестерина. Средняя скорость клубочковой фильтрации была снижена и составила 65 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, что соответствует 2 стадии ХБП. Уровень NT-proBNP в группе СНпФВ повышен и был равен 276 пг/мл (Таблица 11). Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СНпФВ и сахарным диабетом не превышал верхнего порога нормальных значений – 6.1% [5.95; 6.7].

Таблица 11 – Лабораторные показатели в группах СНпФВ

Показатели	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	4.11 [3.66; 5.11]
ЛПНП, ммоль/л	2.4 [2; 3.5]
Глюкоза, ммоль/л	5.85 [5.3; 6.8]
Креатинин, мг/дл	1.07 [0.9; 1.23]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65.1 [50.5; 88.4]
NT-proBNP, пг/мл	267 [226; 361]
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.	

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/м<sup>2</sup> (Таблица 12).

Таблица 12 – Исходные эхокардиографические параметры пациентов в группе СНпФВ

Показатели	Значение
Толщина свободной стенки левого желудочка, мм	10.5 [9; 12]
Толщина межжелудочковой стенки левого желудочка, мм	12 [9; 13]
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	40.1 [34.7; 46.7]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112 [105; 130]



## Продолжение Таблицы 12

КДО ЛЖ, мл	129.5 [98; 150]
КДР ЛЖ, мм	54.5 [50; 58]
СДЛА, мм рт.ст.	29 [25; 31]
E/e'	15 [14; 16]
ФВ ЛЖ, %	47 [45; 48]
Примечание: 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.	

### 2.2.3. 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,  $p=0.0006$ ).

Уровень общего холестерина был достоверно выше в группе СНсФВ, по сравнению с СНпФВ ( $p=0.041$ ), в то время как статистическая разница между группами по уровню общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и NT-proBNP не была обнаружена.

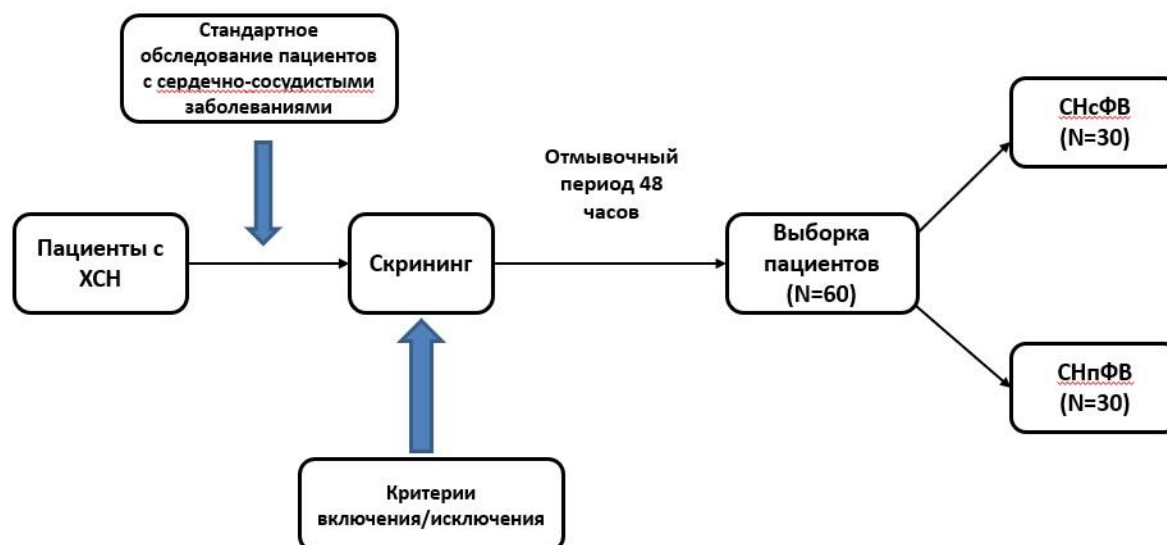
По данным эхокардиографии индекс массы миокарда был выше в группе пациентов с СНсФВ, однако значения не достигли статистической значимости ( $p=0.784$ ). Различия между группами в отношении индекса объема левого

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.

### **2.3. Протокол исследования**

База проведения исследования: отделение 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).

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 3), 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 E-селектина и ЭТ-1 в крови, компьютерная ФПГ и видеокапилляроскопия.



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

Рисунок 3 – Выборка пациентов

«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» [159]. 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 4).



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

Рисунок 4 – Дизайн исследования

## 2.4. Методы обследования

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали письменное информированное добровольное согласие на проведение сбора жалоб и анамнеза, физикального осмотра, в том числе с применением стандартных методов – перкуссии, пальпации и аускультации.

### 2.4.1. Лабораторное обследование

Всем пациентам проведены следующие лабораторные методы обследования:

1. Общий анализ крови
2. Биохимический анализ крови, включавший в себя определение уровней общего белка, альбумина, креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPI, электролитов (калия и натрия), глюкозы, общего

и связанного билирубина, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), липидного спектра (общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов), мочевой кислоты

3. Определение уровня NT-proBNP в крови при помощи Triage MeterProNT-proBNP test (Biosite, США)

4. Определение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции:

– Е-селектина (методом иммунофлюоресцентного анализа при помощи коммерческих наборов InvitrogenE-selectin Human ELISA Kit). Нормальные значения: 21-186 нг/мл

– Эндотелина-1 (методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью коммерческих наборов EnzoLife Scientific, США). Нормальные значения: 1-3 пг/мл.

#### **2.4.2. Инструментальные методы обследования**

I. Общие методы обследования

1. Электрокардиограмма – метод графического отображения электрических потенциалов, возникающих во время работы сердца. Запись ЭКГ в покое осуществлялась при помощи электрокардиографа «МИОКАРД-12», Россия. Производилась оценка водителя ритма, частота сердечных сокращений (ЧСС), интервалов PQ и QT, комплекса QRS и сегмента ST.

2. Эхокардиография – метод ультразвукового исследования, оценивающий структурные и функциональные изменения миокарда. Исследовались конечно-систолический, конечно-диастолический размеры, фракция выброса, объем левого предсердия, ИОЛП (расчетный показатель), объем правого предсердия, толщина стенок левого желудочка (межжелудочковой и задней), индекс массы миокарда левого предсердия (расчетный показатель), уровень давления в легочной артерии, оценивалось наличие нарушений локальной сократимости, состояния клапанного аппарата (стенозы, недостаточность клапанов). ЭХО-КГ выполнена при помощи Acuson Sequoia, Siemens (Германия) в

М- и В-режиме с использованием доплерографии.

3. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки – определялись признаки наличия застоя по малому кругу кровообращения, очаговых и инфильтративных изменений, образований в легких, легочной гипертензии.

4. Суточное мониторирование ЭКГ – метод регистрации ЭКГ в течение суток, позволяющий выявить нарушения ритма и проводимости, произвести расчет минимальную ЧСС, максимальную ЧСС, среднедневную, средненочную и среднесуточную частоту, оценить динамику сегмента ST. ХМ-ЭКГ проводилось на аппаратах SHILLERAG, MICROVITMT-101, Швейцария.

5. Суточное мониторирование артериального давления – метод регистрации АД в течение суток. Оценивались среднесуточные, среднедневные и средненочные цифры АД, а также среднесуточная, среднедневная и средненочная ЧСС. СМАД выполнено при помощи аппаратов BPLab (Россия) в комплектации Н и К.

II. Специальные методы обследования для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла

1. Лазерная пальцевая ФПГ – в основе данного метода лежит принцип регистрации пульсовой волны объема посредством ФПГ и ее дальнейший анализ (Рисунок 5). В исследовании был использован аппарат «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия).

Метод проведения процедуры очень прост: на указательный палец правой руки накладывается основной оптический датчик (на этой руке будет проводиться тест с окклюзией), на указательный палец левой руки – «контрольный» оптический датчик. Инфракрасный свет проходит через толщу пальца и регистрируется фотодетектором, который преобразует свет в сигнал. В течение нескольких минут регистрируется исходная пульсовая волна, после чего выполняется окклюзионная проба.

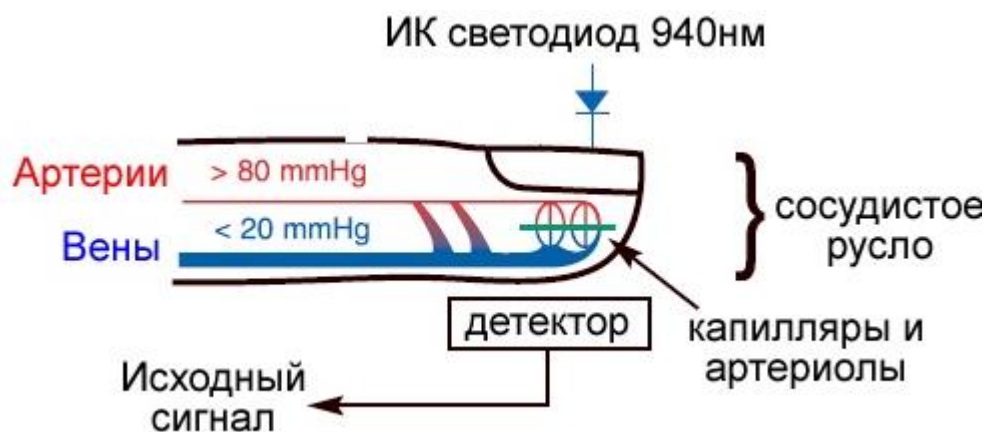
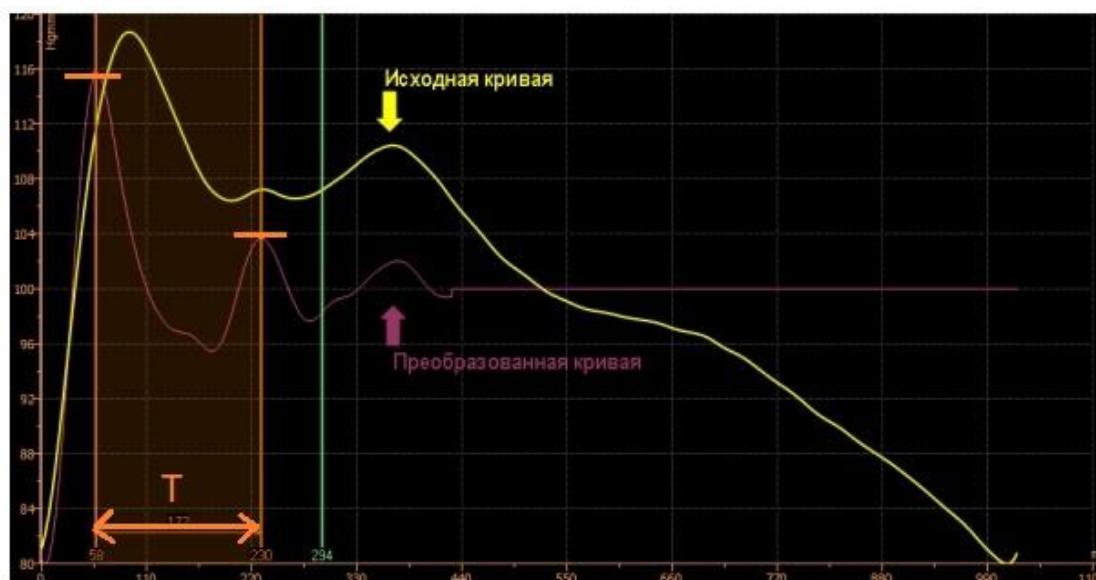


Рисунок 5 – Схема оптического датчика лазерной фотоплетизмографии

На правую руку накладывается манжета тонометра. Воздух в манжете тонометра нагнетают до 220 мм рт.ст. и поддерживают на протяжении 5 минут, после чего воздух в манжете стравливается, регистрируется сигнал после окклюзии и сравнивается с «контрольным» сигналом. По итогу выполнения данного метода исследования регистрируются следующие показатели: индекс жесткости артериальной стенки (aSI), индекс отражения (RI), сдвиг фаз (СФ) и индекс окклюзии (ИО).

Индекс жесткости отражает скорость распространения пульсовой волны по крупным сосудам (например, аорта) от сердца до участка отражения. Параметр рассчитывается как отношение длины аорты ко времени между точками максимальной амплитуды ранней и поздней пульсовой волны. При увеличении жесткости увеличивается скорость пульсовой волны (Рисунок 6). Нормальные значения aSI составляют в среднем от 5 до 8 м/с. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что повышение индекса жесткости артерий связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности.

$$aSI = \frac{L \text{ (м)}}{T \text{ (с)}} \quad (1)$$



$L$  – расстояние пульсовой волны до момента отражения волны от сердца в метрах (расчет автоматический, основываясь на росте пациента),  $T$  – время между максимальной амплитудой ранней и поздней пульсовыми волнами

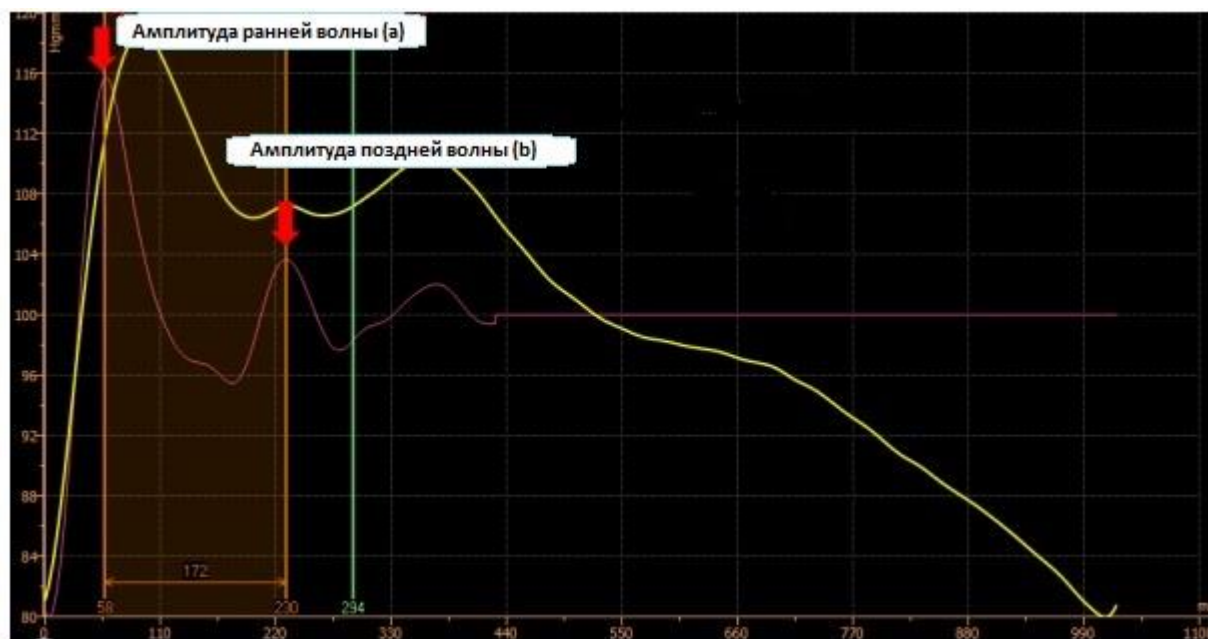
Рисунок 6 – Формула и график для расчета индекса жесткости

Индекс отражения характеризует тонус мелких резистивных артерий. Показатель представляет собой отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны умноженное на 100 (Рисунок 7). В норме  $RI$  не превышает 30% [168]. Повышение данного показателя свидетельствует о спазме мелких периферических артерий.

$$RI (\%) = \frac{b}{a} \times 100 \quad (2)$$

Сдвиг фаз характеризует вазомоторную реакцию крупных артерий дистальнее места окклюзии. Регистрируется запаздывание прихода пульсовой волны из-за повышения концентрации  $NO$  и снижения тонуса гладкой мускулатуры стенки артерии. При условии сохранной функции эндотелия, сдвиг фаз составляет более 10 мс [168].





b – максимальная амплитуда прямой систолической волны, а – максимальная амплитуда отраженной систолической волны

Рисунок 7 – Формула и график для расчета индекса отражения

Индекс окклюзии по амплитуде позволяет оценить функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла. Расчет параметра проводится по специальной формуле:

$$\text{ИО} = \frac{A_{\text{рг}}}{A} \quad (3)$$

где  $A_{\text{рг}}$  – амплитуда пульсовой волны после пробы с реактивной гиперемией;

$A$  – амплитуда пульсовой волны в состоянии покоя

В норме индекс окклюзии составляет более 1,8, что свидетельствует об увеличении амплитуды сигнала в пробе с окклюзией в 1,8 раз (Рисунки 8–9) [168].

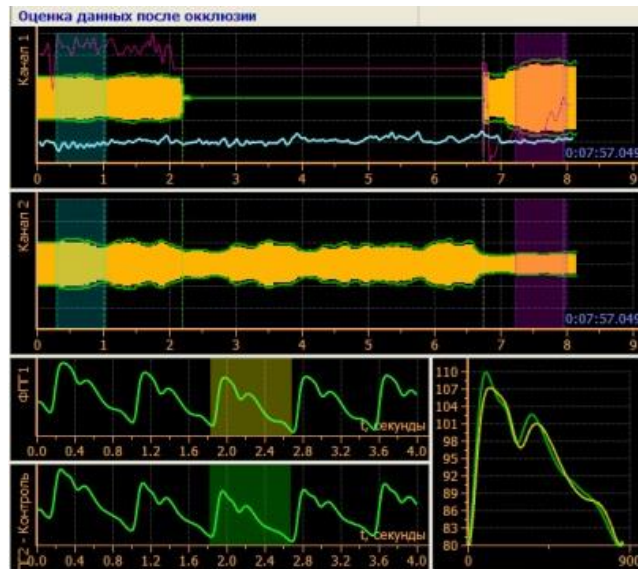


Рисунок 8 – Расчет индекса окклюзии (пациент с сохраненной функцией эндотелия)

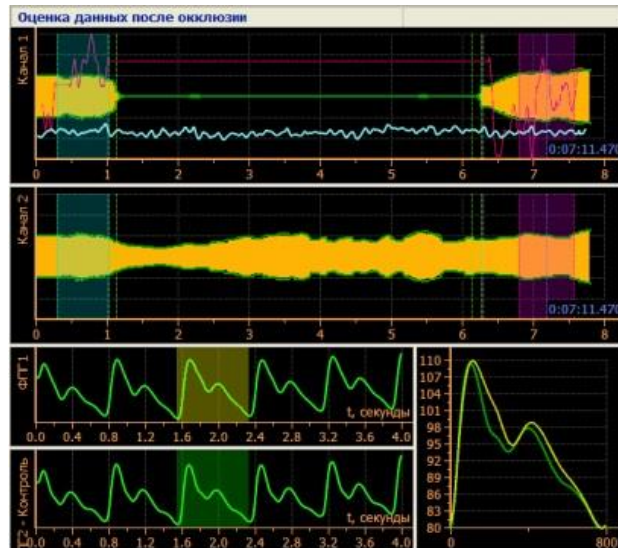


Рисунок 9 – Расчет индекса окклюзии (пациент с дисфункцией эндотелия)

2. Компьютерная видеокапилляроскопия («Капилляроскан-1», Россия) предназначена для определения структурно-функционального состояния капилляров околоногтевого ложа (Рисунок 10).

Основным принципом работы аппарата служит методика отражения света от объекта исследования. Кожу третьего пальца тыльной поверхности правой руки обезжировали при помощи 70% этилового спирта, затем наносили 2 капли иммерсионного масла для снижения светопреломления кожи и, следовательно, улучшения качества изображения.

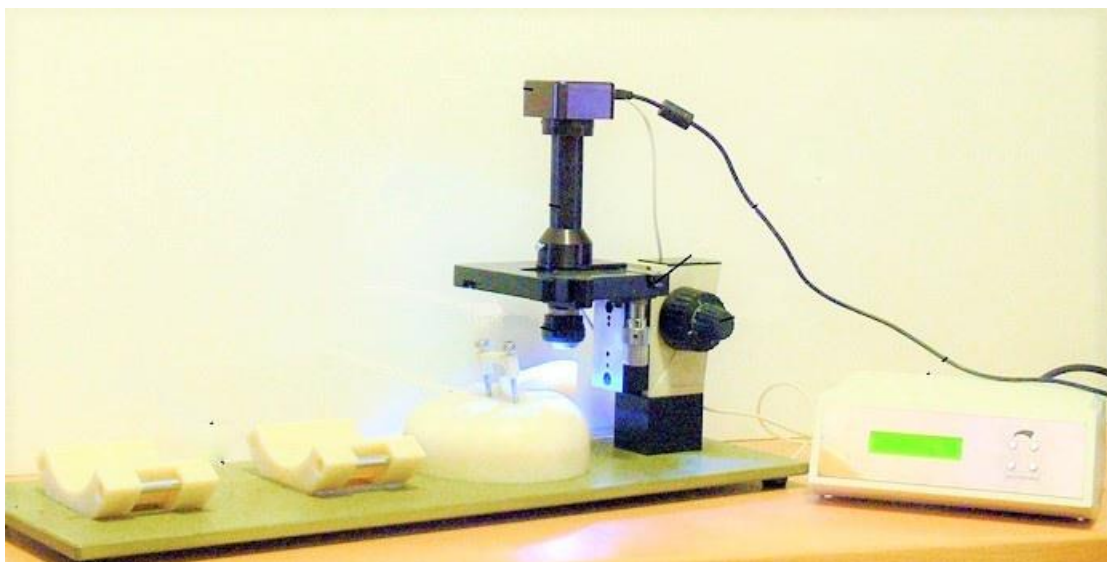


Рисунок 10 – Внешний вид аппарата «Капилляроскоп-1»

Выводились 3 изображения кожи пальца при увеличении в 250 раз в состоянии покоя, во время пробы с реактивной гиперемией (проба с окклюзией) и теста с венозной окклюзией. Тест с венозной окклюзией проводился на правой руке. Манжету накладывали на середину предплечья и нагнетали воздух до 90 мм рт.ст., оставляли на 2 минуты 30 секунд, после чего спускали манжету и выводили еще три фотографии. На каждом изображении производился подсчет количества капилляров на единицу площади – плотность капиллярной сети (ПКС, Ед/мм<sup>2</sup>) с вычислением средних значений (по результатам трех фотографий) в условиях покоя (ПКСп), в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг) и в пробе с венозной окклюзией (ПКСво). На данный момент нет стандарта норм для показателей капилляроскопии, однако основываясь на предыдущих работах в этой области, норма ПКСп составляет 53 мм/кап<sup>2</sup>, ПКСрг – 59 мм/кап<sup>2</sup> и ПКСво – 87 мм/кап<sup>2</sup> [168]. ПКСп и ПКСво отражают структурное состояние капилляров, в то время как ПКСрг и ряд других показателей отражают их функциональное состояние. Такими дополнительными параметрами являются процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК). ПКВ отражает дополнительный объем капилляров, который включается после выполнения пробы с реактивной гиперемией. Показатель рассчитывается по формуле:  $ПКВ = (ПКСрг - ПКСп) / ПКСво \times 100\%$ . У здоровых добровольцев ПКС составляет примерно

16.5% ± 7.1. ППК представляет собой процент капилляров от максимального их количества, который включается в работу после выполнения окклюзионного теста.

Формула для расчета:

$$\text{ППК} = (\text{ПКСрг}/\text{ПКСво}) \times 100\%. \quad (4)$$

Нормальный уровень ППК равен 92.5%±5.3 [168].

С целью упрощения восприятия показателей, все параметры морфофункционального состояния крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла были сведены в единую таблицу (Таблица 13).

Таблица 13 – Изучаемые параметры структурного и функционального состояния эндотелия по данным фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии

	Крупные сосуды	Сосуды микроциркуляторного русла
Функция эндотелия	Сдвиг фаз (СФ)	Индекс окклюзии (ИО), процент капиллярного восстановления (ПКВ), процент перфузируемых капилляров (ППК), плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг)
Структура эндотелия	Индекс жесткости (aSI)	Индекс отражения (RI), плотность капиллярной сети в покое (ПКСП), плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией (ПКСво)

## 2.5. Основные характеристики назначенного препарата

Периндоприл, торговое название: престариум А

Дозировка препарата: 2,5 мг – 10 мг

Производитель: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

Особенности дозирования препарата:

У пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации рекомендовано принимать препарат с осторожностью. При снижении скорости клубочковой фильтрации от 30 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг, далее возможно титрование дозы под контролем калия и

креатинина крови.

Особенности фармакокинетики:

Препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте. Достижение максимальной концентрации вещества в плазме крови происходит через 3-4 часа после приема препарата. Периндоприлат выводится почками. Период полувыведения свободной фракции составляет 3-5 часов.

Фармакодинамика

Механизм действия: периндоприл ингибирует ангиотензинпревращающий фермент, способствующий синтезу ангиотензина II из ангиотензина I, в результате чего снижается продукция альдостерона.

## 2.6. Статистическая обработка данных

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  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Результаты, полученные в группе СНсФВ на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев

#### 3.1.1. Динамика клинического статуса на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ

В исследуемой группе цифры АД снизились со 152/94 мм рт.ст. до 134/80 мм рт.ст., Небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС было выявлено у пациентов с СНсФВ (с 69 ударов в минуту до 65 ударов в минуту,  $p=0.001$ ).

По истечении 12 месяцев терапии периндоприлом отмечено снижение ИМТ: показатель снизился с 32.04 кг/м<sup>2</sup> до 31.98 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0.003$ ). 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] у пациентов с СНсФВ ( $p=0.000002$ ). Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Динамика гемодинамических параметров и ИМТ у пациентов с СНсФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
САД ср.сут., мм рт.ст.	152 [141; 160]	134 [130; 137]	0.000004
ДАД ср.сут., мм рт.ст.	94 [85; 100]	80 [76; 85]	0.000004
ЧСС ср.сут., уд/мин	69 [63; 75]	65 [62; 70]	0.001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32.04 [27.77; 36.3]	31.98 [27.28; 34.6]	0.003
NT-proBNP, пг/мл	310 [250; 372]	241.5 [193; 300]	0.000002

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, САД ср.сут. – среднесуточные цифры систолического артериального давления, ДАД ср.сут. – среднесуточные цифры диастолического артериального давления, ЧСС ср.сут. – среднесуточная частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид.

Одышка и ощущение нехватки воздуха уменьшились, что нашло отражение в результатах теста 6-минутной ходьбы и Миннесотского опросника качества жизни. По результатам теста 6-минутной ходьбы проходимая дистанция увеличилась с 300 до 374 метров у пациентов с СНсФВ. Результаты по данным опросника MLHFQ так же улучшились: произошло снижение количества баллов с 29.5 до 18.5, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов (Таблица 15). Отеки в области голеностопного сустава и нижней трети голени не наблюдались.

Таблица 15 – Динамика функциональных показателей у пациентов с СНсФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
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

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### 3.1.2. Ремоделирование миокарда на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ

Выявлено достоверное уменьшение КДО левого желудочка и снижение СДЛА. Снижение ИОЛП не достигло статистической значимости как в группе пациентов с СНсФВ. Отмечено уменьшение толщины межжелудочковой перегородки с 12 мм до 11,5 мм ( $p=0,004$ ). Изменений КДР левого желудочка не обнаружено. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе пациентов с СНсФВ несколько снизился на фоне терапии ( $p=0.044$ ). Статистически значимого увеличения ФВ не произошло (Таблица 16).

Таблица 16 – Изменения параметров ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациентов с СНсФВ

	До терапии периндоприлом	По истечении 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
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 <sup>2</sup>	36.6 [30.1; 40.8]	36.2 [30.2; 41.8]	0.688
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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
E/e'	14.5 [13; 15]	14.5 [13; 15]	0.093
ФВ, %	57 [55; 59]	57.5 [56; 59]	0.986
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной 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.			

### 3.1.3. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне крупных сосудов на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в группе пациентов с СНсФВ

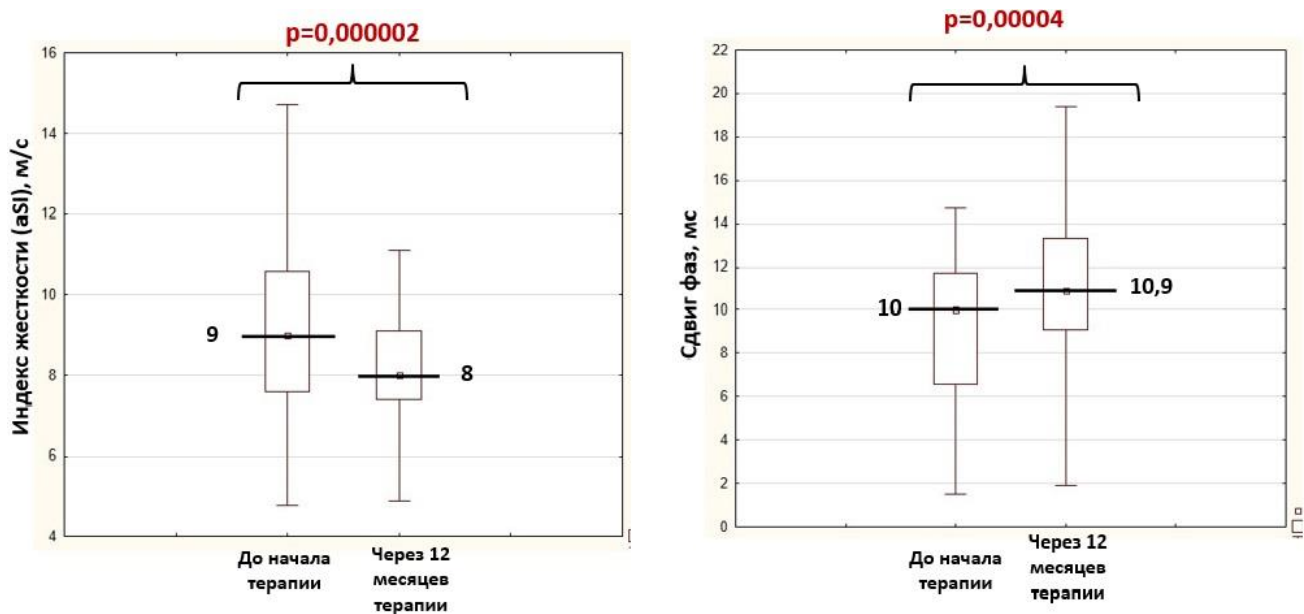
До начала исследования аSI был повышен, а СФ ниже нормальных значений у пациентов с СНсФВ.

По данным исследования выявлено улучшение морфофункционального состояния крупных сосудов по данным ФПГ после 12 месяцев терапии периндоприлом.

Уменьшилась жесткость крупных артерий: аSI снизился с 9 м/с [7.6; 10.6] до



8 м/с [7.4; 9.1],  $p=0.000002$ . В то же время, функция эндотелия крупных сосудов так же улучшилась: СФ увеличился с 10 мс [6.6; 11.7] до 10.9 м/с [9.1; 13.3],  $p=0.00004$  (Рисунок 11).



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, aSI – индекс жесткости

Рисунок 11 – Структурно-функциональное состояние крупных сосудов до начала терапии и через 12 месяцев терапии периндоприлом в группах пациентов с СНсФВ

### 3.1.4. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в группе пациентов с СНсФВ

По результатам ФПГ через 12 месяцев терапии периндоприлом выявлено увеличение показателя функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (ИО) с 1.55 до 1.7 в группе СНсФВ ( $p=0.038$ ). В отношении оценки структуры сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) посредством определения индекса отражения, статистически значимых изменений на фоне терапии не наблюдалось (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменения морфофункциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляции по данным фотоплетизмографии у пациентов с СНсФВ

Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки	До терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	Р-значение
ИО (норма >1,8)	1.55 [1.3; 1.9]	1.7 [1.6; 1.8]	0.038
RI, % (норма <30%)	39.15 [30.7; 54.5]	36.15 [30; 55.8]	0.958
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ИО – индекс окклюзии, RI – индекс отражения.			

Исходно показатели ПКС находились в пределах нормальных значений. По данным капилляроскопии обнаружено увеличение числа капилляров как в покое, так и после пробы с венозной окклюзией через 12 месяцев лечения периндоприлом, что свидетельствует об улучшении структурного состояния капилляров. ПКСп до терапии составила 56 капилляров/мм<sup>2</sup> у пациентов с СНсФВ. Данный показатель увеличился до 58.5 капилляров/мм<sup>2</sup>. ПКСво увеличилась с 67.5 до 73 капилляров/мм<sup>2</sup> (p=0.0003) в группе СНсФВ.

В отношении изменений функциональных показателей капиллярной сети: отмечено увеличение плотности капиллярной сети по данным пробы с реактивной гиперемией (p=0.00001), процента капиллярного восстановления (p=0.031) и процента перфузируемых капилляров (p=0.031) у пациентов с СНсФВ (Таблица 18).

Таблица 18 – Изменения морфофункциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляции по данным видеокapилляроскопии у пациентов с СНсФВ

Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки	До терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	Р-значение
ПКСп, капилляров/мм <sup>2</sup>	56 [49; 64]	58.5 [51; 68]	0.00007
ПКСво, капилляров/мм <sup>2</sup>	67.5 [59; 77]	73 [63; 79]	0.0003
ПКСрг, капилляров/мм <sup>2</sup>	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
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, 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.			

### 3.1.5. Динамика уровня лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациентов с СНсФВ

До начала терапии уровень Е-селектина и ЭТ-1 не превышали верхней границы нормальных значений. В группе пациентов с СНсФВ наблюдалось значимое снижение Е-селектина и ЭТ-1 через 12 месяцев терапии периндоприлом.

У пациентов с СНсФВ Е-селектин снизился с 57.25 нг/мл [44.9; 74.1] до 46.05 нг/мл [37.8; 66.2],  $p=0.000002$ . Также произошло снижение уровня ЭТ-1 с 0.99 пг/мл [0.54; 1.52] до 0.76 пг/мл [0.48; 1.28],  $p=0.00003$  (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции до начала и через 12 месяцев терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
Е-селектин, нг/мл	57.25 [44.9; 74.1]	46.05 [37.8; 66.2]	0.000002
ЭТ-1, пг/мл	0.99 [0.54; 1.52]	0.76 [0.48; 1.28]	0.00003

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ЭТ-1 – эндотелин-1.

### 3.1.6. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с СНсФВ

В ходе анализа данных не выявлено статистически значимых корреляций между концентрацией биомаркеров эндотелиальной дисфункции и показателями структурно-функциональных изменений сосудистой стенки по данным ФПГ и капилляроскопии у пациентов с СНсФВ,  $p<0.05$  (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционная связь маркеров эндотелиальной дисфункции с морфофункциональными показателями состояния эндотелия у пациентов с СНсФВ

Показатель	Е-селектин	ЭТ-1
aSI	-0.175 p>0.05	-0.032 p>0.05
СФ	0.039 p>0.05	0.019 p>0.05
RI	-0.081 p>0.05	-0.331 p>0.05
ИО	0.100 p>0.05	0.135 p>0.05
ПКСп	0.060 p>0.05	-0.155 p>0.05
ПКСрг	-0.182 p>0.05	-0.215 p>0.05
ПКСв	-0.163 p>0.05	-0.253 p>0.05
ПКВ	-0.232 p>0.05	0.0008 p>0.05
ППК	-0.070 p>0.05	-0.138 p>0.05

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, aSI – индекс жесткости, СФ – сдвиг фаз, ИО – индекс окклюзии, RI – индекс отражения, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией, ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления.

### 3.1.7. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных показателей нарушения функции эндотелия и данных эхокардиографии у пациентов с СНсФВ

Статистически значимой корреляции между Е-селектином и параметрами эхокардиографии (ИММЛЖ, ИОЛП и СДЛА) выявлено не было. Похожие данные также были получены в отношении уровня эндотелина-1 (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляция лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции и параметров эхокардиографии у пациентов с СНсФВ

Показатель	Е-селектин	ЭТ-1
ИММЛЖ	-0.158 p>0.05	0.022 p>0.05
ИОЛП	0.100	-0.032

## Продолжение Таблицы 21

ИОЛП	0.100 p>0.05	-0.032 p>0.05
СДЛА	0.261 p>0.05	0.057 p>0.05

Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

### 3.2. Результаты, полученные в группе СНпФВ на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев

#### 3.2.1. Клинический статус в динамике на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ

В представленной группе цифры АД снизились со 154/90 мм рт.ст. до 133/80 мм рт.ст. у пациентов с СНпФВ. Также отмечено некоторое снижение ЧСС с 68 ударов в минуту до 64 ударов в минуту,  $p=0.001$ . Значимого изменения ИМТ у пациентов с СНпФВ не произошло ( $p=0.130$ ).

В исследуемой группе наблюдалось снижение уровня NT-proBNP с 267 пг/мл [226; 361] до 208 пг/мл [174; 286] в группе пациентов с СНпФВ ( $p=0.000002$ ). Данные представлены в Таблице 22.

Через 12-месяцев терапии периндоприлом отеки в области нижней трети голени и голеностопного сустава не выявлены (отмечена пастозность стоп и голеностопного сустава), уменьшилась одышка, ощущение нехватки воздуха, что подтверждается данными теста 6-минутной ходьбы и MLHFQ-опросника.

Таблица 22 – Динамика гемодинамических параметров и ИМТ у пациентов с СНпФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
САД ср.сут., мм рт.ст.	154 [140; 163]	133 [128; 136]	0.000003
ДАД ср.сут., мм рт.ст.	90 [86; 98]	80 [75; 84]	0.00005

## Продолжение Таблицы 22

ЧСС ср.сут., уд/мин	68 [60; 70]	64 [60; 66]	0.001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29.63 [26.58; 32.45]	29.58 [26.88; 32.11]	0.130
NT-proBNP, пг/мл	267 [226; 361]	208 [174; 286]	0.000002
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, САД ср.сут. – среднесуточные цифры систолического артериального давления, ДАД ср.сут. – среднесуточные цифры диастолического артериального давления, ЧСС ср.сут. – среднесуточная частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид.			

Проведенный тест 6-минутной ходьбы показал увеличение проходимой дистанции с 284 до 361 метра у пациентов с СНпФВ. По результатам опросника MLHFQ так же произошло улучшение в виде снижения количества баллов с 37.5 до 23.5 (Таблица 23).

Таблица 23 – Динамика функциональных показателей у пациентов с СНпФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
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
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.			

### 3.2.2. Ремоделирование миокарда на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ

Выявлено достоверное уменьшение КДО и КДР левого желудочка. Снижение ИОЛП оказалось статистически незначимым. ИММЛЖ немного увеличился в группе СНпФВ: с 112 г/м<sup>2</sup> до 112.5 г/м<sup>2</sup> (p=0.008). Отмечено статистически значимое снижение уровня СДЛА с 29 мм рт.ст. до 25.7 мм рт.ст., p=0.00008. Достоверно увеличилась средняя фракция выброса в группе СНпФВ – с 47% до 48%, p=0.002 (Таблица 24).

Таблица 24 – Изменения параметров ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациентов с СНпФВ

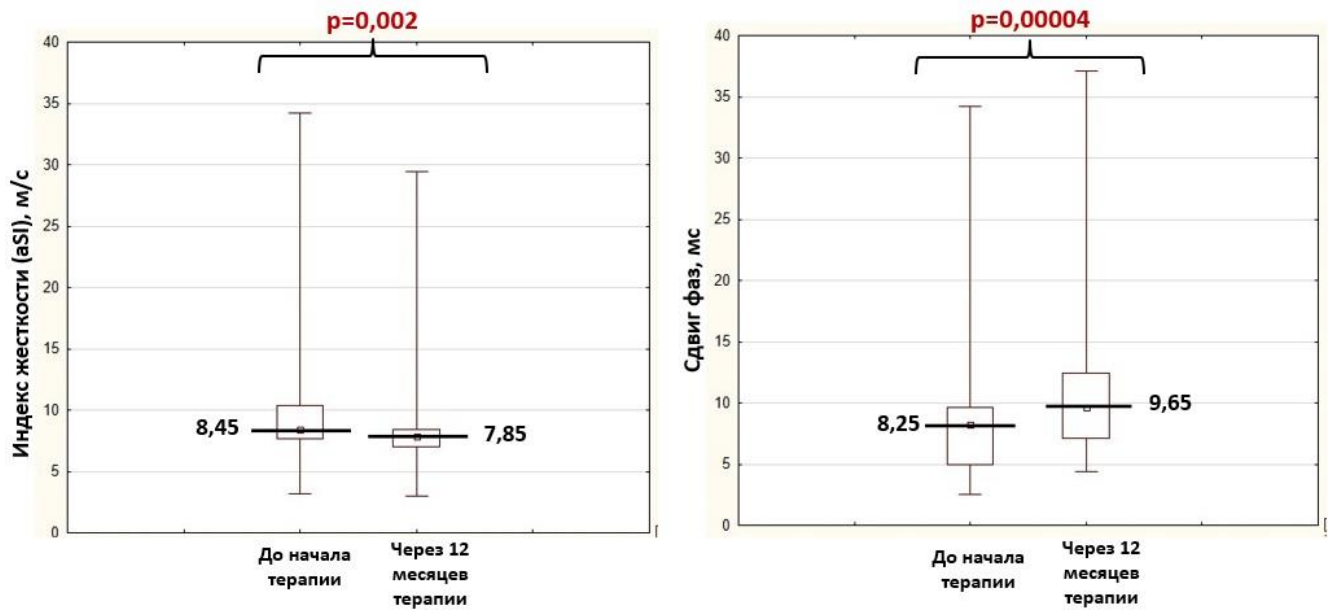
	До терапии периндоприлом	По истечении 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
Толщина свободной стенки левого желудочка, мм	10.5 [9; 12]	10.5 [9; 12]	0.374
Толщина межжелудочковой стенки левого желудочка, мм	12 [9; 13]	11 [10; 12]	0.197
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	40.1 [34.7; 46.7]	38.2 [34.5; 46.5]	0.165
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112 [105; 130]	112.5 [99.9; 125.6]	0.008
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
E/e'	15 [14; 16]	14 [14; 15]	0.153
ФВ, %	47 [45; 48]	48 [46; 50]	0.0002

Примечание: 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.

### 3.2.3. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне крупных сосудов на фоне 12-месячной терапии периндоприлом

Выявлены повышенный индекс жесткости и низкие значения СФ до начала терапии периндоприлом. По истечении 12 месяцев терапии периндоприлом обнаружено улучшение структуры и функции крупных артерий.

Жесткость крупных сосудов (aSI) уменьшилась с 8.45 м/с [7.7; 10.4] до 7.85 м/с [7.0; 8.4] в группе СНпФВ (p=0.002). Показатель функционального состояния эндотелия (СФ) возрос у пациентов с СНпФВ: с 8.25 мс [5.0; 9.6] до 9.65 мс [7.1; 12.4], p=0.00004 (Рисунок 12).



СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, aSI – индекс жесткости

Рисунок 12 – Структурно-функциональное состояние крупных сосудов до начала терапии и через 12 месяцев терапии периндоприлом в группах пациентов с СНпФВ

### 3.2.4. Динамика структурно-функциональных показателей на уровне сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ

Через 12 месяцев терапии периндоприлом наблюдалось увеличение показателя функции эндотелия сосудов МЦР (ИО) с 1.55 до 1.8 у пациентов с СНпФВ ( $p=0.008$ ). Значения индекса отражения, характеризующего структуру сосудов МЦР, а точнее тонус артериол, на фоне терапии не изменились (Таблица 25).

Средний уровень ПКСп, ПКСво и ПКСрг у пациентов с СНпФВ был в пределах нормальных значений. Исходно ПКСп в группе пациентов с СНпФВ составил 57.5 капилляров/мм<sup>2</sup>. Через 12 месяцев отмечено увеличение значений данного параметра до 59 капилляров/мм<sup>2</sup>. Также произошло увеличение ПКСво с 69.8 до 74 капилляров/мм<sup>2</sup> ( $p=0.0002$ ) и ПКСрг с 69.1 до 74.5 капилляров/мм<sup>2</sup> ( $p=0.00004$ ).



Таблица 25 – Изменения морфофункциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляции по данным фотоплетизмографии у пациентов с СНпФВ

Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки	До терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
ИО (норма >1,8)	1.55 [1.4; 1.9]	1.8 [1.6; 1.9]	0.008
RI, % (норма <30%)	37.85 [28.4; 51.9]	38.45 [28.8; 55]	0.051

Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИО – индекс окклюзии, RI – индекс отражения.

Статистически значимых изменений показателей ПКС и ППК в группе СНпФВ не произошло (Таблица 26). Все вышперечисленное является свидетельством улучшения структурного (увеличение ПКСп, ПКСво) и функционального (ПКСрг) состояния капиллярного русла.

Таблица 26 – Изменения морфофункциональных показателей на уровне сосудов микроциркуляции по данным видеокапилляроскопии у пациентов с СНпФВ

Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки	До терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
ПКСп, капилляров/мм <sup>2</sup>	57.5 [47.6; 66.3]	59 [50; 73]	0.002
ПКСво, капилляров/мм <sup>2</sup>	69.8 [54.3; 77]	74 [56; 86]	0.0002
ПКСрг, капилляров/мм <sup>2</sup>	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

Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, 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.

### 3.2.5. Динамика уровня лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции через 12 месяцев терапии периндоприлом в группе пациентов с СНпФВ

Исходные уровни ЭТ-1 и E-селектина находились в пределах нормальных

значений. На фоне терапии обнаружено снижение как уровня Е-селектина, так и ЭТ-1.

В группе СНпФВ до начала терапии периндоприлом уровень Е-селектина составил 56.5 нг/мл [34; 64.2]. На фоне терапии Е-селектин достиг значений 47.6 нг/мл [30.2; 54.3],  $p=0.0003$ . В данной группе дополнительно наблюдалось снижение уровня ЭТ-1 с 1.08 пг/мл [0.79; 1.48] до 0.97 пг/мл [0.65; 1.22],  $p=0.022$  (Таблица 27).

Таблица 27 – Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции до начала и через 12 месяцев терапии периндоприлом у пациентов с СНпФВ

Показатели	До начала терапии периндоприлом	Через 12 месяцев терапии периндоприлом	P-значение
Е-селектин, нг/мл	56.5 [34; 64.2]	47.6 [30.2; 54.3]	0.0003
ЭТ-1, пг/мл	1.08 [0.79; 1.48]	0.97 [0.65; 1.22]	0.022

Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ЭТ-1 – эндотелин-1.

### 3.2.6. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с СНпФВ

Обнаружена обратная связь средней силы между концентрацией ЭТ-1 и СФ ( $rs= - 0.417$ ,  $p<0.05$ ). Корреляции ЭТ-1 с другими структурно-функциональными параметрами сосудов крупного и мелкого калибра в группе СНпФВ не выявлены.

Корреляции Е-селектина с параметрами, отражающими изменения структуры и функции сосудов, крайне слабые и не имеют статистической значимости (Таблица 28).

Таблица 28 – Корреляционная связь маркеров эндотелиальной дисфункции с морфофункциональными показателями состояния эндотелия у пациентов с СНпФВ

Показатель	Е-селектин	ЭТ-1
aSI	0.245 $p>0.05$	-0.158 $p>0.05$

Продолжение Таблицы 28

СФ	0.217 p>0.05	-0.417 p<0.05
RI	-0.276 p>0.05	-0.087 p>0.05
ИО	-0.131 p>0.05	-0.196 p>0.05
ПКСп	-0.265 p>0.05	-0.205 p>0.05
ПКСрг	-0.168 p>0.05	-0.191 p>0.05
ПКСв	-0.314 p>0.05	-0.341 p>0.05
ПКВ	0.070 p>0.05	0.080 p>0.05
ППК	0.028 p>0.05	0.290 p>0.05

Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, aSI – индекс жесткости, СФ – сдвиг фаз, ИО – индекс окклюзии, RI – индекс отражения, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией, ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления.

### 3.2.7. Оценка наличия взаимосвязи лабораторных показателей нарушения функции эндотелия и данных эхокардиографии у пациентов с СНпФВ

Статистически значимой корреляции между E-селектином и параметрами эхокардиографии (ИММЛЖ, ИОЛП и СДЛА) выявлено не было. Сходные результаты были получены и в отношении уровня эндотелина-1 (Таблица 29).

Таблица 29 – Корреляция лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции и параметров эхокардиографии у пациентов с СНпФВ

Показатель	E-селектин	ЭТ-1
ИММЛЖ	-0.029 p>0.05	0.003 p>0.05
ИОЛП	-0.066 p>0.05	0.009 p>0.05

## Продолжение Таблицы 29

СДЛА	-0.260 p>0.05	-0.196 p>0.05
Примечание: СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.		

### 3.3. Сравнение результатов, полученных в группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ

#### *Сравнение клинических характеристик пациентов с СНсФВ и СНпФВ*

На фоне терапии периндоприлом в обеих группах отмечено снижение цифр АД. Цифры САД и ДАД снизились на 12% и 15% у пациентов с СНсФВ, в то время как у пациентов с СНпФВ САД уменьшилось на 14%, а ДАД – на 11% ( $p < 0.05$  для обеих групп). В отношении ЧСС наблюдается крайне небольшое снижение значений. Выявлена тенденция к снижению ИМТ у пациентов с СНсФВ, тогда как данный показатель у пациентов с СНпФВ статистически значимо не изменился.

Разницы между исходными уровнями NT-proBNP в обеих группах не наблюдалось ( $p = 0,342$ ). Терапия периндоприлом в течение 12 месяцев оказывала положительный эффект на уровень NT-proBNP. Данный показатель снизился на 22% у пациентов как с СНсФВ, так и с СНпФВ, соответственно,  $p < 0.05$  для обеих групп. Также увеличилась проходимая дистанция по данным теста 6- минутной ходьбы, причем в группе пациентов с СНпФВ дистанция увеличилась в большей степени по сравнению с СНсФВ (27,1% против 24,6%). Качество жизни в соответствии с опросником улучшилось на 37% в обеих группах ( $p < 0.05$  для обеих групп).

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 небольшое уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 4% 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 несколько увеличился в группе СНпФВ: с 112 г/м<sup>2</sup> до 112.5 г/м<sup>2</sup> ( $p=0.008$ ). Достоверно увеличилась средняя фракция выброса в группе СНпФВ – с 47% до 48%,  $p=0.002$ .

Индекс жесткости был повышен, а сдвиг фаз ниже нормальных значений в обеих группах пациентов. Достоверных различий между группами по уровню жесткости артерий и сдвигу фаз не было выявлено (для aSI  $p=0.784$ , для СФ  $p=0.08$ ). aSI уменьшился на 11% у пациентов с СНсФВ ( $p=0.000002$ ) и на 7% у пациентов с СНпФВ ( $p=0.002$ ). Улучшение функции эндотелия крупных сосудов было более выражено в группе пациентов с СНпФВ (увеличение СФ: 16% у пациентов с СНпФВ против 9% у пациентов с СНсФВ при  $p<0.05$  в обеих группах).

На уровне микроциркуляции показатель функции эндотелия значительно возрос у пациентов с СНпФВ – ИО увеличился на 16,1% ( $p=0.008$ ), тогда как в группе СНсФВ на 9,6% ( $p=0.038$ ). Значимой динамики тонуса сосудов микроциркуляторного русла в обеих группах не выявлено ( $p>0.05$  для СНсФВ и СНпФВ).

До начала терапии уровень E-селектина и ЭТ-1 не превышали верхней границы нормальных значений. В обеих группах пациентов наблюдалось значимое снижение E-селектина и ЭТ-1 через 12 месяцев терапии периндоприлом. Уровень E-селектина снизился на 19,5% и 15,7% в группах СНсФВ ( $p=0.000002$ ) и СНпФВ ( $p=0.0003$ ), соответственно. ЭТ-1 снизился на 23,2% у пациентов с СНсФВ ( $p=0.00003$ ) и на 10% у пациентов с СНпФВ ( $p=0.022$ ).

### **3.4. Клинический пример**

Пациент К., 57 лет, наблюдался в отделении кардиологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с диагнозом:

ИБС: стенокардия II ФК (эквиваленты). Постинфарктный кардиосклероз

(инфаркт миокарда неизвестной давности). Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск ССО 4. Гиперурикемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Нарушения ритма сердца: постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса II ФК по NYHA.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на появление одышки при прохождении 150 метров, отечность нижней трети голени.

В конце 2015 года стал отмечать появление и постепенное нарастание одышки. Одышка стала возникать при большой физической нагрузке. К врачу не обращался. В 2016 году одышка выросла и стала возникать при небольшой физической нагрузке (при прохождении 300 метров), в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи был госпитализирован в городскую клиническую больницу. Было проведено обследование, выявлена фибрилляция предсердий и повышение цифр артериального давления до 200/100 мм рт.ст., назначены антикоагулянты и сартаны, на фоне приема сартанов цифры артериального давления стабилизировались на уровне 130-140/80 мм рт.ст.. После выписки, пациент обратился к кардиологу. Рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии сердца. При магнитно-резонансной томографии сердца выявлена зона гипокинеза (инфаркт миокарда неизвестной давности). Назначена терапия статинами, антикоагулянтами, бета-блокаторами, сартанами. Самочувствие улучшилось, одышка уменьшилась, возросла переносимость физических нагрузок. Регулярно наблюдался у кардиолога. В 2018 году было рекомендовано выполнение коронароангиографии, по данным которой не было выявлено обструктивного поражения коронарных артерий. В дальнейшем до начала 2020 года одышка не нарастала. В январе 2020 пациент стал отмечать появление отеков, нарастание одышки (в спокойном темпе стал проходить до 200 метров), амбулаторно выполнено ЭХО-КГ, по данным которой: ФВ 49%, КДР 5,7 см. Повторно консультирован кардиологом – скорректирована терапия. Постоянно принимает Ордисс 8 мг, Эгилон 25 мг, Ксарелто 20 мг, роксера 10 мг, аллопуринол 100 мг, эплеренон 25 мг. Ухудшение в последний месяц, когда стали беспокоить

эпизоды повышения цифр АД до 200/100 мм рт.ст., выросла одышка. С данными жалобами пациент был госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В отделении проведены забор крови, ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, СМАД рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также ФПГ и видеокапилляроскопия.

Пациентом пройдена дистанция в 422 метра, соответствующая III ФК, а балл качества жизни, согласно Миннесотскому опроснику, составил 35 баллов.

В анализе крови уровень NT-проBNP составил 310 мг/мл, E-селектин – 73,3 нг/мл, ЭТ-1 – 0,69 пг/мл.

По данным ЭХО-КГ отмечено увеличение объема левого предсердия до 236 мл (ИОЛП=97,5 мл/м<sup>2</sup>), нормальный КДР (5,4 см), несколько увеличенный КДО (164 мл), гипертрофия стенок левого желудочка. Уровень СДЛА составил 27 мм рт.ст., ФВ – 54%.

При ХМ-ЭКГ в течение всего периода мониторинга регистрировалась фибрилляция предсердий со среднесуточной частотой желудочковых сокращений 69 в минуту.

При СМАД выявлена мягкая систолическая и умеренная диастолическая гипертония в течение суток.

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки – в легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений, корни легких структурны.

По данным ФПГ выявлен нормальный индекс жесткости крупных сосудов (aSI равен 7,3 м/с), выявлено нарушение эндотелиальной функции как на уровне сосудов крупного калибра (СФ равен 5,3 мс), так и на уровне сосудов микроциркуляторного русла (ИО равен 1,2). На уровне капилляров значимого нарушения структуры и функции не выявлено.

После обследования ордисс был отменен на 48 часов, после чего назначен периндоприл 5 мг в сутки. На фоне приема периндоприла цифры артериального давления стабилизировались на уровне 120-130/80 мм рт.ст. В течение 12 месяцев

пациент принимал назначенный препарат. По истечении 12 месяцев пациент был повторно госпитализирован в отделение кардиологии №1. Выполнены забор крови, ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, СМАД рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также ФПГ и видеокапилляроскопия.

Через 12 месяцев терапии периндоприлом пройденная дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы увеличилась на 60 метров и достигла 482 м, что соответствует II ФК. Показатель качества жизни улучшился, о чем свидетельствует его снижение с 35 до 21 балла.

В динамике уровень NT-proBNP снизился до 217 пг/мл, E-селектин – до 69,1 нг/мл, а ЭТ-1 – до 0,47 пг/мл. По данным ЭХО-КГ выявлено уменьшение объема левого предсердия до 230 мл, снижение КДР (до 5,3 см) и КДО (до 159 мл). Уровень СДЛА снизился до 25 мм рт.ст., фракция выброса осталась прежней.

При ХМ-ЭКГ основной ритм – фибрилляция предсердий со среднесуточной ЧЖС 66 в минуту, других значимых нарушений ритма в течение всего периода мониторинга не зарегистрировано. При СМАД выявлена нормотония по САД и ДАД в течение суток. При ФПГ выявлено улучшение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла в виде прироста ИО до 1,4, а также крупных артерий в виде увеличения СФ до 9,1 мс. Жесткость крупных артерий – aSI немного увеличилась до 7,4 м/с. По данным капилляроскопии выявлено некоторое увеличение плотности капиллярной сети как в покое, так и в пробе с венозной окклюзией. Показатель ПКСрг не претерпел значительных изменений на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев.

Таким образом на фоне терапии периндоприлом в течение 12 месяцев у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса наблюдалось улучшение эндотелиальной функции сосудов разного калибра, снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, а также улучшение толерантности к физической нагрузке и показателя качества жизни.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа преследовала цель оценить влияние годовой терапии периндоприлом на функцию эндотелия в группах СНсФВ и СНпФВ. Для достижения этой цели применялись такие методы диагностики, как видеокапилляроскопия, ФПГ, а также оценка уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (Е-селектина и ЭТ-1), не изучавшиеся ранее в представленных группах. Проводилось сравнение вышеуказанных параметров до начала терапии и через 12 месяцев терапии периндоприлом. Проводился анализ связи структурных и функциональных параметров крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с уровнем Е-селектина и ЭТ-1.

### *Клинические характеристики исследуемых групп*

Группы представлены пациентами с ХСН преимущественно ишемической этиологии с большим количеством сопутствующих заболеваний: ХБП 2 и 3а стадий (61%), сахарный диабет (73%), ХОБЛ (8%), ожирение и избыточный вес (100%). Уровни NT-proBNP оказались ниже предполагаемого и составили 310 пг/мл и 267 пг/мл в группах СНсФВ и СНпФВ соответственно, что, вероятно, обусловлено наличием ожирения и избыточного веса у всех пациентов [169]. Ожирение представляет собой одну из распространенных причин развития провоспалительного состояния, ассоциированного с развитием СНсФВ и СНпФВ. Испытания подтвердили положительное влияние периндоприла в группе пациентов с ожирением. В исследовании Недогоды С.В. и соавторов оценивался эффект применения периндоприла в дозировке 10 мг в группе пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. 120 пациентов были поделены на группы по 30 пациентов, которым был назначен эналаприл 20 мг, периндоприл 10 мг, телмисартан 80 мг или лозартан 100 мг. Через 24 недели терапии в группе пациентов, находившихся на терапии периндоприлом, были продемонстрированы наилучшие показатели лептина и уровня артериального давления. Также на фоне терапии периндоприлом отмечалось снижение толщины комплекса интима/медиа

сонных артерий и скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны на 29% [170]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами по улучшению функции эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне ожирения и избыточного веса.

Вторым по распространенности коморбидным заболеванием у исследуемых пациентов был сахарный диабет 2 типа, являющийся одним из наиболее распространенных факторов риска развития СНсФВ. В исследовании PERSUADE 1502 пациентам с ишемической болезнью сердца и диабетом назначался периндоприл или плацебо. Через 4,3 года в группе пациентов, принимавших периндоприл отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности, а также частоты развития нефатального инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [171].

ХБП также является важным фактором риска развития СНсФВ. У пациентов с ХБП так же выявлено положительное влияние периндоприла. В исследовании PROGRESS продемонстрировано уменьшения риска развития больших сосудистых событий на 30% на фоне приема периндоприла [172]. Nosrati также обнаружил уменьшение уровня протеинурии у пациентов с нефротическим синдромом через 12 месяцев терапии периндоприлом. Данный эффект поддерживался при дальнейшем продолжении приема препарата [173].

В настоящем исследовании все пациенты страдали избыточным весом или ожирением, 61% пациентов имел снижение скорости клубочковой фильтрации и 73% – сахарный диабет. Принимая во внимание данные предыдущих исследований, показавших положительное влияние периндоприла в группах пациентов с ожирением, СД, ХБП, велика вероятность наличия подобного эффекта и у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, фенотип которых, во многом, определяется вкладом именно этих патологических состояний [174]. Подтверждение этому было отражено в результатах настоящего исследования.

В 100% случаев пациенты представленных групп имели нецелевые уровни цифр АД на этапе включения. После назначения периндоприла с последующим титрованием дозы у всех пациентов была достигнута нормотония в течение суток.

В литературе нет убедительных данных о влиянии иАПФ на прогноз пациентов с СНсФВ, однако контроль АД позволяет снизить вероятность прогрессирования СНсФВ.

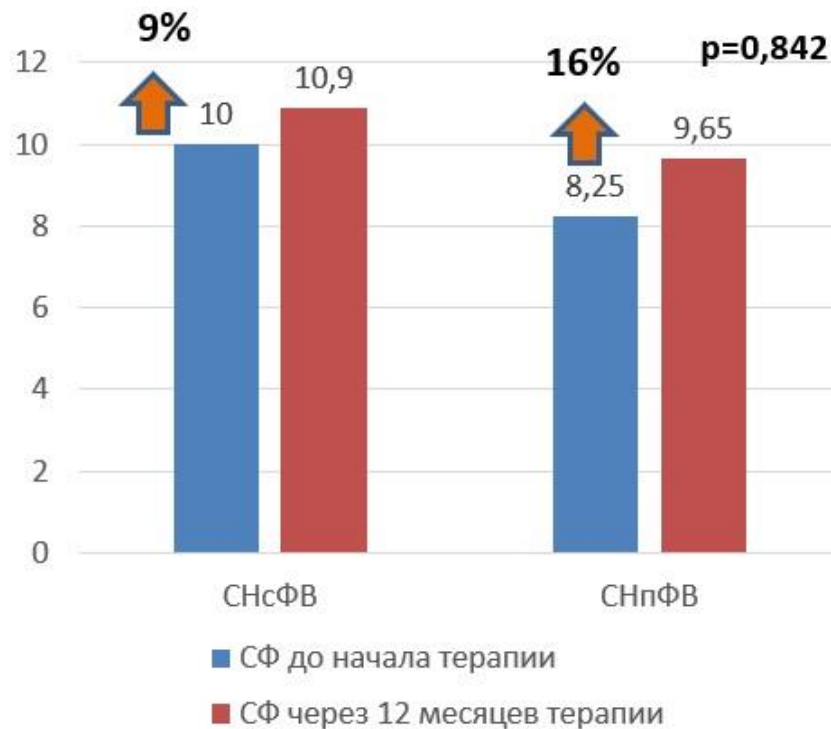
#### *Динамика эхокардиографических параметров у пациентов с СНсФВ и СНпФВ*

В группе СНсФВ выявлено небольшое, но статистически значимое снижение уровня КДО, КДР левого желудочка остался без изменений. Однако так как изначально средние значения данных параметров находились в пределах нормы, антигипертензивное и антиремоделлирующее действие периндоприла проявилось в некотором уменьшении толщины межжелудочковой перегородки на 0,5 мм. У пациентов с СНпФВ наблюдалось снижение КДО и КДР левого желудочка, что может служить проявлением данным эффектов. Эффективность периндоприла в отношении уменьшения гипертрофии левого желудочка неоднократно подтверждалась в исследованиях, однако в большинстве исследований оценивалась не толщина стенок миокарда левого желудочка, а ИММЛЖ [175,176]. Revel продемонстрировал, что на фоне терапии периндоприлом ИММЛЖ снизился на 8% [177]. Однако по результатам проведенного исследования ИММЛЖ в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ не обнаружено статистически значимого снижения данного параметра.

#### *Эндотелиальная дисфункция и структурные параметры сосудистой стенки на фоне 12-месячной терапии периндоприлом*

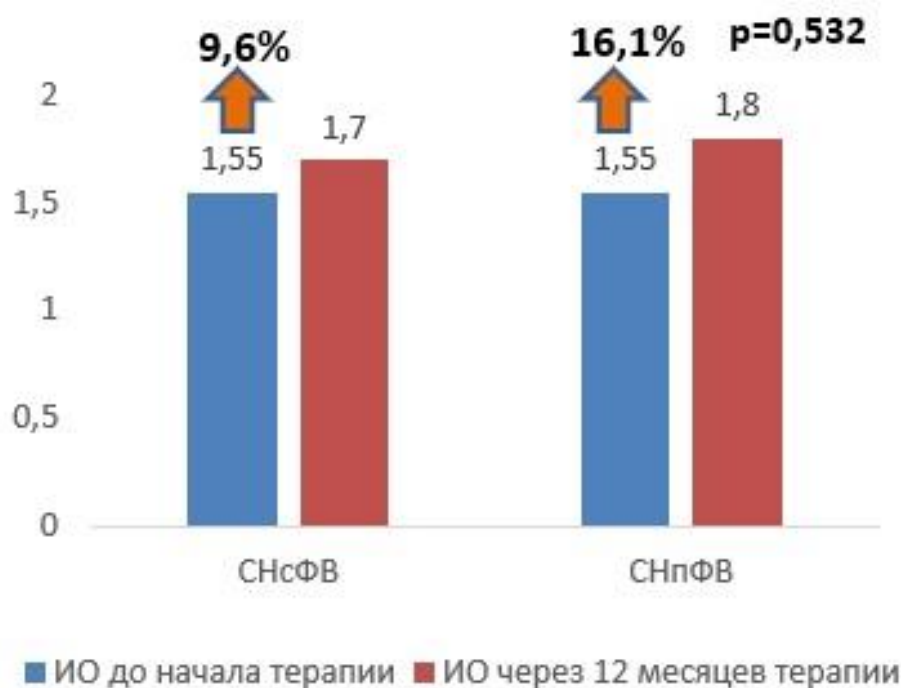
В группах СНсФВ и СНпФВ исходно выявлено повышение жесткости сосудистой стенки крупных сосудов (9 м/с и 8,45 м/с соответственно). Через 12 месяцев терапии aSI снизился до нормальных значений. Данный эффект неоднократно подтверждался в исследованиях по изучению влияния периндоприла на сосудистую стенку у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС [178]. Также выявлена ассоциация повышенной жесткости артерий с увеличением частоты госпитализаций пациентов с СНсФВ, соответственно уменьшение жесткости может ассоциироваться с уменьшением числа госпитализаций по поводу данного заболевания и улучшению прогноза пациентов с СНсФВ [179].

Как уже было сказано ранее, периндоприл – препарат из группы иАПФ, блокирующий РААС и имеющий большую доказательную базу в отношении влияния на функцию эндотелия. Известно, что РААС участвует в процессах воспаления посредством стимуляции синтеза реактивных форм кислорода, что приводит к разобщению NO-синтазы и эндотелиальной дисфункции [180]. Периндоприл, ингибируя РААС, может улучшать функцию эндотелия, что и было представлено в настоящем исследовании в виде изменения показателей, характеризующих функцию эндотелия: СФ и ИО (Рисунки 13–14).



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СФ – сдвиг фаз

Рисунок 13 – Динамика состояния эндотелиальной функции крупных артерий в группе СНсФВ и СНпФВ



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИО – индекс окклюзии

Рисунок 14 – Динамика состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла в группах СНсФВ и СНпФВ

На уровне капилляров по данным капилляроскопии также произошли статистически значимые улучшения в отношении структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла в виде увеличения плотности капиллярной сети в покое, в пробе с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. Исходные значения ПКСп и ПКСрг находились в пределах нормальных значений в обеих группах пациентов, в то время как показатель ПКСво был ниже среднего уровня. Некоторое увеличение плотности капиллярной сети на фоне терапии периндоприлом, вероятно, можно объяснить следующим: периндоприл в некоторой степени может снижать уровни реактивных форм кислорода, которые способствуют разобщению NO-синтазы, в результате чего увеличивается экспрессия NO-синтазы, запускающей продукцию NO. В свою очередь NO стимулирует процессы ангиогенеза, что и характеризуется увеличением плотности капиллярной сети [181].

### Динамика маркеров E-селектина и ЭТ-1 у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

На фоне терапии периндоприлом выявлено достоверное снижение уровня E-селектина в обеих группах пациентов (Рисунок 15), что 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 [182].

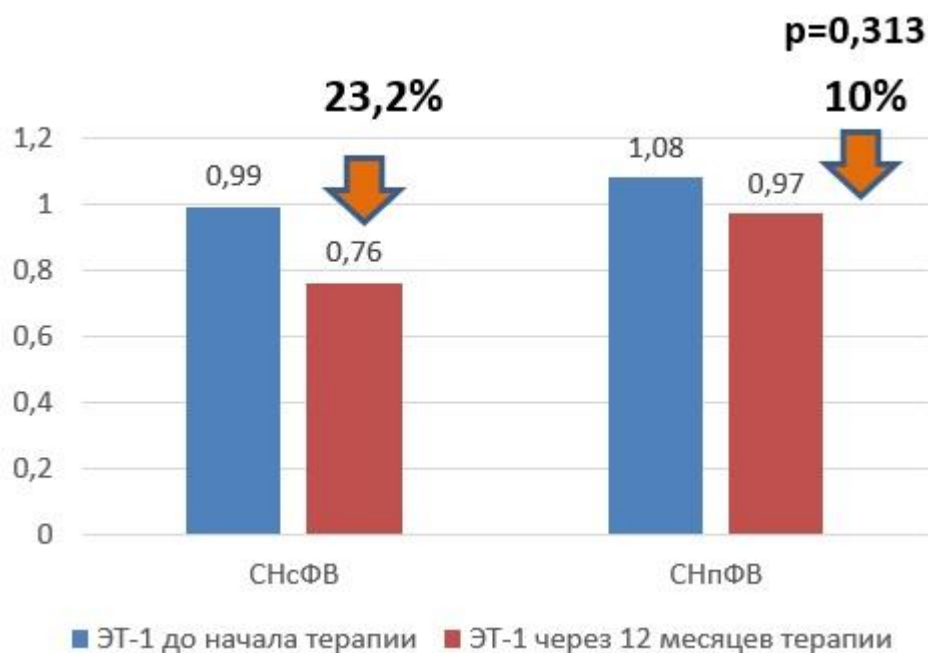


СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

Рисунок 15 – Динамика уровня E-селектина в группах СНсФВ и СНпФВ

В динамике через 12 месяцев терапии периндоприлом уровень ЭТ-1 снизился в обеих группах пациентов (Рисунок 16). Несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции по данным инструментальных исследований, концентрация ЭТ-1 также 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. [115].



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ЭТ-1 – эндотелин-1

Рисунок 16 – Динамика уровня ЭТ-1 в группах СНсФВ и СНпФВ

*Корреляция маркеров эндотелиальной дисфункции с параметрами оценки функции эндотелия по данным ФПГ и капилляроскопии*

Выявлена обратная корреляция средней степени силы ЭТ-1 со СФ только у пациентов в группе СНпФВ. Корреляции Е-селектина и ЭТ-1 с ИО сосудов микроциркуляторного русла не обнаружены. 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.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты улучшения функции эндотелия на фоне 12 месячной терапии иАПФ, как в группе СНпФВ, так и СНсФВ, отсутствие различий по коморбидной патологии между изучаемыми группами, в свете новой парадигмы развития СНсФВ, позволяют предположить возможность эффективного применения периндоприла в лечении пациентов как СНпФВ, так и СНсФВ. Вероятнее всего, что при определении тактики ведения пациента следует больше акцентировать внимание на лечение сопутствующих заболеваний, сопровождающихся активацией РААС и, следовательно, развитием эндотелиальной дисфункции, нежели на фракцию выброса. Предположительно, обратимость дисфункции эндотелия может способствовать улучшению функционального класса ХСН и прогноза данной категории пациентов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с СНсФВ и СНпФВ является актуальной проблемой. Согласно статистическим данным примерно половина госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН приходится на пациентов с СНсФВ. Частые госпитализации являются предиктором плохого прогноза в данной группе пациентов, поэтому необходимо проведение исследований, направленных на поиск препаратов, способных улучшить не только состояние пациента (уменьшить клиническую симптоматику и увеличить толерантность к физической нагрузке), но и повлиять на улучшение прогноза пациентов с данной патологией.

Целью данного исследования являлось оценить влияние периндоприла на основное звено патогенеза СНсФВ – эндотелиальную дисфункцию – при помощи определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (Е-селектина и ЭТ-1) и неинвазивных методов обследования – видеокапилляроскопии и компьютерной ФПГ.

В ранее проведенных исследованиях неоднократно были продемонстрированы преимущества применения периндоприла у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, ХБП и ИБС. Основываясь на предыдущих данных, а также данных настоящего исследования, можно судить о возможности успешного использования представленного препарата в лечении пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

В настоящем исследовании на фоне 12-месячной терапии периндоприлом наряду с уменьшением жесткости стенки сосудов крупного калибра выявлено улучшение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и крупных артерий, а также снижение уровня ЭТ-1 и Е-селектина в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ. По данным капилляроскопии отмечено увеличение ПКС в покое, в пробе с венозной окклюзией и реактивной гиперемией у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, что также говорит о положительном влиянии на состояние микроциркуляторного русла. Статистически значимой разницы в отношении

динамики морфофункциональных параметров сосудистой стенки и биомаркеров эндотелиальной дисфункции между группами через 12 месяцев лечения периндоприлом выявлено не было. Помимо этого, по истечении 12-месячной терапии наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни представленных групп пациентов.

Полученные результаты, свидетельствующие об улучшении функции эндотелия на фоне приема периндоприла в течение 12 месяцев, в перспективе могут способствовать дальнейшему изучению влияния препарата у пациентов с СНсФВ, в том числе на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и долгосрочный прогноз.

## 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 ( $rs = -0,417$ ,  $p < 0,05$ ) 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 и уровень Е-селектина и ЭТ-1 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

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

ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин 1  $\beta$

ИЛ-6 – интерлейкин 6

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

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МЦР – микроциркуляторное русло

ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация

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  
p-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  
С-РБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СФ – сдвиг фаз  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
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  
aSI – индекс жесткости  
eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота  
ETA-рецептор – рецептор эндотелина типа A  
ETB2-рецептор – рецептор эндотелина типа B2

MLHFQ – миннесотский опросник качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью

NO – оксид азота

Nox – NADPH-оксидаза

NT-proBNP – N-концевой мозговой натриуретический пептид

NYHA – функциональная классификация Ассоциации сердца Нью-Йорка

ONOO – пероксинитрит азота

TLR4/NF-κB – толл-подобный рецептор 4/ядерный фактор «каппа-би»

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Lippi, G. Global epidemiology and future trends of heart failure / G. Lippi, F. Sanchis-Goma // *AME Med J.* – 2020. – Vol. 5 (15). – P. 1-6. – doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
2. Groenewegen, A. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 1342-1356. – doi: 10.1002/ejhf.1858.
3. Virani, S.S. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143 (8). – P. e254-e743. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
4. Jones, N.R. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N.R. Jones, A.K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (11). – P. 1306-1325. – doi: 10.1002/ejhf.1594.
5. Ponikowski, P. 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 / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18 (8). – P. 891-975. – doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 20. PMID: 27207191.
6. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.И. Асташкин [и др.] // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158. – doi: 10.18087/cardio.2475
7. Агеев, Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2010. – Т. 9, № 7. – С. 97-104.



8. Hsu, J.J. Heart Failure with Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction. Clinical Implications and Future Directions / J.J. Hsu, B. Ziaieian, G.C. Fonarow // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5 (11). – P. 763-771. – doi: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
9. Канорский, С.Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 6. – P. 85-89. – doi: 10.18087/cardio.2018.6.10154
10. Paulus, W.J. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 263-271. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
11. Brasier, A.R. Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System / A.R. Brasier, A. Recinos 3rd, M.S. Eledrisi // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22 (8). – P. 1257-1266. – DOI: 10.1161/01.atv.0000021412.56621.a2
12. Savoia, C. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension / C. Savoia, L. Sada, L. Zezza [et al.] // *International journal of hypertension*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-8. – doi.org/10.4061/2011/281240
13. Lüscher, T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system / T.F. Lüscher // *Heart*. – 2000. – Vol. 84 (Suppl 1). – P. i20-22. – doi: 10.1136/heart.84.suppl\_1.i20.
14. Ghiadoni, L. Different Effect of Antihypertensive Drugs on Conduit Artery Endothelial Function / L. Ghiadoni, A. Magagna, D. Versari [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 1281-1286. – doi: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
15. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (10). – P. e56-e528. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000659

16. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
17. Беленков, Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 63-68.
18. Беленков, Ю.Н. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 65-73.
19. Owan, T.E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355 (3). – P. 251-259. – doi: 10.1056/NEJMoa052256
20. Smiseth, O.A. Diastolic heart failure / O.A. Smiseth, M. Tendera. – London: Springer, 2008. – 349 с. – ISBN 978-1-84628-890-6.
21. Heidenreich, P.A. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 606-619. – doi: 10.1161 / HHF.0b013e318291329a
22. Redfield, M.M. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C. Burnett [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (2). – P. 194-202.
23. Chun, S. Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted with Heart Failure / S. Chun, J.V. Tu, H.C. Wijeyesundera [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 414-421. – doi: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.111.964791
24. Krittanawong, C. Current Management and Future Directions of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Contemporary Review / C. Krittanawong, M.L. Kucin // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 28. – doi:

10.1007/s11936-018-0623-1

25. Hartupee, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee, D.L. Mann // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 30-38. – doi: 10.1038/nrcardio.2016.163

26. Kemp, C.D. The pathophysiology of heart failure / C.D. Kemp, J.V. Conte // *Cardiovasc Pathol.* – 2012. – Vol. 21 (5). – P. 365-71. – doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007.

27. Ge, Z. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, A. Li, J. McNamara [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24. – P. 743-758. – doi: 10.1007/s10741-019-09806-0

28. Schwinger, R.H.G. Pathophysiology of heart failure / R.H.G. Schwinger // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 263-276. – doi: 10.21037/cdt-20-302

29. Laurent, S. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P.G. Cunha [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74 (2). – P. 218-228. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655

30. Pries, A.R. Normal endothelium / A.R. Pries, W.M. Kuebler // *Handb Exp Pharmacol.* – 2006. – Vol. 176 (Pt 1). – P. 1-40. – doi: 10.1007/3-540-32967-6\_1

31. Киреева, В.В. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В.В. Киреева, Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – № 10 (114). – С. 64-68. – doi: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

32. Godo, S. Endothelial Functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2017. – Vol. 37 (9). – P. e108-e114. – doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813

33. Trepels, T. The endothelium and inflammation / T. Trepels, A.M. Zeiher, S. Fichtlscherer // *Endothelium.* – 2006. – Vol. 13 (6). – P. 423-429. – doi: 10.1080/10623320601061862

34. Rajendran, P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2013. – Vol. 9 (10). – P. 1057-

1069. – doi: 10.7150/ijbs.7502

35. Cyr, A.R. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A.R. Cyr, L.V. Huckaby, S.S. Shiva [et al.] // *Crit Care Clin.* – 2020. – Vol. 36 (2). – P. 307-321. – doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009

36. Gimbrone, M.A. Jr Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone Jr, G. García-Cardena // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118 (4). – P. 620-636. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

37. Knapp, M. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy / M. Knapp, X. Tu, R. Wu // *Acta Pharmacol Sin.* – 2019. – Vol. 40 (1). – P. 1-8. – doi: 10.1038/s41401-018-0042-6

38. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540. – doi: 10.1007/5584\_2016\_90

39. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 1-11. – doi: 10.2174/1573403X14666180913120015

40. Veerasamy, M. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state-of-the-art review / M. Veerasamy, A. Bagnall, D. Neely [et al.] // *Cardiol Rev.* – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 119-129. – doi: 10.1097/CRD.0000000000000047

41. Alexander, Y. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117 (1). – P. 29-42. – doi: 10.1093/cvr/cvaa085

42. Gevaert, A.B. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training / A.B. Gevaert, K. Lemmens, C.J. Vrints [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity.* – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 4865756. – doi: 10.1155/2017/4865756

43. Tschöpe, C. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction / C. Tschöpe, C.T. Bock, M. Kasner

[et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (7). – P. 879-886. – doi: 10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3

44. Li, P. Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF / P. Li, H. Zhao, J. Zhang [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – Article ID 678614. – doi: 10.3389/fcvm.2021.678614

45. Nauta, J.F. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? / J.F. Nauta, Y.M. Hummel, J.P. van Melle [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 1569-1573. – doi: 10.1002/ejhf.1058

46. Schulz, E. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension / E. Schulz, T. Gori, T. Münzel // *Hypertens Res*. – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 665-673. – doi: 10.1038/hr.2011.39

47. Mittal, M. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M.R. Siddiqui, K. Tran [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2014. – Vol. 20 (7). – P. 1126-1167. – doi:10.1089/ars.2012.5149

48. Franssen, C. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 312-324. – doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007

49. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 87 (10). – P. 840-844. – doi: 10.1161/01.res.87.10.840

50. Vásquez-Vivar, J. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors / J. Vásquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Martásek [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1998. – Vol. 95 (16). – P. 9220-9225. – doi: 10.1073/pnas.95.16.9220

51. McDonagh, T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599-3726. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

52. Viridis, A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation / A. Viridis // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 83-85. – doi:

10.1007/s40292-016-0133-8

53. Kwaifa, I.K. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications / I.K. Kwaifa, H. Bahari, Y.K. Yong [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10 (2). – P. 291. – doi: 10.3390/biom10020291

54. Kalupahana, N.S. Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance / N.S. Kalupahana, F. Massiera, A. Quignard-Boulangue [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20 (1). – P. 48-56. – doi: 10.1038/oby.2011.299

55. Tang, J. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy / J. Tang, H. Yan, S. Zhuang // *Int J Nephrol*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 608397. – doi: 10.1155/2012/608397

56. Lejeune, S. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort / S. Lejeune, C. Roy, A. Slimani [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 48. – doi: 10.1186/s12933-021-01242-5

57. Hadi, H.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H.A. Hadi, J.A. Suwaidi // *Vasc Health Risk Manag*. – 2007. – Vol. 3 (6). – P. 853-876.

58. Sena, C.M. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / C.M. Sena, A.M. Pereira, R. Seiça // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1832 (12). – P. 2216-2231. – doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006

59. Lim, H.S. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart / H.S. Lim, R.J. MacFadyen, G.Y. Lip // *Arch Intern Med*. – 2004. – Vol. 164 (16). – P. 1737-1748. – doi: 10.1001/archinte.164.16.1737

60. Sudano, I. Endothelial function and the effects of aldosterone blockade / I. Sudano, F. Ruschitzka, G. Noll [et al.] // *European heart journal supplements*. – 2011. – Vol. 13 (suppl\_B). – P. B21-B26. – doi: 10.1093/eurheartj/sur010

61. Asmat, U. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // *Saudi Pharm J*. – 2016. – Vol. 24 (5). – P. 547-553. – doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013

62. Gorin, Y. Nox as a target for diabetic complications / Y. Gorin, K. Block //

Clin Sci (Lond). – 2013. – Vol. 125 (8). – P. 361-382. – doi: 10.1042/CS20130065

63. Hoepers, A.T. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease / A.T. Hoepers, M.M. Menezes, T.S. Fröde // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2015. – Vol. 42 (3). – P. 231-239. – doi: 10.1111/1440-1681.12357

64. Tetley, T.D. Macrophages and the pathogenesis of COPD / T.D. Tetley // Chest. – 2002. – Vol. 121 (5 Suppl). – P. 156S-159S. – doi: 10.1378/chest.121.5\_suppl.156s

65. Vézina, F.A. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F.A. Vézina, A.M. Cantin // Chronic Obstr Pulm Dis. – 2018. – Vol. 5 (4). – P. 277-288. – doi: 10.15326/jcopdf.5.4.2018.0133

66. Brandes, R.P. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation / R.P. Brandes, N. Weissmann, K. Schröder // Free Radic Biol Med. – 2014. – Vol. 76. – P. 208-226. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.046

67. Schiffers, C. Redox Dysregulation in Aging and COPD: Role of NOX Enzymes and Implications for Antioxidant Strategies / C. Schiffers, N.L. Reynaert, E.F.M. Wouters [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10 (11). – P. 1799. – doi: 10.3390/antiox10111799

68. Polverino, F. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series) / F. Polverino, B.R. Celli, C.A. Owen // Pulm Circ. – 2018. – Vol. 8 (1). – doi: 10.1177/2045894018758528

69. Satoh, M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease / M. Satoh // Clin Exp Nephrol. – 2012. – Vol. 16 (4). – P. 518-521. – doi: 10.1007/s10157-012-0646-y

70. Roumeliotis, S. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update / S. Roumeliotis, F. Mallamaci, C. Zoccali // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9 (8). – P. 2359. – doi: 10.3390/jcm9082359

71. Recio-Mayoral, A. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis

and kidney-transplantation patients / A. Recio-Mayoral, D. Banerjee, C. Streater // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216 (2). – P. 446-451. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017

72. Moody, W.E. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? / W.E. Moody, N.C. Edwards, M. Madhani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223 (1). – P. 86-94. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.043

73. Shah, S. Evolving Approaches to the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Coronary Artery Disease / S. Shah // *Current treatment options in cardiovascular medicine*. – 2010. – Vol. 12. – P. 58-75. – doi: 10.1007/s11936-009-0060-2

74. Hwang, S.J. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Hwang, V. Melenovsky, B.A. Borlaug // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63 (25 Pt A). – P. 2817-2827. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.034

75. Franssen, C. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress / C. Franssen, S. Chen, N. Hamdani [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102 (4). – P. 320-330. – doi: 10.1136/heartjnl-2015-307787

76. Fioranelli, M. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based / M. Fioranelli, A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [et al.] // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2031. – doi: 10.3389/fimmu.2018.02031

77. Terashima, M. Impact of NAD (P)H oxidase-derived reactive oxygen species on coronary arterial remodeling: a comparative intravascular ultrasound and histochemical analysis of atherosclerotic lesions / M. Terashima, Y. Ohashi, H. Azumi [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 196-204. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799502

78. Schieffer, B. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability / B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hilfiker-Kleiner [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101 (12). – P. 1372-1378. – doi: 10.1161/01.cir.101.12.1372



79. Durante, A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis / A. Durante, G. Peretto, A. Laricchia [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 981-1004. – doi: 10.2174/138161212799436467
80. Van Thiel, B.S. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease / B.S. Van Thiel, I. van der Pluijm, L. Riet [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 763 (Pt A). – P. 3-14. – doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090
81. Lee, M.Y. Redox signaling, vascular function, and hypertension / M.Y. Lee, K.K. Griending // *Antioxid Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10 (6). – P. 1045-1059. – doi: 10.1089/ars.2007.1986
82. Tanase, D.M. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? / D.M. Tanase, E.M. Gosav, S. Radu [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2019. – Vol. 2019. – doi: 10.1155/2019/3159283
83. Muñoz-Durango, N. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension / N. Muñoz-Durango, C.A. Fuentes, A.E. Castillo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (7). – P. 797. – doi: 10.3390/ijms17070797
84. Galley, H.F. Physiology of the endothelium / H.F. Galley, N.R. Webster // *Br J Anaesth.* – 2004. – Vol. 93 (1). – P. 105-113. – doi: 10.1093/bja/ae163
85. Su, J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J.B. Su // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7 (11). – P. 719-741. – doi: 10.4330/wjc.v7.i11.719
86. Blann, A.D. Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension / A.D. Blann, W. Tse, S.J. Maxwell [et al.] // *J Hypertens.* – 1994. – Vol. 12 (8). – P. 925-928.
87. Ferri, C. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men / C. Ferri, G. Desideri, M. Valenti [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34 (4 Pt 1). – P. 568-573. – doi: 10.1161/01.hyp.34.4.568
88. Ito, H. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women / H. Ito, A. Ohshima, M. Inoue [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* –

2002. – Vol. 29 (5-6). – P. 399-404. – doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03672.x

89. Ferri, C. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: influence of dietary sodium load and depletion / C. Ferri, C. Bellini, G. Desideri [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32 (5). – P. 862-868. – doi: 10.1161/01.hyp.32.5.862

90. De Caterina, R. Soluble E-selectin in essential hypertension: a correlate of vascular structural changes / R. De Caterina, L. Ghiadoni, S. Taddei [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2001. – Vol. 14 (3). – P. 259-266. – doi: 10.1016/s0895-7061(00)01276-0

91. Blann, A.D. Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension / A.D. Blann, W. Tse, S.J. Maxwell [et al.] // *J Hypertens*. – 1994. – Vol. 12 (8). – P. 925-928.

92. Hwang, S.J. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study / S.J. Hwang, C.M. Ballantyne, A.R. Sharrett [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96 (12). – P. 4219-4225. – doi: 10.1161/01.cir.96.12.4219

93. Cominacini, L. Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control / L. Cominacini, A. Fratta Pasini, U. Garbin // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38 (9). – P. 1122-1124. – doi: 10.1007/BF00402185

94. Fasching, P. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM--potential mediators in diabetic macroangiopathy / P. Fasching, W. Waldhäusl, O.F. Wagner // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39 (10). – P. 1242-1244. – doi: 10.1007/BF02658518

95. Qiu, S. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis / S. Qiu, X. Cai, J. Liu [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. 147-154. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908

96. Steiner, M. Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control / M. Steiner, K.M. Reinhardt, B. Krammer [et al.] // *Thromb Haemost*. – 1994. – Vol. 72 (6). – P. 979-984.

97. Kistorp, C. Biomarkers of endothelial dysfunction are elevated and related

to prognosis in chronic heart failure patients with diabetes but not in those without diabetes / C. Kistorp, A.Y. Chong, F. Gustafsson [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (4). – P. 380-738. – doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.012

98. Czúcz, J. Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure / J. Czúcz, L. Cervenak, Z. Förhécz [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2011. – Vol. 100 (7). – P. 587-594. – doi: 10.1007/s00392-011-0283-6

99. Chong, A.Y. Plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in stable outpatients with systolic heart failure: the Frederiksberg heart failure study / A.Y. Chong, B. Freestone, H.S. Lim [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 119 (1). – P. 80-82. – doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.085

100. Roldán, V. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature / V. Roldán, F. Marín, G.Y. Lip [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 90 (6). – P. 1007-1020. – doi: 10.1160/TH02-09-0083

101. Albertini, J.P. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment / J.P. Albertini, P. Valensi, B. Lormeau [et al.] // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21 (6). – P. 1008-1013. – doi: 10.2337/diacare.21.6.1008

102. De Jager, J. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial / J. De Jager, A. Kooy, P. Lehert [et al.] // *J Intern Med.* – 2005. – Vol. 257 (1). – P. 100-109. – doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01420.x

103. Pontiroli, A.E. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans / A.E. Pontiroli, P. Pizzocri, D. Koprivec [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150 (2). – P. 195-200. – doi: 10.1530/eje.0.1500195

104. Жито, А.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.В. Жито, А.О. Юсупова, Е.В. Привалова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* –

2019. – № 15 (6). – C. 892-899. – doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899

105. Kowalczyk, A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2015. – Vol. 63 (1). – P. 41-52. – doi: 10.1007/s00005-014-0310-1

106. Pernow, J. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus / J. Pernow, A. Shemyakin, F. Böhm // Life Sci. – 2012. – Vol. 91 (13-14). – P. 507-516. – doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029

107. Böhm, F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // Cardiovasc Res. – 2007. – Vol. 76 (1). – P. 8-18. – doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004

108. Kowala, M.C. Selective blockade of the endothelin subtype A receptor decreases early atherosclerosis in hamsters fed cholesterol / M.C. Kowala, P.M. Rose, P.D. Stein [et al.] // Am J Pathol. – 1995. – Vol. 146 (4). – P. 819-826.

109. Callera, G.E. Endothelin-1-induced oxidative stress in DOCA-salt hypertension involves NADPH-oxidase-independent mechanisms / G.E. Callera, R.C. Tostes, A. Yogi [et al.] // Clin Sci (Lond). – 2006. – Vol. 110 (2). – P. 243-253. – doi: 10.1042/CS20050307

110. Yeager, M.E. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells / M.E. Yeager, D.D. Belchenko, C.M. Nguyen [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2012. – Vol. 46 (1). – P. 14-22. – doi: 10.1165/rcmb.2010-0506OC

111. Stewart, D.J. Elevated endothelin-1 in heart failure and loss of normal response to postural change / D.J. Stewart, P. Cernacek, K.B. Costello [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 85 (2). – P. 510-517. – doi: 10.1161/01.cir.85.2.510

112. Cody, R.J. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure / R.J. Cody, G.J. Haas, P.F. Binkley [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 85 (2). – P. 504-549. – doi: 10.1161/01.cir.85.2.504

113. Pacher, R. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure

patients with or without systemic hypertension / R. Pacher, J. Bergler-Klein, S. Globits [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1993. – Vol. 71 (15). – P. 1293-1299. – doi: 10.1016/0002-9149(93)90543-1

114. McMurray, J.J. Plasma endothelin in chronic heart failure / J.J. McMurray, S.G. Ray, I. Abdullah [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85 (4). – P. 1374-1379. – doi: 10.1161/01.cir.85.4.1374

115. Valero-Munoz, M. Dual Endothelin-A/Endothelin-B Receptor Blockade and Cardiac Remodeling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / M. Valero-Munoz, S. Li, R.M. Wilson [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9 (11). – P. e003381. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003381

116. Ludmer, P.L. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries / P.L. Ludmer, A.P. Selwyn, T.L. Shook [et al.] // *N Engl J Med.* – 1986. – Vol. 315 (17). – P. 1046-1051. – doi: 10.1056/NEJM198610233151702

117. Flammer, A.J. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A.J. Flammer, T. Anderson, D.S. Celermajer [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126 (6). – P. 753-767. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

118. Anderson, T.J. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations / T.J. Anderson, A. Uehata, M.D. Gerhard [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 26 (5). – P. 1235-1241. – doi: 10.1016/0735-1097(95)00327-4

119. Bonetti, P.O. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44 (11). – P. 2137-2141. – doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062

120. Takase, B. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease / B. Takase, A. Uehata, T. Akima [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol. 82 (12). – P. 1535-1539. – doi: 10.1016/s0002-9149(98)00702-4

121. Alexander, Y. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology

and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117 (1). – P. 29-42. – doi: 10.1093/cvr/cvaa085

122. Benjamin, E.J. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, M.G. Larson, M.J. Keyes [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109 (5). – P. 613-619. – doi: 10.1161/01.CIR.0000112565.60887.1E

123. Shimbo, D. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis / D. Shimbo, P. Muntner, D. Mann [et al.] // *Hypertension.* 2010 May. – Vol. 55 (5). – P. 1210-1216. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143123

124. Farrero, M. Pulmonary hypertension is related to peripheral endothelial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / M. Farrero, I. Blanco, M. Batlle [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7 (5). – P. 791-798. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000942

125. Maréchaux, S. Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. Maréchaux, R. Samson, E. van Belle [et al.] // *J Card Fail.* – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 3-11. – doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.003

126. Lee, J.F. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / J.F. Lee, Z. Barrett-O'Keefe, R.S. Garten [et al.] // *Heart.* – 2016. – Vol. 102 (4). – P. 278-284. – doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403

127. Kishimoto, S. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Kishimoto, M. Kajikawa, T. Maruhashi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 181-187. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.024

128. Shechter, M. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease / M. Shechter, A. Issachar, I. Marai [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 134 (1). – P. 52-58. – doi: 10.1016/j.ijcard.2008.01.021

129. Lind, L. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease / L. Lind, L. Berglund, A. Larsson [et al.] // *Circulation.* –

2011. – Vol. 123 (14). – P. 1545-1551. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047

130. Weisrock, F. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension / F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann [et al.] // *Vasc Med.* – 2017. – Vol. 22 (4). – P. 292-300. – doi: 10.1177/1358863X17706752

131. Rubinshtein, R. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events / R. Rubinshtein, J.T. Kuvin, M. Soffler [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (9). – P. 1142-1148. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq010

132. Alem, M.M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets / M.M. Alem // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (13). – P. 3198. – doi: 10.3390/ijms20133198

133. Kishimoto, S. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Kishimoto, M. Kajikawa, T. Maruhashi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 181-187. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.024

134. Matsuzawa, Y. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Matsuzawa, T.G. Kwon, R.J. Lennon [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4 (11). – P. e002270. – doi: 10.1161/JAHA.115.002270

135. Emrani, Z. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy / Z. Emrani, A. Karbalaie, A. Fatemi [et al.] // *Microvasc Res.* – 2017. – Vol. 109. – P. 7-18. – doi: 10.1016/j.mvr.2016.09.001

136. Faggioli, P. Possible role of iloprost (stable analog of PG12) in promoting neoangiogenesis in systemic sclerosis / P. Faggioli, L. Giani, A. Mazzone // *Clin Exp Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24 (2). – P. 220-221.

137. Triantafyllou, A. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients / A. Triantafyllou, P. Anyfanti, A. Pyrpasopoulou [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17 (5). – P. 33. – doi: 10.1007/s11906-015-0543-3

138. Prewitt, R.L. Structural and functional rarefaction of microvessels in hypertension / R.L. Prewitt, H. Hashimoto, D.L. Stacy // *Blood vessels changes in hypertension: structure and function* / Edited by Lee R. – Boca Raton, FL: CRC Press, 1999. – P. 71-90.

139. Afsar, B. Capillary rarefaction from the kidney point of view / B. Afsar, R.E. Afsar, T. Dagele [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2018. – Vol. 11 (3). – P. 295-301. – doi: 10.1093/ckj/sfx133

140. Schoina, M. Microcirculatory function deteriorates with advancing stages of chronic kidney disease independently of arterial stiffness and atherosclerosis / M. Schoina, C. Loutradis, E. Memmos [et al.] // *Hypertens Res.* – 2021. – Vol. 44 (2). – P. 179-187. – doi: 10.1038/s41440-020-0525-y

141. Theodorakopoulou, M.P. Endothelial and microvascular function in CKD: Evaluation methods and associations with outcomes / M.P. Theodorakopoulou, K. Dipla, A. Zafeiridis [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 51 (8). – P. e13557. – doi: 10.1111/eci.13557

142. Andersson, S.E. Cutaneous vascular reactivity is reduced in aging and in heart failure: Association with inflammation / S.E. Andersson, M.L. Edvinsson, L. Edvinsson // *Clin Sci.* – 2003. – Vol. 105 (6). – P. 699 707.

143. De Boer, R.A. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: The role of microvascular growth abnormalities / R.A. De Boer, Y.M. Pinto, D.J. Van Veldhuisen // *Microcirculation.* – 2003. – Vol. 10 (2). – P. 113-126

144. Dubiel, M. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure / M. Dubiel, J. Królczyk, J. Gsowski [et al.] // *Cardiology Journal.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. 270-275.

145. Strauer, B.E. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure / B.E. Strauer // *Am J Cardiol.* – 1990. – Vol. 65 (14). – P. 34-41.

146. Pieske, B. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and



preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study / B. Pieske, A.P. Maggioni, C.S.P. Lam // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (15). – P. 1119-1127. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw593

147. Guazzi, M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study / M. Guazzi, M. Vicenzi, R. Arena [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124 (2). – P. 164-174. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866

148. Redfield, M.M. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure (RELAX) trial: rationale and design / M.M. Redfield, B.A. Borlaug, G.D. Lewis // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 653-659. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969071

149. Jacobshagen, C. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: background, aims, and design of the RALI-DHF study / C. Jacobshagen, L. Belardinelli, G. Hasenfuss [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2011. – Vol. 34 (7). – P. 426-432. – doi: 10.1002/clc.20897

150. Maier, L.S. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study / L.S. Maier, B. Layug, E. Karwatowska-Prokopczuk [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 115-122. – doi: 10.1016/j.jchf.2012.12.002

151. Gronda, E. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction / E. Gronda, E. Vanoli, M. Iacoviello // *Eur Heart J Suppl.* – 2020. – Vol. 22 (Suppl L). – P. L77-L81. – doi: 10.1093/eurheartj/suaa140

152. Pitt, B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370 (15). – P. 1383-1392. – doi: 10.1056/NEJMoa1313731

153. Cleland, J.G. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (19). – P. 2338-2345. – doi: 10.1093/eurheartj/ehl250

154. Khan, M.S. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved

ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / M.S. Khan, G.C. Fonarow, H. Khan [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 4 (4). – P. 402-408. – doi: 10.1002/ehf2.12204

155. Brasier, A.R. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system / A.R. Brasier, A. Recinos 3rd, M.S. Eledrisi // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22 (8). – P. 1257-1266. – doi: 10.1161/01.atv.0000021412.56621.a2

156. Ceconi, C. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi, K.M. Fox, W.J. Remme [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 73 (1). – P. 237-246. – doi: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021

157. Bots, M.L. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial / M.L. Bots, W.J. Remme, T.F. Lüscher [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21 (4). – P. 269-279. – doi: 10.1007/s10557-007-6041-3

158. Данилогорская, Ю.А. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Ю.А. Данилогорская, Е.А. Железных, Е.А. Привалова [и др.] // *Кардиология.* – 2020. – № 60 (1). – С. 4-9.

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. Tousoulis, D. Effects of irbesartan and perindopril on forearm reactive hyperemia and inflammatory process, in normotensive patients with coronary artery disease / D. Tousoulis, P. Kourtellaris, C. Antoniades [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2008. – Vol. 124 (1). – P. 127-129. – doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.206

164. Marketou, M.E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on systemic inflammation and myocardial sympathetic innervation in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus / M.E. Marketou, E.A. Zacharis, S. Koukouraki [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2008. – Vol. 22 (3). – P. 191-196. – doi: 10.1038/sj.jhh.1002310

165. Madej, A. The effects of 1-month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines / A. Madej, L. Buldak, M. Basiak [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 47 (11). – P. 686-694. – doi: 10.5414/cpp47686

166. El-Shoura, E.A.M. Perindopril mitigates LPS-induced cardiopulmonary oxidative and inflammatory damage via inhibition of renin angiotensin system, inflammation and oxidative stress / E.A.M. El-Shoura, S.M.Z. Sharkawi, B.A.S. Messiha [et al.] // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. – 2019. – Vol. 41 (6). – P. 630-643. – doi: 10.1080/08923973.2019.1688346

167. Wang, X.Z. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway / X.Z. Wang, Z.X. Yu, B. Nie [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2019. – Vol. 23 (15). – P. 6672-6682. – doi: 10.26355/eurrev\_201908\_18558

168. Щендрыгина, А.А. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции

эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Щендрыгина Анастасия Александровна. – Москва, 2013. – 152 с.

169. Parcha, V. Obesity and Serial NT-proBNP Levels in Guided Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights From the GUIDE-IT Trial / V. Parcha, N. Patel, R. Kalra [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10 (7). – P. e018689. – doi: 10.1161/JAHA.120.018689

170. Nedogoda, S.V. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension / S.V. Nedogoda, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachok [et al.] // Clin Drug Investig. – 2013. – Vol. 33 (8). – P. 553-561. – doi: 10.1007/s40261-013-0094-9

171. Daly, C.A. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy / C.A. Daly, K.M. Fox, W.J. Remme [et al.] // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26 (14). – P. 1369-1378. – doi: 10.1093/eurheartj/ehi225

172. Perkovic, V. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study / V. Perkovic, T. Ninomiya, H. Arima [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2007. – Vol. 18 (10). – P. 2766-2772. – doi: 10.1681/ASN.2007020256

173. Nosrati, S.M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases / S.M. Nosrati, S. Khwaja, M. El-Shahawy [et al.] // Am J Nephrol. – 1997. – Vol. 17 (6). – P. 511-517. – doi: 10.1159/000169180

174. 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.

175. Yalçın, F. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial

natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function / F. Yalçın, F.G. Aksoy, H. Muderrisoglu [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2000. – Vol. 23 (6). – P. 437-441. – doi: 10.1002/clc.4960230612

176. Grandi, A.M. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine / A.M. Grandi, M. Bignotti, G. Gaudio [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. – Vol. 26 (5). – P. 737-741. – doi: 10.1097/00005344-199511000-00010.

177. Revel, F. Evolution de la masse ventriculaire gauche dans une population de 893 hypertendus. Effets d'une intervention thérapeutique par le perindopril [Course of the left ventricular mass in a population of 893 hypertensive patients Effects of treatment with perindopril] / F. Revel, H. Gallois, Y. Le Coz [et al.] // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 1994. – Vol. 43 (10). – P. 594-999.

178. Chi, C. Association Between Arterial Stiffness and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / C. Chi, Y. Liu, Y. Xu [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – Article ID 707162. – doi: 10.3389/fcvm.2021.707162

179. Takagi, K. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study / K. Takagi, S. Ishihara, N. Kenji [et al.] // *J Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (2). – P. 171-176. – doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.013

180. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (7). – P. 829-837. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr304

181. Cooke, J.P. Nitric oxide and angiogenesis / J.P. Cooke, D.W. Losordo // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105 (18). – P. 2133-2135. – doi: 10.1161/01.cir.0000014928.45119.73

182. Kistorp, C. Biomarkers of endothelial dysfunction are elevated and related to prognosis in chronic heart failure patients with diabetes but not in those without diabetes / C. Kistorp, A.Y. Chong, F. Gustafsson [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (4). – P. 380-387. – doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.012