

**Осмоловская Юлия Фаильевна**

**Значение и возможности коррекции изменений жесткости артерий,  
характеристик центральной отраженной волны и вазомоторной  
функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН с сохранной и  
сниженной систолической функцией левого желудочка**

14.01.05– кардиология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2011

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и лаборатории ультразвуковых методов исследований сосудов отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук профессор

**Мареев Вячеслав Юрьевич**

доктор медицинских наук профессор

**Балахонова Татьяна Валентиновна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор

Васюк Юрий Александрович

доктор медицинских наук профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Российский Университет Дружбы Народов Федерального агентства по образованию г. Москва

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке «ФГБУ РК НКП Минздравсоцразвития РФ».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

**Полевая Татьяна Юльевна**

Список сокращений:

ЖА- жесткость артерий

ВРМР – вазореактивность микрососудистого русла

ЦОВ- центральная отраженная волна

ЭФ- эндотелиальная функция

ЦПАД- центральное пульсовое артериальное давление

СрАД- среднее артериальное давление

ЦСАД- центральное систолическое артериальное давление

ЦДАД- центральное диастолическое артериальное давление

ИА- индекс аугментации

ИА/ЧСС 75- индекс аугментации в пересчете на ЧСС=75 уд/мин

СПВ - скорость пульсовой волны

ВСВ- венстрикуло-сосудистое взаимодействие

6МТХ- 6- минутный тест ходьбы

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

За последние десятилетия накоплено много новых данных о патогенезе, клинике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на определенные успехи, данная патология по-прежнему остается широко распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований последних лет, в том числе проводившихся в России, демонстрируют отчетливые изменения в структуре и причинах декомпенсации сердечной деятельности (ЭПОХА, ЭПОХА-О, ADHERE). Наряду с “классической” ХСН, протекающей со снижением сократительной способности сердца на фоне перенесенного ОИМ или ДКМП, все больше пациентов имеют главной причиной развития ХСН артериальную гипертензию (АГ) или сочетание АГ с ИБС и нередко, сахарным диабетом. Эти пациенты, как правило, имеют сохранную фракцию выброса ЛЖ, а клиника и механизмы компенсации у таких пациентов могут быть отличными от больных с классической систолической ХСН. В этом случае внимание в первую очередь должно быть обращено на периферические механизмы формирования и компенсации сердечной деятельности. В этом свете большое значение приобретает исследование эндотелиальной функции микроциркуляторного русла и жесткости артериальной стенки крупных артерий. Причем изменения в этих

звеньях артериального русла могут быть обусловлены как характером основного заболевания, так и тяжестью проявления ХСН, а, кроме того, зависеть от типа расстройств центральной гемодинамики.

При изучении функции эндотелия у больных с ХСН многими авторами [Dzau, 1993, Horing, 1998, Northridge, 1993], в том числе и работавшими в Отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2001] установлено наличие тесной связи эндотелиальной дисфункции с развитием и прогрессированием декомпенсации сердечной деятельности.

К настоящему времени доказано, что жесткость магистральных артерий, определяемая по скорости пульсовой волны (СПВ), является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных коронарных событий, фатальных инсультов у пациентов с АГ, СД 2 типа, ХПН, пожилых лиц, а также в общей популяции [Laurent, 2001; Meaume, 2001; Sutton-Tyrrell, 2005; Mattasse-Raso, 2006].

Cohn JN, 1996, Lage SG, 1994; Ramsey MW, 1995; Kaiser Y, 1996 показали, что наличие ХСН также сопровождается снижением растяжимости артериальной стенки. К настоящему моменту было выполнено несколько работ, доказавших наличие взаимного влияния жесткости артерий (ЖА), центральной гемодинамики и ХСН. Было даже высказано предположение, что ХСН - это в большей степени заболевание периферической, а не центральной гемодинамики [Cohn JN]. Однако подробные исследования в этой области, к тому же учитывающие изменения в разных отделах сосудистого русла немногочисленны.

Таким образом, связь нарушений эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки у пациентов с ХСН с этиологией заболевания, тяжестью декомпенсации и типом дисфункции сердца требует дальнейшего изучения. В этой связи исследование роли нарушений периферического звена кровообращения в механизмах компенсации сердечной деятельности у больных с ХСН и изучение возможности терапевтической обратимости изменений в артериальной системе представляют собой современную и актуальную задачу.

### **Цель исследования**

Определить значение и возможности коррекции изменений жесткости артерий, показателей центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью

различной этиологии с сохранной и со сниженной систолической функцией левого желудочка.

### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью I-IVФК различной этиологии при сохранной систолической функции левого желудочка.
2. Оценить состояние жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-IVФК различной этиологии при сниженной систолической функции левого желудочка.
3. Изучить взаимосвязь показателей жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла с характером основного заболевания, тяжестью ХСН и типом дисфункции ЛЖ (сохранная и сниженная ФВЛЖ)
4. Исследовать влияние терапии иАПФ периндоприлом на динамику показателей жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у больных ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка.
5. Оценить влияние терапии БАБ небивололом на динамику показателей жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у больных ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка.

### **Научная новизна**

В настоящем исследовании впервые была проведена комплексная оценка взаимосвязи вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла, показателей жесткости артерий, центральной отраженной волны с этиологией заболевания, степенью тяжести ХСН и типом дисфункции ЛЖ.

Была доказана связь изменений жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла с прогрессированием декомпенсации как при сохранной, так и при сниженной систолической функции ЛЖ. Было показано, что повышение индекса аугментации является одним из факторов, определяющих развитие ХСН при сохранной ФВЛЖ.

Выявлено, что состояние вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла у больных ХСН с сохранной ФВЛЖ строго ассоциировано с их функциональным статусом и толерантностью к физическим нагрузкам.

Впервые было показано, что этиология систолической ХСН не влияет на параметры жесткости артерий и центральной отраженной волны. В отличие от этого, нарушения эндотелиальной функции и вазореактивности микрососудистого русла определяются этиологией заболевания и более выражены при ХСН ишемической природы по сравнению с больными ДКМП.

Результаты исследования продемонстрировали преимущества терапии периндоприлом больных с ХСН и сохранной ФВЛЖ по сравнению с другими иАПФ: при равной степени снижения жесткости артерий, только периндоприл вызывал достоверное улучшение клинического состояния пациентов. Это улучшение на периндоприле могло быть обусловлено его положительным влиянием на микроциркуляцию, чего не было отмечено при применении других ингибиторов АПФ.

Впервые в рамках проспективного рандомизированного сравнительного исследования у больных ХСН и сниженной ФВЛЖ было установлено, что бета-блокатор небиволол, обладающий дополнительными вазодилатирующими свойствами, не только снижает жесткость артерий, но и, в отличие от других бета-адреноблокаторов, приводит к достоверному снижению индекса аугментации и сопротивления сердечному выбросу.

### **Практическая значимость**

Впервые была обоснована необходимость при выборе препаратов для лечения больных ХСН как со сниженной, так и, особенно, с сохранной ФВЛЖ, учитывать не только их воздействие на центральную гемодинамику и функциональный статус, но и то, как эти препараты влияют на жесткость артерий, центральную отраженную волну и вазомоторную функцию эндотелия.

Были получены данные об особенностях влияния различных ингибиторов АПФ, бета-адрено-блокаторов на жесткость, эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла и центральную отраженную волну у больных с ХСН со сниженной и с сохранной ФВЛЖ. Эти данные могут стать основанием для внесения рекомендации по преимущественному применению у больных ХСН препаратов с подтвержденным положительным действием на сосудистую стенку (ингибитора АПФ периндоприла и бета-адреноблокатора с дополнительными вазодилатирующими свойствами небиволола).

## **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ и СР.

## **Апробация диссертации**

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2011 года на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ и СР. Диссертация рекомендована к защите.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 работ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 23 рисунков и 33 таблицы. Состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 135 источника, в том числе 25 – отечественных и 110 - зарубежных.

**Статистический анализ** данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft). Выборочные параметры представлены в таблицах в виде  $M \pm s$  или  $Me (lq;uq)$ , где  $M$ -среднее;  $s$ -стандартное отклонение;  $Me$ –медиана;  $lq;uq$  – межквартильный размах. Критическое значение уровня значимости принимали равными 5%.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материалы и методы исследования**

**Дизайн исследования.** Всего в исследование было включено 134 пациента с ХСН I-IVФК NYHA, мужчин и женщин в возрасте 18-75 лет, с синусовым ритмом, и 30 пациентов без ХСН сопоставимого возраста, составивших группу контроля. Больные ХСН были разделены на 2 подгруппы: с ФВ<40% (систолическая ХСН (СХСН), n=84), и с ФВ >45% и доказанной диастолической дисфункцией по данным доплеровской ЭХОКГ трансмитрального потока (ХСН с сохранной систолической функцией (ХСН-ССФ), n=50). Далее в группах СХСН и ХСН-ССФ было отобрано по 40 пациентов для оценки влияния 6-месячного курса терапии на клинико-функциональный статус, динамику показателей ЖА, ЦОВ и ВРМР. В таблице 1 приведена клинико-демографическая характеристика пациентов основных групп наблюдения.

Таблица 1.

*Основные клинико-демографические характеристики пациентов основных групп наблюдения*

Показатель	СХСН n=84	ХСН-ССФ n =50	без ХСН n =30
Мужчины, n (%)	67(79,7)	22(44)	16(53)
Возраст, лет	56,5±11,6	62,3±8,4	63±9,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±4,6	29,6±3,8	27,7±4,2
Этиология СН ИБС/ДКМП/АГ, n	56/ 15/ 13	0/ 0 / 50	10 /0 /20
Средний ФК NYHA	2,11	1,64	0
ФВ ЛЖ, %	35,0[29,0;37,0]	57,0[49,5;64,0]	64 [60,0; 69,0]
САД, мм рт.ст.	124[112;138]	145[134;154]	143[136;152]
ДАД, мм рт.ст.	80[70;84]	85,5[80;92]	82[78;90]
Длит. ХСН, мес	39,6	32,1	0
Терапия иАПФ/БРА,%	100	100	100
БАБ,%	100	84	34
Диуретики + спиронолактон,%	100	44	6
Статины, %	69	44	33

При сравнении больных ХСН следует отметить, что в группе ХСН-ССФ было больше женщин (78%), они были старше в среднем на 6 лет, имели больший ИМТ, уровень АД и более низкий ФК по NYHA. Отмечались отличия по этиологии декомпенсации: больные ХСН-ССФ были представлены только АГ, в группе СХСН были больные с ИБС, ДКМП и АГ. Все больные ХСН находились на стандартной рекомендованной лекарственной терапии, включающей БАБ, иАПФ/БРА, спиронолактон, мочегонные препараты и сердечные гликозиды. При необходимости больные получали статины.

**Критериями исключения являлись:**

коронарная ангиопластика и операция АКШ, проведенная менее чем за 6 месяцев до исследования; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости сердца - мерцательная аритмия, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия; гемодинамически значимое стенозирующее поражение периферических артерий; ХПН II-III ст; некоррегированные электролитные нарушения ( $K^+ < 3,5$  ммоль/л и  $>5,5$  ммоль/л); сахарный диабет.

**Методы исследования**

Всем пациентам исходно и в подгруппах динамического наблюдения на фоне 6-месячного курса терапии проводилось обследование, включавшее:

**Оценку клинико-функционального статуса** при помощи следующих общепринятых методик: шкалы оценки клинического состояния (модификация В.Ю. Мареева), Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)), оценку функционального класса ХСН по NYHA, проведение теста 6-ти минутной ходьбы.

**Эхокардиографическое исследование** проводилось при помощи двухмерной ЭхоКГ по стандартной методике, проводилось определение объемов ЛЖ и ФВ ЛЖ по Simpson, и диастолического наполнения ЛЖ с помощью доплер-эхокардиографии и оценке параметров трансмитрального потока.

**Оценка жесткости артерий и параметров центральной отраженной волны (ЦОВ)** проводилась методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor (Atcor Medical, Australia). Измерение СПВ на каротидно-фemorальном участке проводилось по стандартной методике методом «foot-to-foot», по формуле  $СПВ = D/Dt$ , где Dt-временная разница между началом подъема пульсовой волны между точками регистрации на каротидной и фemorальной артериях, для вычисления которой определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации в точках регистрации сигналов. Расстояние (D) высчитывалось путем вычитания расстояния от точки регистрации на сонной артерии и яремной вырезкой из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации на бедренной артерией. Для вычисления характеристик ЦОВ с помощью датчика регистрировалась пульсовая волна на лучевой артерии, далее с помощью передаточной функции прибором “выстраивалась” пульсовая волна в восходящем отделе аорты. Калибровка и получение показателей центрального АД проводилась в автоматическом режиме по данным измеренного на плечевой артерии АД классическим способом (методом Короткова). По форме пульсовой волны определялись следующие характеристики ЦОВ: центральные виды АД: среднее АД (СрАД), систолическое АД (ЦСАД), пульсовое АД (ЦПАД), диастолическое АД (ЦДАД), Индекс Аугментации (ИА), ИА/ЧСС75- Индекс аугментации с поправкой на ЧСС=75 уд/мин.

**Оценка вазореактивности микроциркуляторного русла (ВР МР)** осуществлялась методом фотоплетизмографии (ФПГ) сосудов ногтевого ложа в исходном состоянии и фазе реактивной гиперемии. В работе был использован аппарат Ангиоскан, Россия, патент RU 2309 668C1 от 2006 года [Парфенов А.С., Парфенова М.А]. Регистрация ФПГ проводилась в положении лежа с указательных пальцев обеих рук обследуемого, после пятнадцатиминутного отдыха, непрерывно в течение 2 минут. Для обработки выбирались пять одинаковых, следующих друг за другом пульсовых волн. Оценивалась исходная

амплитуда пульсовой волны, затем проводилась проба с реактивной гиперемией. Для чего создавалась окклюзия плечевой артерии при наложении манжеты тонометра на уровне нижней трети плеча с созданием давления выше систолического АД на 30 мм рт.ст. на 5 минут с последующим быстрым стравливанием давления в манжете. Расчет прироста амплитуды сигнала проводился на 90й секунде после завершения окклюзии плечевой артерии.

**Оценка поток-зависимой вазодилатации.** Метод оценки эндотелиальной функции (ЭФ) включал в себя исследование эндотелий-зависимой дилатации (ПЗВД) плечевой артерии по методу, описанному ранее Celermajer D.S. с соавторами. Работа была проведена на ультразвуковой системе ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7.0 МГц и встроенным монитором ЭКГ. Правая плечевая артерия (ПА) сканировалась в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба. Изображения ПА фиксировались одновременно в базу данных автоматизированной рабочей станции MultiVox и видеоманитофон SVHS. Диаметр ПА оценивали исходно (после 10-ти минутного отдыха пациента), через 60 сек и 90 сек после декомпрессии манжеты. Поток-зависимая вазодилатация ПА (ПЗВД) вычислялась по формуле:

$$\text{ПЗВД} = \{(\text{Д}_{\text{реакт.гип.}} - \text{Д}_{\text{исх}}) / \text{Д}_{\text{исх}}\} \times 100\%$$
,  $\text{Д}_{\text{реакт.гип.}}$  - максимальный диаметр плечевой артерии через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты,  $\text{Д}_{\text{исх}}$  - исходный диаметр плечевой артерии.

Измерения ЖА, ЭФ и ВР МР проводились в утренние часы, в состоянии покоя, после 10-минутного отдыха лежа, при поддерживаемой температуре окружающей среды 22°C, не ранее чем через 1,5 часа после приема пищи. В дни исследования больным рекомендовался отказ от курения и приема кофеинсодержащих напитков.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Основные клинические показатели и параметры периферического кровообращения в обследованных группах представлены в таблице 2.

**Таблица 2.**

***Параметры жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазореактивности микрососудистого русла у пациентов СХСН, ХСН - ССФ и у больных без ХСН***

Показатель	СХСН (n=84)	ХСН – ССФ (n=50)	Достоверность отличий *	Вся контрольная группа (n=30)	Контрольная группа только АГ (n=20)	Достоверность отличий <sup>1</sup>
Возраст, лет	56,5(11,6)	62,3(8,4)	0,002	63(9,5)	61,5(2,3)	>0,05
САД,мм рт.ст.	124[112;138]	145[134;154]	<0,05	143[136;152]	144 [138;154]	<0,05
ДАД,мм рт.ст.	80[70;84]	85,5[80;92]	<0,05	82[78;90]	84 [80;90]	<0,05
СПВ,м/с	9[7,5;10,6]	10,1[8,6;12]	0,001	8,9[8,4;10,4]	10,3 [8,9;11,4]	0,001
СрАД,мм рт.ст.	95[85;101]	106[98;115]	<0,05	106[101;111]	106 [100;112]	>0,05
ЦПАД,мм рт.ст.	35[16;26]	52[42;58]	<0,05	43[34;52]	44 [38;52]	<0,05
ИА, %	25[20;31]	33[28;41]	<0,001	24,5[21;34]	27 [21,5;34,5]	<0,001
ИА/ЧСС75, %	21[16;26]	29[23;34]	<0,001	21[14;30]	24 [15; 33]	<0,001
ПЗВД, %	6,12[3,5;8,5]	5,6[3;6,5]	0,19			
ВР МР, ед	1,27[1,12;1,65]	1,32[1,11;1,64]	0,93	1,7	1,64 [1,51;1,78]	<0,05

\*-Достоверность отличий между группами СХСН и ХСН-ССФ

<sup>1</sup>-Достоверность отличий между больными контрольной группы с наличием или отсутствием АГ

У пациентов ХСН-ССФ по сравнению с СХСН были выявлены достоверно более высокие показатели СПВ (10,1 vs 9 м/с,  $p=0,001$ ) и ЦОВ, к которой относятся ЦПАД (35 vs 52 мм рт.ст.), СрАД (95 vs 106 мм рт.ст) и ИА (25 vs 33) ( $p<0,05$  для всех показателей, соответственно). Необходимо отметить, что ЭФ (6,12 vs 5,6) и ВР МР (1,27 vs 1,32) были в равной степени снижены в обеих группах ХСН по сравнению со всей группой контроля (1,7). При этом при сравнении с пациентами АГ без ХСН больные ХСН-ССФ характеризовались достоверно более высоким показателем ИА (33 vs 27,  $<0,001$ ), ВР МР (1,32 vs 1,64,  $p <0,05$ ) и не отличались по уровню СПВ (10,1 vs 10,3 м/с,  $p>0,05$ ).

Таким образом, в настоящем исследовании были подтверждены известные факты, что пациенты с ХСН-ССФ по клинико-демографическим показателям и показателям периферической и центральной сосудистой гемодинамики отличаются от «классической» декомпенсации, протекающей на фоне ФВЛЖ  $< 40\%$  [Zile,2008]. По нашим данным группа пациентов с ХСН-ССФ более чем в 50% случаев была представлена женщинами, они были старше, имели более высокий ИМТ и связь развития заболевания с АГ. Больные с ХСН и сниженной ФВЛЖ имели большую длительность и тяжесть ХСН (по ФК NYHA, дистанции 6 минутной ходьбы и ШОКС). Тем не менее, пациенты с ХСН-ССФ имели более низкое качество жизни,

что могло быть обусловлено более пожилым возрастом, сопутствующей патологией и менее эффективным лечением декомпенсации.

Чтобы попробовать выделить возможный «вклад» состояния ЖА, ЦОВ в формирование синдрома ХСН, нам представлялось важным оценить состояние сосудистого русла у больных с ХСН и различной величиной ФВ ЛЖ. Структурная перестройка в виде дилатации камер сердца и/или развития гипертрофии миокарда и фиброза с уменьшением растяжимости ЛЖ и подвижности его стенок, связаны со многими экстракардиальными факторами [Ooi H,2008]. К ним можно отнести и задержку натрия и воды, и системную вазоконстрикцию и сосудистое ремоделирование (в том числе повышение ЖА), повышающее постнагрузку на ЛЖ. Причем изменения ЖА нарастают с возрастом, при наличии АГ и метаболических расстройств, что как раз характерно для пациентов с ХСН-ССФ. Последние годы вопрос о «самостоятельности» двух типов ХСН, так называемой преимущественно «систолической» и «диастолической», подвергается серьезной критике. Практически не вызывает сомнений как наличие нарушения диастолического наполнения у больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ [Wang M, 2005], так и нарушения систолической функции сердца у пациентов с ФВЛЖ > 45% (и даже 50%) [Nguyen,2010]. Это привело к появлению терминов ХСН-ССФ или ХСН с нормальной ФВЛЖ.

Как было показано в настоящем исследовании, состояние ЖА, определяемое по величине СПВ, и ИА, характеристика ЦОВ, оказались выше у пациентов с ХСН-ССФ. Причем, наиболее характерной особенностью у больных ХСН-ССФ оказалось именно повышение величины центрального (аортального) давления, СПВ и ИА, определяющие постнагрузку на ЛЖ, что играет роль в нарушении связей между нарушенным поздним систолическим опорожнением и наполнением ЛЖ в диастолу [Zile,2001].

**Тяжесть декомпенсации.** Для исследования взаимосвязи тяжести декомпенсации с параметрами ЖА, ЦОВ, ЭФ и ВР МР в зависимости от типа дисфункции левого желудочка был проведен отдельный анализ в подгруппах больных с ХСН и ХСН-ССФ (таблицы 3 и 4)

**Таблица 3.**

*Параметры жесткости артерий, центральной отраженной волны, эндотелиальной функции и вазореактивности микроциркуляторного русла в зависимости от тяжести СН в группе ХСН –ССФ*

	<b>IФК n=22</b>	<b>IIФК n=26</b>	<b>Достоверность отличий</b>	<b>III-IVФК n=2</b>
возраст	59(±8,9)	64(±7,4)	0,02	65;67
САД, мм рт.ст.	141[130;150]	150,5[144;160]	0,056	130;134
ДАД, мм рт.ст.	85[80;92]	87[80;91]	0,84	82;86
СПВ, м/с	8,75[8;10,5]	11,4[9,9;12,7]	0,002	12,6;11,8
СрАД, мм рт.ст.	103[97;115]	111[102;116]	0,28	102;104
ЦПАД, мм рт.ст.	44,5[39;58]	56[50;60]	0,03	42;44
ИА	33,5[27;42]	33[29;40]	0,76	42;46
ИА/ЧСС75	28[20;38]	29[25;32]	0,86	35;35
ПЗВД	5,5[3,05;5,85]	5,28[3;6,5]	0,94	6;8
ВР МР, ед	1,34[1,21;1,64]	1,27[1,07;1,31]	0,72	1,03;1,1

p-различия между значениями Iи IIФК

Как видно из таблицы 3, при сравнении больных II и I ФК ХСН-ССФ, пациенты II ФК были старше на 5 лет, имели более высокий уровень системного АД (150/87 и 141/85 мм рт.ст.) и СрАД – 111 и 103 мм рт.ст. соответственно. Кроме того, они имели достоверно более высокий уровень ЦПАД (56мм рт.ст.) и СПВ (11,4 м/с), чем больные IФК (44,5 мм рт.ст., $p=0,03$  и 8,75 м/с,  $p=0,002$ , соответственно). У двух больных с IIIФК NYHA показатель СПВ был максимально высоким (12,6 и 11,8м/с). При этом показатели эндотелиальной функции (ПЗВД) и ВР МР были резко снижены уже при I ФК (5,5 и 1,34), и дальнейшего их ухудшения при прогрессировании ХСН-ССФ не происходило – 5,28 и 1,27 во IIФК ( $p>0,05$ ). ИА был повышен как при I ФК ХСН (33,5), так и при IIФК (33,0), максимальными его значения были у пациентов с III ФК- 42,0 и 46,0.

Среди всех изучаемых групп больных показатели СПВ и ИА оказались максимальными у пациентов с ХСН-ССФ, что позволило предположить роль повышения данных параметров именно в развитии ХСН-ССФ. Однако, по мере прогрессирования ХСН и снижения сократительной функции ЛЖ, дальнейшего роста этих показателей не происходило. При этом нами не было выявлено отличий по состоянию эндотелиальной функции, вазореактивности МР и, главное, величине ИА у больных с ХСН I и II ФК NYHA. Скорее всего, это можно связать с тем, что увеличение ИА имеет место уже у больных с АГ, далее нарастает по мере формирования синдрома преимущественно диастолической ХСН, причем этот показатель резко повышен даже при начальной степени ХСН-ССФ. А к III ФК показатель ИА и внутриортального

сопротивления был максимальным. При определении тяжести ХСН более четкая связь прослеживается с показателем СПВ, что может быть связано с большей задержкой натрия, и, соответственно повышением ЖА у более декомпенсированных пациентов с ХСН-ССФ.

**Таблица 4.**

**Параметры жесткости артерий и ВР МР в зависимости от тяжести СХСН**

	<b>IФК n=7</b>	<b>IIФК n=36</b>	<b>III-IVФК n=15</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>
возраст	55(±4)	59(±9,8)	61(±11,7)	0,34	0,32	0,056
САД, мм рт.ст.	116[98;134]	124[110;134]	125[114;144]	0,24	0,45	0,12
ДАД, мм рт.ст.	68[70;88]	80[74;84]	78[70;82]	0,66	0,92	0,51
СПВ, м/с	7,3[5,8;7,8]	9[7,7;9,6]	11,1[10,5;12,3]	0,02	<0,001	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	86[79;104]	95[87;99]	97[91;99]	0,54	0,47	0,25
ЦПАД, мм рт. ст.	30[28;39]	34[27;38]	35[29;53]	0,58	0,17	0,22
ЦСАД, мм рт.ст.	108[91;126]	114[104;121]	124[108;130]	0,48	0,4	0,14
ЦДАД, мм рт.ст.	71[70;89]	79,5[74;83]	78[71;83]	0,77	0,97	0,61
ИА, %	23[13;30]	23,5[15;30]	28[21;33]	0,96	0,31	0,46
ИА/ЧСС75	18[6;25]	19,5[13;27]	23[21;26]	0,52	0,125	0,056
ПЗВД	8,4[8,25;8,6]	4,77[2,6;6,4]	4,55[2,1;2,6]	0,19	0,74	0,09
ВР МР	1,22[1,12;1,32]	1,23[1,07;1,31]	1,21[1,09;1,48]	0,88	0,87	0,9

p-различия между значениями I и IIФК, p\*-различия между значениями II и III-IVФК, p\*\*- различия между значениями I и III-IVФК

При анализе взаимосвязи тяжести СХСН с показателями ЖА и ВРМР, прежде всего, следует отметить, что после разделения на ФК NYHA полученные подгруппы пациентов достоверно не отличались друг от друга по уровню САД, ДАД, возрасту (во всех случаях  $p > 0,05$ ). Между тем, СПВ в исследуемых подгруппах с достоверной разницей нарастает от I к III-IVФК: 7,3 м/с в IФК, 9- во IIФК и до 11,1 м/с в III-IVФК ( $p < 0,05$ ). Напротив, параметры ЦОВ достоверно не отличались в полученных подгруппах. Так, от I к III-IVФК СрАД постепенно увеличивается от 86, 95 до 97 мм рт.ст., не достигая статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ); ЦПАД нарастает от 30 в IФК до 35 мм рт ст в III-IVФК ( $p < 0,05$ ); уровень ЦСАД в IФК составил 108 ммрт.ст., а в III-IVФК – 124 мм рт. ст, ( $p < 0,05$ ); ЦДАД от 71 до 78 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ); ИА по мере нарастания тяжести СХСН увеличивался от 23, до 28 соответственно ( $p < 0,05$ ); ИА/ЧСС75 имел схожую направленность. При этом при сопоставлении значений в парах I и II, II и III-IVФК

достоверных различий выявлено не было ( $p < 0,05$ ), а в паре I и III-IVФК достигла статистической разницы ( $p = 0,05$ ).

**Влияние возраста.** Для оценки возможной зависимости показателей ЖА от возраста группа СХСН была разделена нами на две подгруппы: 12 пациентов (средний возраст 47лет) составили подгруппу моложе 50 лет, а в подгруппу  $\geq 50$  годам вошло 46 пациентов (средний возраст 61 год). При сопоставлении уровней САД и ДАД, всех характеристик ЦОВ, ВР МР достоверных различий выявлено не было. Тогда как по уровню СПВ различия между группами были достоверными ( $p = 0,04$ ): СПВ у больных моложе 50 лет была 7,95м/с, а в группе  $\geq 50$  составила 9,5м/с.

**Гендерные отличия.** В группе СХСН у женщин выявлялись достоверно более высокие уровни ЦПАД ( $p = 0,04$ ) и ИА/ЧСС75 ( $p = 0,01$ ), при отсутствии достоверной разницы в показателях ВР МР. В тоже время, в группе ХСН-ССФ среди всех изучаемых параметров достоверные различия были выявлены только по ИА (и ИА/ЧСС75 соответственно) ( $p = 0,01$ ), с увеличением величины этого параметра у женщин.

**Этиологический фактор.** Для оценки влияния этиологического фактора на изучаемые параметры из группы больных СХСН (ФВ ЛЖ  $< 40\%$ ) были отобраны пациенты ишемической (ИБС) и неишемической (ДКМП) этиологии. С целью исключения влияния возрастного фактора для формирования полностью сопоставимой подгруппы больных СХСН неишемической этиологии (15 пациентов, средний возраст 44года) были отобраны пациенты с ишемической этиологией СН моложе 50 лет (12 пациентов, средний возраст 47лет). Полученные подгруппы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, уровням САД, ДАД, тяжести ХСН и типу дисфункции ЛЖ. Все показатели ЖА и ЦОВ в обеих подгруппах достоверно не отличались между собой ( $p > 0,05$ ). Единственным параметром, значимо отличающимся в исследованных подгруппах, выступила ВР МР: в подгруппе ишемической этиологии 1,14 и 1,66 в неишемической этиологии ( $p = 0,01$ ).

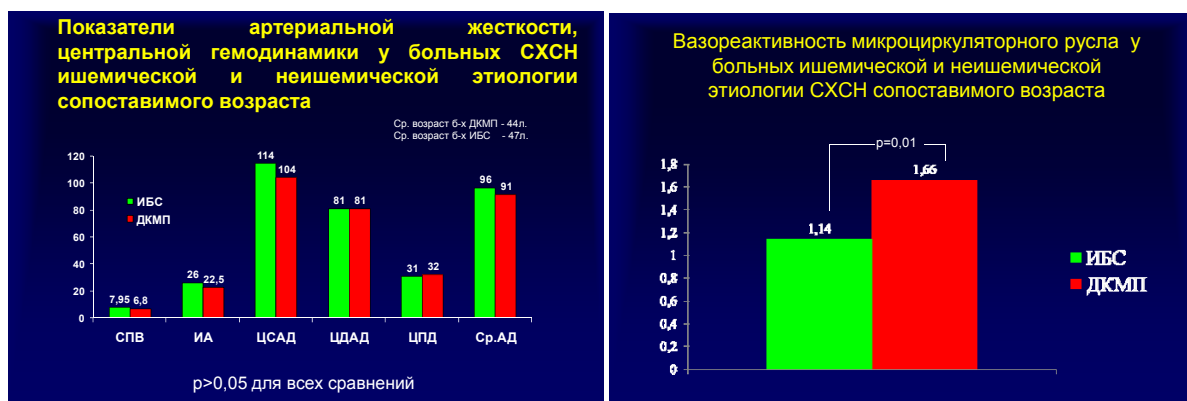


Рис 1. Сравнение параметров СПВ, ЦОВ и ВР МР у больных СХСН ишемической и неишемической этиологии сопоставимого возраста (менее 50 лет)

Таким образом, по мере нарастания тяжести ХСН, как при сохранной, так сниженной сократительной функции ЛЖ, происходит ухудшение показателей ЖА, ИА и ВР МР, однако, достоверная связь с ФК ХСН выявлена только для СПВ. У пациентов с СХСН сопоставимого возраста достоверной связи нарушений параметров ЖА и ЦОВ с этиологией СН (ИБС/ДКМП) не выявлено, при этом нарушения вазореактивности микроциркуляторного русла были более выражены у больных с ИБС по сравнению с ДКМП.

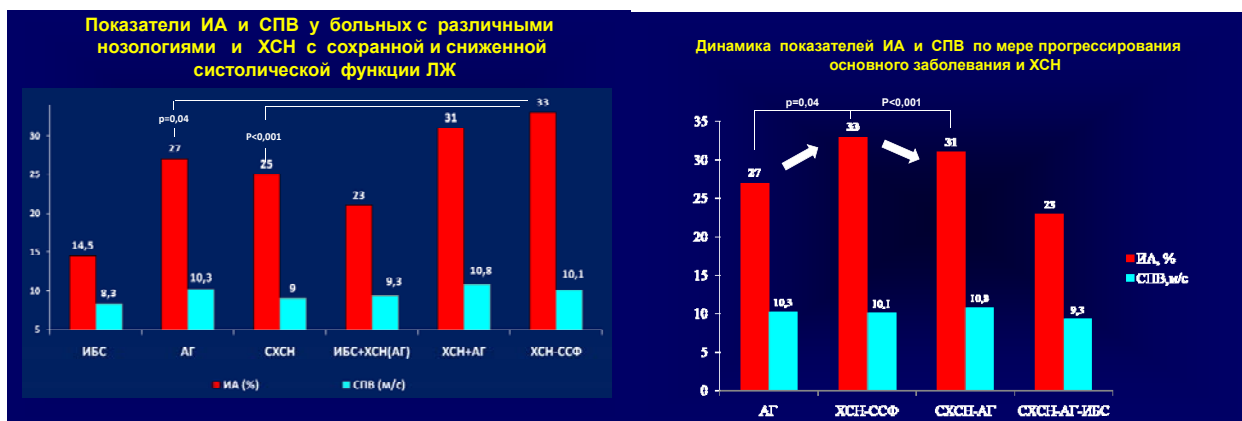


Рис 2. Показатели ИА и СПВ у больных с различными нозологиями с ХСН и различной систолической функцией сердца

На основании анализа полученных данных мы выделили два основных параметра, СПВ и ИА, определявших состояние ЖА и ЦОВ во всех изучаемых группах больных. Величина СПВ значимо не отличалась среди пациентов ХСН вне зависимости от этиологии, при этом разница этого показателя у больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ между собой и больными АГ была достоверной. Распределение показателя ИА, величины, определяющей сопротивление сердечному выбросу и вентрикуло-сосудистое взаимодействие (ВСВ), имело следующую закономерность. Так, данный показатель исходно был повышен при АГ, увеличен при СХСН (любой этиологии), еще выше его значение было при СХСН, где АГ являлась основной причиной СН. Однако максимальным он оказался при ХСН-ССФ. Следовательно, динамика показателя ИА от АГ к СХСН выглядит следующим образом: по мере присоединения ХСН-ССФ к АГ происходит достоверное увеличение этого показателя, далее, при снижении сердечного выброса и развитии СХСН происходит достоверное снижение ИА.

Многими авторами высказано мнение, что у больных ХСН-ССФ имеется нарушение вентрикуло-сосудистого взаимодействия (ВСВ) [Burkhoff D,2003; Kass D,2005; Redfield M,2005 и др.]. Эти патофизиологические процессы в равной степени могут

вносить вклад в развитие синдрома ХСН. Повышение ЖА может приводить к нарушению ВСВ, повышению напряжения стенки ЛЖ, снижению коронарного кровотока и усиливать, а в некоторых ситуациях даже являться причиной клинического синдрома ХСН.

Обращает на себя внимание, что такие факторы риска развития ХСН-ССФ как АГ, возраст, атеросклероз, в равной степени ассоциируются и с ЖА. Более того, повышение ЖА само может вносить свой вклад в развитие диастолических нарушений ЛЖ посредством повышения пульсового давления и посленагрузки ЛЖ, приводя к гипертрофии ЛЖ и субэндокардиальной ишемии [Mottram P,2005].

### **Результаты однофакторного анализа**

Для определения роли состояния ЖА и ЦОВ и выявления факторов, определяющих наличие ХСН-ССФ, нами был проведен однофакторный анализ, куда были включены пациенты АГ или ИБС без ХСН-ССФ (n=30) и с ХСН-ССФ (n=50).

Таблица 5

#### **Характеристика групп больных с/без ХСН-ССФ**

	<b>ХСН-ССФ</b>	<b>Без ХСН-ССФ</b>	<b>Больные с/без ХСН-ССФ</b>
СПВ,м/с	10,1[8,6;12]	9,9[8,4;10,4]	9,9[8,5;11,6]
СрАД,мм рт.ст.	106[98;115]	106[101;111]	106
ЦПАД,мм рт.ст.	52[42;58]	44[34;52]	48[41;57]
ПАД, мм рт.ст.	59,5[52;68]	56[50;63]	
ИА	33[28;41]	24,5[21;34]	32[23;40]
ИА/ЧСС75	29[23;34]	21[14;30]	27[20;33]

Таблица 6

#### **Факторы, определяющие наличие ХСН-ССФ. Данные однофакторного анализа (n=80)**

	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>P</b>
Возраст<50/≥50 лет	1,2	0,2-7,2	0,82
ИМТ<30/≥30	7,9	0,88-71,2	0,06
СПВ<9,9/≥9,9 м/с	1,8	0,70-4,6	0,2
СПВ<8,5/>11,6м/с	5,1	1,09-24,18	0,03
ЦПАД<48/≥48ммртст	3,3	1,09-10,23	0,03
ПАД<50/≥50ммртст	1,01	0,30-4,54	0,98
ИА/ЧСС75<27/≥27	2,03	0,69-5,97	0,18
ИА<32/≥32	2,5	0,84-7,39	0,09
ИА<23/>40	12,5	1,93-8,07	0,005
СрАД<100/≥100ммртст	1,32	0,38-4,54	0,64
САД<140/≥140ммртст	1,03	0,35-2,97	0,94
ДАД<90/≥90ммртст	1,36	0,48-3,88	0,55

По результатам однофакторного анализа (таб.6) среди всех изучаемых параметров повышение ЦПАД выше 48 мм рт.ст., СПВ выше 11,6м/с, ИА выше 40 было статистически достоверно ассоциировано с наличием ХСН-ССФ (p<0,05).

### **Результаты многофакторного анализа**

Таблица 7

*Связь ИА с наличием ХСН-ССФ с учетом влияния пола, возраста и ЦПАД. Данные многофакторного анализа ( $p=0,017$ )*

	ОШ	95%ДИ	P
Пол	2,33	0,21-25,79	0,46
возраст	0,99	0,88-1,12	0,97
ЦПАД<48/>48ммртст	3,68	0,46-29,10	0,19
ИА<23/>≥40	15,62	1,45-167,32	0,01

Для выявления факторов, детерминирующих наличие ХСН-ССФ, нами использована множественная логистическая регрессия. В качестве “влияющих” факторов были отобраны переменные из таблицы 6, которые имели уровень значимости отличий между группами менее  $<0,05$ . При введении поправки на пол, возраст, ЦПАД, ИА оставался единственным среди изучаемых нами параметров ЖА и ЦОВ независимым предиктором наличия ХСН-ССФ (таб.7). Показатель ИА выше 40 повышает риск наличия ХСН-ССФ в 15,62 раз ( $p=0,01$ ).

На сегодняшний день показатель СПВ часто используется как маркер прогноза у больных с разными ССЗ [Орлова Я.А.,2009]. Результаты большинства исследований свидетельствовали, что повышение СПВ в артериях эластического типа у больных ХСН ишемической этиологии может служить очевидным предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности у данной категории больных. Так, Илюхин О.В. и соавт [2009] пришли к заключению, что возрастание СПВ в артериях эластического типа более 11,5 м/с следует рассматривать как маркер неблагоприятного прогноза, указывающий на повышенный риск развития сердечно-сосудистых исходов у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Однако, по данным нашего исследования ценность этого параметра, также как и ЭФ сосудов и ВР МР при ХСН, в предсказании ХСН-ССФ оказалась ограниченной. Существенное снижение этих показателей и повышения СПВ, как маркеры ремоделирования сосудистого русла, происходят еще до развития ХСН, и зависят от многих факторов. К ним можно отнести нозологию, возраст, степень выраженности ХСН, что требует проведения дополнительного анализа. Напротив, параметры внутриаортального сопротивления, в качестве которых измерялась величина ИА, оказалась важным информативным фактором, определяющим появление разных типов ХСН. По результатам однофакторного анализа в нашей работе три параметра: СПВ>11,6 м/с, ЦПАД>48 мм рт.ст. и ИА>40 были ассоциированы с наличием ХСН-ССФ ( $p<0,05$ ), однако только ИА

оказался независимым предиктором наличия ХСН-ССФ у больных АГ после поправки на возраст, пол и уровень ЦПАД ( $p=0,01$ ).

Таким образом, многофакторный анализ, учитывающий влияние возраста и пола, показал, что из параметров жесткости артерий и центральной отраженной волны только повышение ИА (выше 40) является независимым предиктором наличия ХСН-ССФ у больных АГ. На основании нашего исследования удалось подтвердить роль величины ИА в качестве одного из важных факторов, определяющих наличие ХСН-ССФ. Это позволяет рекомендовать определение параметров внутриаортального сопротивления работе сердца в качестве фактора, приводящего к развитию нарушения наполнения ЛЖ.

**Влияние 6-месячного курса терапии периндоприлом на эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла, центральную отраженную волну и жесткость артерий у пациентов ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка**

Для оценки влияния периндоприла на состояние ЖА и ВР МР было отобрано 40 больных с клиникой ХСН I-ПФК NYHA, мужчин и женщин, в возрасте 18-75 лет, с синусовым ритмом, с сохранной сократительной функцией миокарда ЛЖ ( $ФВ>45\%$ ). Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1й группе был назначен периндоприл, во второй- любой другой иАПФ, кроме периндоприла.

В сформированных группах больных значимых различий по демографическим характеристикам, длительности и тяжести СН (таблица 7), а также по характеру базовой терапии не было.

**Таблица 7.**

*Исходная характеристика групп ХСН-ССФ на терапии периндоприлом и группы контроля*

<b>Характеристики пациентов</b>	<b>Периндоприл n=20</b>	<b>Контроль n=20</b>	<b>Достоверность отличий</b>
Возраст, годы	60.70(±1,30)	61.68(±1.91)	ns
Пол, мужчины (%)	44	41	ns
Средний ФК NYHA	2[1;2]	2[1,5;2]	ns
САД, мм рт.ст.	147,7±3,2	140,5±3,4	ns
ДАД, мм рт.ст.	85,6±1,6	85,0±4,0	ns
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 (±0,59)	29,7 (±0,87)	ns
длит. ХСН, месяцы	44,3(±4,48)	50,8(±6,58)	ns
6 мин тест ходьбы, м	425[375;500]	395[377;405]	ns
МиноКЖ, баллы	43,48(±1,82)	41,1 (±2,67)	ns
ШОКС, баллы	2[1;2]	2[1;2,5]	ns
Базовая терапия до включения			ns
Диуретики, %	40	36	ns

Бета-адреноблокаторы,%	32	34	ns
иАПФ,%	60	70	ns
БРА,%	20	20	ns
Антагонисты кальция,%	25	20	ns
Синусовый ритм,%	100	100	ns
ФВ>45%	100	100	ns

Все больные до включения в исследование находились на стандартной лекарственной терапии ХСН. После рандомизации пациентам основной группы к проводимой терапии был добавлен периндоприл в дозе 8 мг/сут, при появлении гипотонии предполагалось снижение дозы препарата до 4 мг/сут. В контрольной группе проводилась стандартная терапия любым иАПФ. В случае если на момент скрининга пациент принимал препарат из классов иАПФ или БРА при рандомизации его в основную группу проводилась отмена препарата не менее чем на 2 недели до включения пациента в исследование. Была разрешена любая сопутствующая терапия, кроме БРА в основной группе и комбинации иАПФ и БРА в контрольной группе.

На этапе включения проводилась клиническая оценка тяжести СН, включая 6-MTX, оценка по ШОКС, миннесотскому опроснику качества жизни, сбор анамнестических данных о наличии, длительности и степени АГ, ХСН и других ССЗ, проводилось стандартное ЭХО-КГ.

Исходно и через 6 месяцев терапии всем больным проводилась оценка клинико-функционального статуса, состояния ЖА, ЦОВ и ВРМР.

К концу 6-месячного периода все больные завершили наблюдение (100%). Средняя доза периндоприла в основной группе составляла 8мг, у 1го пациента доза периндоприла была 4мг, в группе контроля 6 пациентов получали квинаприл в дозе 40мг, 8 пациентов – 40мг эналаприла, 1 пациент – 20мг эналаприла, 5 - 40мг фозиноприла, что было сопоставимо по процентному соотношению от оптимальной дозы препарата.

**Таблица8.**

***Динамика клинического состояния пациентов в группе периндоприла и группе контроля***

	Периндоприл n=20			Контроль n=20			p <sup>3</sup>	p*
	исходно	6 мес	p <sup>1</sup>	исходно	6 мес	p <sup>2</sup>		
ФК NYHA	1,58±0,56	0,96±0,55	0,006	1,75±0,4	1,16±0,4	0,1	0,2	0,38
6MTX, м	426±67	484±66	0,001	400±36	424±28	0,07	0,09	0,04
ШОКС,баллы	1,77±0,99	1,04±0,59	0,01	2±0,9	0,8±0,4	0,06	0,44	0,44
МинОКЖ,баллы	41±16	36±15	0,02	34,8±11	24±11	0,11	0,39	0,03

p<sup>1</sup>- достоверность отличий значений в группе периндоприла достоверность отличий значений в группе контроля; p<sup>2</sup>- достоверность отличий значений в группе контроля; p<sup>3</sup>-достоверность отличий исходных значений между основной группой и группой контроля; p\*- достоверность отличий значений между основной группой и группой контроля через 6 месяцев

Исходно не выявлено достоверных различий в клиническом состоянии между группами. При этом в основной группе на фоне 6-месяцев терапии периндоприлом отмечено достоверное улучшение клинического состояния больных: уменьшение ФК NYHA на 0,62 ( $p=0,006$ ), увеличение дистанция 6МТХ на 58 м( $p=0,001$ ), уменьшение количества баллов по ШОКС в среднем на 0,73 ( $p=0,01$ ), по МинОКЖ на 5 ( $p=0,02$ ). В контрольной группе все изменения клинического состояния больных не были статистически достоверными.

**Таблица 9.**

*Динамика показателей жесткости артерий, центральной отраженной волны и вазореактивности микрососудистого русла за 6 месяцев терапии периндоприлом/другим иАПФ у больных ХСН-ССФ*

	Периндоприл			Контроль			
	исходно	6 мес	$p^1$	исходно	через 6мес	$p^2$	$p^3$
СПВ, м/с	10,6±2,6	9,95±2,25	0,1	10,8±2,6	11,0±2,5	0,7	ns
СрАД, мм рт. ст.	108,5[97,5;115,5]	101[97;110]	0,1	102[99;102]	104[86;115]	0,5	ns
ВР МР, ед	1,37±0,24	1,56±0,37	0,05	1,41±0,36	1,56±0,28	0,1	ns
ИА	35,1±10,1	34,8±6,1	0,7	35±9,5	33,6±1,1	0,1	ns
ИА/ЧСС75	29,1±7,6	28,0±6,0	0,9	28,8±10,2	27±2,6	0,1	ns

$p^1$ - достоверность отличий значений в группе контроля; $p^2$ -достоверность отличий значений в группе периндоприла; $p^3$ - достоверность отличий исходных значений между основной группой и группой контроля

Исходно не выявлено достоверных различий между группами по состоянию ЖА, ЦОВ и ВР МР. В основной группе по истечении 6-месячного периода наблюдения отмечалось снижение СПВ на 0,65 м/с, среднего АД на 7 мм рт.ст., ИА на 0,3, ИА/75 на 1,1, однако, все изменения не достигали достоверных различий. При этом отмечалась положительная динамика в увеличении показателя ВР МР на 0,19 ( $p=0,05$ ). В группе терапии любым иАПФ достоверных изменений изучаемых параметров выявлено не было.

В настоящее время накоплено большое количество данных крупномасштабных исследований, свидетельствующих о том, что иАПФ, в частности периндоприл, улучшают функцию эндотелия, за счет чего снижают риск развития кардиоваскулярных осложнений

[Brugts,2009]. Проведенные ранее работы показали положительное влияние терапии иАПФ периндоприлом на состояние микроциркуляции у больных ХСН [Shah,2010], однако, исследований по изучению влияния данного препарата у пациентов ХСН-ССФ на состояние ЖА и вазореактивности микрососудистого русла еще не проводилось. Нам представлялось интересным оценить его влияние на изучаемые параметры ЖА и ВР МР. Принимая во внимание отсутствие в литературе результатов крупномасштабных исследований, посвященных изучению влияния периндоприла на параметры ЖА у пациентов ХСН-ССФ, нами была выполнена работа по сравнительной оценке влияния 6-месячного применения периндоприла на параметры ЖА и ВР МР. Впервые вопрос о возможном влиянии терапии иАПФ периндоприла на параметры жесткости сосудистой стенки был изучен в исследовании Complior [Asmar,2001]. Наряду с достоверным снижением АД у 2187 включенных пациентов было отмечено статистически значимое уменьшение СПВ, причем улучшение эластических свойств артериальной стенки не было связано с нормализацией показателей АД.

В целом полученные нами данные соотносятся с данными литературы. По результатам нашего исследования в группе больных ХСН-ССФ, находившихся на терапии иАПФ периндоприлом, отмечается достоверное улучшение эндотелиальной функции микрососудистого русла (увеличении показателя ВР МР на 0,19 ( $p=0,05$ )), снижение жесткости артериальной стенки, что в очередной раз подтверждает высокую эффективность данного препарата в отношении влияния на сосудистую стенку.

Так же на фоне терапии периндоприлом происходило улучшение состояния ЖА, ЦОВ, однако, все изменения не достигали достоверных различий. Кроме того, нами отмечено достоверное улучшение клинического состояния больных, что соотносится с результатами проведенного исследования PEP-CHF [Cleland,2006], где было показано, что терапия периндоприлом у пожилых больных с диастолической дисфункцией привела к снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации в связи с ХСН, необходимости в назначении диуретиков, длительности госпитализации, снижению функционального класса и улучшению показателей 6-минутного теста с ходьбой.

### **Влияние 6-месячного курса терапии небивололом на эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла, характеристики центральной отраженной волны и жесткость артерий у пациентов СХСН**

Было включено 40 больных с клиникой ХСН I-IIIФК NYHA, мужчин и женщин, в возрасте 18-75 лет, с синусовым ритмом, со сниженной сократительной функцией миокарда ЛЖ (ФВ<40%). Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1й группе

в качестве БАБ назначен небиволол, во второй - любой БАБ, кроме небиволола. В полученных группах больных значимых различий по демографическим характеристикам, длительности и тяжести СН (таблица 8) и по характеру базисной терапии не было.

**Таблица №10**

**Исходная характеристика групп СХСН на терапии небивололом и группы контроля**

Характеристики пациентов	Небиволол n=20	Контроль n=20	p
Пол, мужчины (%)	85	80	0,12
ФК NYHA	2[2;2]	2[2;3]	0,7
Возраст, годы	58(±9,9)	61(±10,3)	0,36
САД, мм рт.ст.	129(±3,4)	120(±15)	0,14
ДАД, мм рт.ст.	79,2(±2,0)	75,6(±2,1)	0,36
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 (±0,59)	29, 7 (±0,87)	0,82
длит. ХСН (мес)	71(±13)	69(±12)	>0,05
ФВ ЛЖ,%	33,8(±5,2)	33,72(±5,5)	0,99
MLHFQ, баллы	30,6(±3,45)	34(±46,06)	0,53
ШОКС, баллы	2,3(±1,03)	2,6(±1,2)	0,50

Все больные до включения в исследование находились на стандартной лекарственной терапии ХСН, включающей БАБ, иАПФ/БРА, мочегонные препараты – при необходимости. После рандомизации пациентам основной группы к проводимой стандартной терапии был добавлен небиволол в начальной дозе 2,5 мг/сут, далее доза титровалась в среднем до 5 мг. В контрольной группе проводилась стандартная терапия любым рекомендованным для лечения больных ХСН БАБ. Если на момент скрининга пациент принимал препарат из классов БАБ, при рандомизации его в основную группу проводилась постепенная отмена препарата не менее чем на 2 недели до включения пациента в исследование.

В результате все больные (40) закончили наблюдение через 6 месяцев (100%). У 19 пациентов доза небиволола в основной группе составляла 5мг, у 1го пациента доза небиволола была 2,5 мг, в группе контроля: 12 пациентов принимали бисопролол в дозе 5мг, 6 пациентов получали карведилол 25мг, 2 пациента -метопролол сукцинат 100мг, что в процентном соотношении от максимальной дозы не отличалось от основной группы.

**Таблица №11**

**Динамика клинического состояния пациентов в группе небиволола и группе контроля**

	Контроль n=20			Небиволол n=20		
	исходно	6 мес	p <sup>1</sup>	исходно	6 мес	p <sup>2</sup>
ФК NYHA	2,15±0,68	2,16±0,7	0,1	2,09±0,59	1,78±0,41	0,05
ШОКС	2,38±1,03	2,58±1,31	0,7	2,60±1,23	1,73±0,9	0,02
MLHFQ	34±17	30±15	0,06	30±17	29±15	0,68

p<sup>1</sup>- достоверность отличий значений в группе контроля; p<sup>2</sup>-достоверность отличий значений в группе небиволола

Исходно не выявлено достоверных различий в клиническом состоянии между группами. В основной группе на фоне 6-месяцев терапии небивололом отмечено достоверное улучшение клинического состояния больных: ФК NYHA уменьшился на 0,29 ( $p=0,05$ ), количество баллов по ШОКС снизилось в среднем на 0,97 ( $p=0,02$ ), уменьшилось количество баллов по МинОКЖ на 6 ( $p=0,02$ ). В контрольной группе все изменения не были статистически достоверными.

**Таблица №12.**

*Динамика показателей жесткости артерий и вазореактивности микроциркуляторного русла за 6-месячный период наблюдения*

	Небиволол			Контроль		
	исходно	6 мес	$p^2$	исходно	через 6мес	$p^1$
СПВ, м/с	9,4±2,2	8,9±2,0	0,03	9,0±0,4	7,7±1,7	0,23
ВР МР	1,36±0,26	1,26±0,23	0,78	1,20±0,27	1,19±0,17	0,85
ИА	23±11	21,4±9,3	0,24	24,9±10	32,6±12,7	0,16
ИА/ЧСС75	18,9±11,2	15,7±9,2	0,04	20,9±9,5	26,6±9,4	0,18

$p^1$ - достоверность различий значений в группе контроля;  $p^2$ -достоверность отличий значений в группе небиволола

Исходно не выявлено достоверных различий между группами по состоянию ЖА, ЦОВ и ВР МР. В группе терапии небивололом по истечении 6-месячного периода наблюдения отмечалось достоверное снижение СПВ на 0,5 м/с ( $p=0,03$ ) и ИА/75 на 3,2 ( $p=0,04$ ), при этом уменьшение ИА на 1,6 и ВР МР на 0,1 было недостоверным по обоим показателям ( $p>0,05$ ). В группе контроля изменения состояния ЖА и ВР МР имели несколько другой характер, при этом ни по одному из параметров не были достоверными ( $p>0,05$  для всех значений): СПВ снизилась на 1,3 м/с ( $p=0,2$ ), ИА и ИА/75 увеличились на 7,7 и 5,7 соответственно, показатель ВР МР уменьшился на 0,1.

Небиволол относится к блокатором  $\beta$ -адренорецепторов третьего поколения, снижающими АД посредством уменьшения ОПСС. Вазодилатирующие свойства небиволола объясняются его способностью увеличивать биодоступность оксида азота (NO), что подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с АГ. Экспериментально установлено, что небиволол улучшает ЭФ за счет увеличения продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и уменьшения окислительной инактивации NO. Таким образом, небиволол обладает значимыми защитными свойствами в отношении эндотелия за счет улучшения

биодоступности NO. Кроме того, у небиволола отмечены антипролиферативные свойства, потенциально важные в плане регрессии структурных изменений сосудов, часто наблюдающихся у пациентов с АГ. Следовательно, NO-опосредованные эффекты небиволола должны приводить к реверсированию эндотелиальной дисфункции, снижению ЖА и системного сосудистого сопротивления у больных ССЗ, что и послужило предпосылкой нашей работы.

В ряде исследований продемонстрировано, что все кардиоселективные невазодилатирующие БАБ менее эффективны в снижении центрального аортального давления, что может быть результатом меньшего влияния этого класса препаратов на ЖА или в связи с их отрицательным воздействием на отраженную волну. В сравнительных исследованиях, включая проект REASON, продемонстрировано, что БАБ могут уменьшать ЖА, но это снижение, скорее всего, является следствием снижения СрАД. Однако почти во всех исследованиях отмечено, что БАБ приводят к росту ИА в аорте, в то время как почти все другие гипотензивные препараты, как правило, его снижают. Эти данные подтверждают, что «традиционные» невазодилатирующие БАБ увеличивают отраженную волну.

Тот факт, что БАБ 3-го поколения могут иметь больше возможностей для снижения центрального аортального давления, подтверждается современными данными. В эксперименте [С. McEniery, 2004] в условиях *in vivo* было проведено сравнение влияния небиволола и атенолола на СПВ. При внутриаортальном введении небиволола наблюдалось достоверное снижение СПВ, при этом атенолол не влиял на данный показатель ( $p=0,11$ ), несмотря на снижение СрАД. Результаты данного исследования свидетельствовали, что небиволол, в отличие от атенолола, повышает артериальную растяжимость благодаря действию на образование NO. Авторы заключили, что применение небиволола может быть предпочтительным в условиях повышенной жесткости крупных артерий.

В другом исследовании [Mahmud, 2008], включавшем 40 пациентов с нелеченной АГ, проведено сравнение эффектов атенолола и небиволола на показатели СПВ и ЦОВ. Оба препарата вызвали эквивалентное снижение АД на плечевой артерии, однако ЦПАД снижалось в большей степени в группе небиволола (с  $51 \pm 2$  до  $35 \pm 2$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), чем у пациентов, принимавших атенолол (с  $54 \pm 3$  до  $43 \pm 3$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). В обеих группах наблюдалось значительное снижение СПВ, но достоверное уменьшение ИА наблюдалось только при лечении небивололом. Атенолол также оказывал негативное воздействие на показатели ПАД. Под влиянием атенолола более значительно снижалась ЧСС (на  $14 \pm 3$

уд./мин в группе атенолола против  $8 \pm 2$  уд./мин при лечении небивололом,  $p < 0,05$ ). Предполагается, что небиволол благодаря увеличению локальных уровней NO вызывает снижение сопротивления мелких артерий, и уменьшение интенсивности отраженной волны. Авторы пришли к выводу, что данные свойства небиволола оказывают важное влияние на гемодинамику, подтверждая, что в этом отношении БАБ не могут рассматриваться как однородная группа.

Итак, снижение отраженной волны на фоне использования небиволола компенсирует неблагоприятный рост ИА, зависящего от снижения ЧСС, отмеченный на фоне «традиционных» БАБ. Кроме того, снижение ЧСС, как правило, меньше на фоне кардиоселективных вазодилатирующих препаратов.

По результатам нашей работы получилось, что терапия небивололом у пациентов СХСН приводила к достоверному улучшению состояния ЖА, ЦОВ в виде снижения СПВ и ИА/75, улучшению ЭФ микрососудистого русла.

### **ВЫВОДЫ**

1. Нарушение параметров жесткости артерий, центральной отраженной волны (СПВ и ИА), эндотелиальной функции плечевой артерии, вазореактивности микрососудистого русла достоверно более выражены у больных с ХСН-ССФ в сравнении с контролем и СХСН.
2. По мере нарастания тяжести ХСН, как при сохранной, так сниженной сократительной функции ЛЖ, происходит ухудшение показателей артериальной жесткости, центральной отраженной волны и вазореактивности микрососудистого русла, однако, достоверная связь с ФК ХСН выявлена только для СПВ.
3. Этиология СХСН не влияет на параметры жесткости артерий и центральной отраженной волны, при этом нарушения эндотелиальной функции и вазореактивности микрососудистого русла были более выражены у больных с ИБС по сравнению с ДКМП.
4. Повышение ЦПАД более 48 мм рт.ст. и СПВ выше 11,6 м/с достоверно ассоциируется с наличием ХСН-ССФ. По данным многофакторного анализа только ИА показал себя независимым предиктором наличия ХСН-ССФ; при  $ИА > 40$  шанс наличия ХСН-ССФ больных повышается в 15,6 раз ( $p = 0,01$ ).
5. Терапия периндоприлом, как и другими иАПФ, в равной степени снижали жесткость артерий у больных ХСН-ССФ. Однако только периндоприл вызывал достоверное улучшение показателей микроциркуляции у этих пациентов. При этом улучшение

клинического статуса больных ХСН-ССФ (6МТХ, ШОКС, МЛНФQ) отмечалось в обеих группах, но достоверной динамика была лишь в группе периндоприла.

6. Терапия небивололом приводила к улучшению клинического состояния пациентов, достоверному снижению жесткости артерий (СПВ) и, что наиболее важно, уменьшала ИА по сравнению с традиционными БАБ.

#### **Практические рекомендации:**

1. Комплексная оценка состояния больных ХСН, особенно ХСН-ССФ, должна проводиться не только на основе изучения традиционных параметров, но включать в себя и определение показателей жесткости артерий (СПВ), индекса аугментации и **вазореактивности микроциркуляторного русла.**
2. Терапия иАПФ обоснована для больных с ХСН-ССФ, так как позволяет нормализовать и функцию сердца и жесткость артерий, что сопровождается улучшением клинического состояния и повышением толерантности к физическим нагрузкам. Определенные преимущества в этой ситуации демонстрирует длительно действующий иАПФ периндоприл с высокой степенью проникновения в ткани мощным влиянием на эндотелиальную функцию.
3. Применение Периндоприла в суточной дозе 8 мг у больных ХСН-ССФ не только оказывает корригирующее действие на эластичность сосудов, но и в отличие от других иАПФ, приводит к **значимому улучшению показателей микроциркуляции** и более выраженному увеличению функциональных способностей у этой категории больных. Эти обстоятельства могут стать аргументом для предпочтительного использования периндоприла при ХСН-ССФ
4. Терапия БАБ эффективна у больных с СХСН, но не сопровождается улучшением состояния жесткости артерий, в связи с чем оправданным является выбор БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами. Небиволол является бета-адреноблокатором выбора для лечения больных СХСН, так как способствует снижению не только жесткости артерий (СПВ), но и в отличие от других препаратов этой группы, уменьшает ИА.

#### **Список печатных работ:**

1. Сравнительная оценка жесткости артериальной стенки у больных систолической хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Со-авторы: Сатлыкова Д.Ф., Кечеджиева Н.П., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. тезисы III конгресса (IX конференции) Общероссийской общественной организации Общество специалистов по сердечной недостаточности «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2008», г. Москва, 2008 г., С. 62
2. Сравнительная оценка показателей жесткости артериальной стенки у больных артериальной гипертонией, осложненной диастолической ХСН, и без ХСН. Со-авторы: Сатлыкова Д.Ф., Плисюк А.Г., Глечан А.М., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. тезисы III конгресса (IX конференции) Общероссийской общественной организации Общество специалистов по сердечной недостаточности «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2008», г. Москва, 2008 г., С. 63

3. Differences in arterial stiffness between patients with heart failure of ischemic and non-ischemic aetiology. Co-authors: Kechedjieva N., Glechan A., Skvortsov A., Mareev V. Heart Failure Congress 2009, Number 60613.
4. Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure of Ischemic and Non-Ischemic Aetiology Co-authors: A. Glechan, A. Skvortsov, V. Mareev. Artery Research 2009 Vol. 3, Issue 4, Page 186
5. Жесткость артериальной стенки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохранной систолической функцией левого желудочка. Соавторы: Глечан А.М., Мареев В.Ю. "Кардиология" №10, 2010, стр 86-92.
6. Effect of Short-Term Perindopril Therapy on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Diastolic Heart Failure Patients. Co-authors: Glechan A., Kulev B., Skvortsov A., Mareev V., Tereshenko S. Artery Research 2009 Vol. 3, Issue 4, Page 172.
7. Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure of Ischemic and Non-Ischemic Aetiology. Co-authors: Glechan A., Skvortsov A., Mareev V. Artery Research 2009 Vol. 3, Issue 4, Page 186.
8. Perindopril therapy improves endothelial function and arterial stiffness in heart failure with preserved systolic function. Co-authors: Mareev V., Balakhonova T., Glechan A. Artery Research 2010 Vol. 4, Issue 4, page 177.
9. Влияние терапии периндоприлом на эндотелиальную функцию и жесткость сосудистой стенки у пациентов ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Со-авторы: Мареев В.Ю., Балахонова Т.В., Глечан А.М. тезисы V конгресса общероссийского общества специалистов по сердечной недостаточности «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2010», - Москва, 2010. - С. 76
10. Arterial stiffness parameters determining the accidence of diastolic and systolic heart failure. Co-authors: Mareev V., Balakhonova T, Glechan A. Heart Failure Congress 2011 Number: 60808.
11. Артериальная жесткость и показатели эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла у пациентов ХСН с сохранной и сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. Со-авторы: Мареев В.Ю., Глечан А.М., Балахонова Т.В., Хеймец Г.И. Сердечная недостаточность 2011, том 12, номер 3(65). Стр 142-148.
12. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации. Со-авторы: Мареев В.Ю., Глечан А.М., Балахонова Т.В. Сердце 2011, том 12, номер 5(67), стр 266-272.