

# Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Мария Владимировна Куркина\*, Александр Георгиевич Автандилов, Игорь Анатольевич Крутовцев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Цель.** Изучить сочетание и вклад факторов риска (возраст, гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), стаж заболевания), приводящих к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов с ГБ в сочетании с ожирением или сахарным диабетом 2 типа или ХБП. Пациенты были разделены на 4 группы по наличию одного основного и/или нескольких сопутствующих заболеваний. Всем пациентам была выполнена эхокардиография, оценены показатели индексов жесткости крупных артериальных сосудов (SI м/с и CAVI м/с) и определен тонус мелких мышечных артерий (RI%).

**Результаты.** У всех пациентов с коморбидными состояниями выявлено ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), снижение диастолической функции. Индекс массы миокарда ЛЖ в 1-й группе составил  $117,2 \pm 31,4$  г/м<sup>2</sup>, во 2-й –  $125,9 \pm 27,4$  г/м<sup>2</sup>, в 3-й –  $121,5 \pm 15,6$  г/м<sup>2</sup> и в 4-й –  $126,1 \pm 11,5$  г/м<sup>2</sup>. Отмечено значимое увеличение индекса объема ЛП: в 1-й группе – до  $33,4 \pm 3,9$  мл/м<sup>2</sup>, во 2-й – до  $39,6 \pm 9,1$  мл/м<sup>2</sup>, в 3-й – до  $38,1 \pm 5,2$  мл/м<sup>2</sup> и в 4-й – до  $39,8 \pm 6,6$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Параметры, отражающие жесткость крупных артериальных сосудов (SI м/с и CAVI м/с), также превышали пороговые значения в каждой группе, значимые отличия SI были между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ), CAVI – между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Выявлена значимая корреляция CAVI и возраста ( $r = 0,63$ ), что указывало на увеличение жесткости артериальных сосудов с возрастом.

**Заключение.** При формировании ХСН с сохраненной ФВ дополнительные факторы усиливают изменения, связанные с ремоделированием ЛЖ, перегрузкой ЛП. Указанные изменения происходят на фоне прогрессивного снижения диастолической функции ЛЖ с ростом жесткости миокарда. ГБ и ожирение вносят основной вклад в развитие ХСН с сохраненной ФВ. Ремоделирование ЛЖ, ЛП и сосудистой системы при ХСН с сохраненной ФВ формируются одновременно.

**Ключевые слова:** ремоделирование левого желудочка, жесткость сосудов, коморбидные состояния, диастолическая дисфункция.

**Для цитирования:** Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):615-621. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621

## The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction

Maria V. Kurkina\*, Alexander G. Avtandilov, Igor A. Krutovcev  
Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education  
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123242 Russia

**Aim.** To study the combination and contribution of risk factors (age, hypertension (HT), obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD), length of illness) leading to the formation of chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF).

**Material and methods.** The study included 100 hypertensive patients (aged 40 to 80 years) with concomitant obesity or diabetes or CKD. Patients were divided into 4 groups depending on the presence of one major and/or several concomitant diseases. Echocardiography, assessment of large arterial vessels stiffness indices (SI m/s, CAVI m/s), and determination of small muscle arteries tonus (RI%) were performed in all patients.

**Results.** Remodeling of the left ventricle (LV) and left atrial (LA) was observed in all patients with comorbid status, as well as reduction in diastolic function. The LV myocardial mass index in the first group was  $117.2 \pm 31.4$  g/m<sup>2</sup>, in the second one –  $125.9 \pm 27.4$  g/m<sup>2</sup>, in the third group –  $121.5 \pm 15.6$  g/m<sup>2</sup> and in the fourth one –  $126.1 \pm 11.5$  g/m<sup>2</sup>. A significant increase in the LA volume index was founded in the first group –  $33.4 \pm 3.9$  ml/m<sup>2</sup>, in the second one –  $39.6 \pm 9.1$  ml/m<sup>2</sup>, in the third group –  $38.1 \pm 5.2$  ml/m<sup>2</sup> and in the fourth one –  $39.8 \pm 6.6$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). The parameters reflecting the rigidity of large arterial vessels (SI m/s, CAVI m/s) also exceeded the threshold values in each group; significant differences SI were between the first and fourth, second and fourth groups ( $p < 0.05$ ), CAVI between the first and third groups ( $p < 0.05$ ). A significant correlation was found between CAVI and age ( $r = 0.63$ ), which indicated an increase in arterial stiffness with age.

**Conclusions.** In the formation of CHF with preserved EF, additional factors enhance the changes associated with LV remodeling and LA overload. These changes occur with a progressive decrease in LV diastolic function and increase in myocardial stiffness. HT and obesity are the main contributors to the development of CHF with preserved EF. Remodeling of the LV, LA and vascular system in CHF with preserved EF develop simultaneously.

**Keywords:** left ventricular remodeling, stiffness vessels, comorbid states, diastolic dysfunction.

**For citation:** Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):615-621. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kurkina\_mariya@bk.ru

Received / Поступила: 05.07.2017

Accepted / Принята в печать: 17.10.2017

На сегодняшний день среди всех пациентов, страдающих ХСН, у 50% регистрируется сохраненная систолическая функция ЛЖ [1-3]. Отличительным признаком ХСН с сохраненной ФВ является нарушенная релаксация миокарда с последующим изменением его жесткости в зависимости от возраста. Большая роль в патофизиологии этого процесса принадлежит эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся повышением метаболической активности эндотелия, приводящей к росту жесткости сосудов, изменению сердечно-сосудистого сопряжения, заключающегося в повышении эффективной артериальной жесткости и снижении конечно-систолической эластичности ЛЖ. Нормальная диастолическая функция зависит от расслабления миокарда, податливости ЛЖ, функции левого предсердия (ЛП), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Развитию жесткости ЛЖ предшествуют изменения во внеклеточном матриксе миокарда и изменения соотношения синтеза коллагена, в результате чего с возрастом коллаген I типа начинает преобладать над коллагеном III типа, также накопление коллагена I типа происходит за счет снижения активности матриксных металлопротеиназ и повышения их тканевых ингибиторов [4]. Клинически ХСН с сохраненной ФВ проявляется повышенной утомляемостью, снижением физической активности, одышкой, сердцебиением, отеками нижних конечностей, на более поздних стадиях возможно появление влажных хрипов в легких, присоединяется пароксизмальная ночная одышка [5]. По мнению некоторых ученых плохая переносимость физических нагрузок и повышенная утомляемость связаны с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией. Kitzman M.D. и соавт. изучали микрососудистую функцию в скелетной мускулатуре бедра у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, они обнаружили значительное снижение капиллярной плотности, что в последующем отражало степень снижения физической активности [6]. Несмотря на длительное и активное изучение ХСН с сохраненной ФВ, механизм ее развития до конца не ясен. По данным ряда исследователей она ассоциирована с возрастом, наличием коморбидных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) [7,8]. Эти заболевания влияют на изменение сердечно-сосудистого сопряжения и исходы у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, но комплексная оценка их последовательного присоединения не проводилась [7,8]. Другие авторы указывают, что сопутствующие заболевания, вызывают системное воспаление, которое способствует окислительному стрессу в эндотелиальном слое коронарных микрососудах. За счет этого в миокарде снижается биодоступность оксида азота (NO), в кардиомиоцитах уменьшается активность протеинкиназы-G, вследствие чего они гипертрофируются [9]. Многие годы

считалось, что сердечная недостаточность с сохраненной ФВ возникает в следствии диастолической дисфункции ЛЖ. Однако, в 2000 г. были предложены специфические критерии для определения предположительной, вероятной и явной диастолической сердечной недостаточности (СН). По этим критериям требовалась нормальная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и клинически доказанная СН. Признаки диастолической дисфункции (нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ, ухудшение податливости его стенок) были рекомендованы только для диагностики явной клинически выраженной диастолической СН [10]. Zile и соавт. подтвердили, что у всех пациентов с ХСН с сохраненной ФВ при доплеровском исследовании выявляется диастолическая дисфункция, однако, они пришли к выводу, что эти параметры не являются чувствительными и специфическими для диагностики ХСН с сохраненной ФВ. Это связано с тем, что при эхокардиографии не всегда можно выявить ключевой пассивный компонент диастолы, также он носит изменчивый характер (амплитуды пиков доплеровских волн), связан с возрастными изменениями, гипертонией и другими сопутствующими заболеваниями [11]. Некоторые источники свидетельствуют о том, что даже при наличии яркой клинической картины ХСН с сохраненной ФВ у многих пациентов при доплеровском исследовании не подтверждалось наличие диастолической дисфункции 2-го и 3-го типов, соответственно, нарушение диастолической функции не всегда может присутствовать или полностью объяснять ХСН с сохраненной ФВ [7,12]. В связи с этими данными появились новые диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ, в которых не было указано обязательное наличие диастолической дисфункции, гипертрофии ЛЖ и ЛП, повышения мозгового натрийуретического пептида (BNP). В 2013 г. предложены критерии, основанные на нескольких признаках (наличие типичных симптомов и признаков СН; нормальная или почти нормальная ФВ ЛЖ; отсутствие других причин, включая клапанную патологию, объясняющих симптомы СН) [13]. Дальнейшие исследования пациентов с клиникой сердечной недостаточности и ФВ ЛЖ более 50% показали, что у многих пациентов имелась умеренная диастолическая дисфункция в состоянии покоя. Подобные изменения наблюдались у пожилых пациентов с гипертонической болезнью, но без признаков СН [14,15]. Каждое из заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение, СД, ХБП) может влиять на структуру и функцию сердца и сосудов, но не понятно, является ли ХСН с сохраненной ФВ самостоятельным заболеванием, или результатом сочетания нескольких сопутствующих заболеваний наряду с возрастом.

Артериальная жесткость формируется на ранних этапах этих заболеваний и стремительно прогресси-

рует с длительностью болезни. Изменения сосудистой стенки сопровождаются накоплением коллагена и ухудшением ее эластичности, нарушается проводящая и демпфирующая функция сосудов, увеличивается скорость распространения пульсовой волны, корень аорты расширяется и растет ее жесткость. Вследствие этого происходит преждевременный возврат отраженной волны в поздней систоле, формируется ДД ЛЖ, увеличивается постнагрузка, развивается гипертрофия миокарда и микроциркуляторные расстройства [16].

По данным литературы последних лет оценено и изучено влияние возраста и коморбидных заболеваний на формирование ХСН с сохраненной ФВ, но отсутствуют работы по изучению последовательного вклада дополнительных заболеваний в виде ожирения, СД, ХБП и их влияние на ее развитие. Такими образом, актуальным для клиницистов является изучение вклада коморбидных заболеваний при их сопоставимом стаже в состояние миокарда и сосудистого русла.

Цель исследования: изучить сочетание и вклад факторов риска (возраст, стаж заболевания, наличие гипертонической болезни, ожирения, СД, ХБП), приводящих к формированию ХСН с сохраненной ФВ.

## Материал и методы

Исследование осуществлялось на базе терапевтического, кардиологического и эндокринологического отделений ГКБ им. В.В. Вересаева г. Москвы. В исследовании приняли участие 100 пациентов (32 мужчины и 68 женщин) в возрасте от 40 до 80 лет, имеющие гипертоническую болезнь в сочетании с одним или несколькими заболеваниями, такими как ожирение (1-4 степени), СД 2 типа, ХБП. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований российской медицинской академией непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Критериями исключения явились: отказ пациента от исследования, наличие инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма сердца и проводимости на момент исследования и в анамнезе, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, онкологические и психические заболевания.

Пациенты были разделены на 4 группы по имеющимся заболеваниям: 1-я группа – пациенты с ГБ и избыточной массой тела (n=20); 2-я группа – пациенты с ГБ и ожирением I-IV степени (n=29); 3-я группа – пациенты с ГБ, ожирением I-IV степени и СД 2 типа (n=27); 4-я группа – пациенты с ГБ, ожирением I-IV, СД 2 и ХБП 3а стадии (n=24).

Пациенты получали фармакотерапию согласно основному и сопутствующим заболеваниям: ингибиторы

АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, 17 пациентов из 1-й и 2-й групп принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики, 5 пациентов принимали антагонисты альдостерона, пациенты 3-й и 4-й групп, учитывая наличие СД, принимали пероральные гипогликемические препараты группы сульфонилмочевины II поколения, в случае декомпенсации СД назначался инсулин короткого действия, тиазидные и тиазидоподобные диуретики принимал 31 пациент.

Всем пациентам производились антропометрические измерения (рост, вес, расчет массы тела по индексу Кетле, измеряли окружность талии), проводили измерение «офисного» давления по методу Короткова, определяли уровень креатинина и глюкозы в плазме крови натощак. Для определения функционального резерва всем пациентам проводили тест шестиминутной ходьбы с определением исходно и после теста числа дыхательных движений и ЧСС. По результатам теста выделяли следующие критерии ФК ХСН: 550 м и более – ФК 0, 426-550 м – ФК I, 301-425 м – ФК II, 151-300 м – ФК III, 150 м и менее – ФК IV. ГБ подтверждалась анамнезом, медицинской документацией, уровнем САД  $\geq 140$  мм рт.ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. Индекс массы тела  $\geq 30$  был расценен как ожирение. Окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин считалось центральным (абдоминальным) типом ожирения. Диагноз СД также был подтвержден анамнезом, медицинской документацией, применением гипогликемических препаратов. ХБП и стадия определялись по скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD.

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате VividE9 (Норвегия). Для оценки структурного состояния миокарда по ФВ в М-режиме определялась систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ  $> 50\%$  считается нормой), для выявления нарушенной геометрии ЛЖ определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ по формулам R.V. Devereux [17-20]. В М-режиме измерен объем ЛП, индекс объема ЛП (ИОЛП, мл/м<sup>2</sup>) рассчитывали по формуле: объем ЛП/S (площадь поверхности тела). Значение данного индекса 16-28 мл/м<sup>2</sup> считали нормой, 29-33 мл/м<sup>2</sup> – незначительное увеличение, 34-39 мл/м<sup>2</sup> – умеренное увеличение, и более 40 мл/м<sup>2</sup> – значительное увеличение [18]. Релаксацию миокарда оценивали по максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения ЛЖ (e', м/с), повышение давления наполнения ЛЖ определяли соотношением максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e') [21-23].

Определение жесткости артериальных сосудов и тонуса мелких мышечных артерий выполнялось методом пальцевой фотоплетизмографии и объемной сфигмометрии. На приборе Pulse Trace PCA 2 («MicroMedical», Великобритания) оценивали параметры индекса жесткости артерий (SI, м/с) и индекса отражения (RI, %). RI характеризует тонус мелких мышечных артерий, нормальная величина не должна превышать 30%, SI зависит от ригидности аорты [24]. В автоматическом режиме проводилось трехкратное измерение с вычислением средних значений. При помощи прибора VaSera-1500 (FUKUDADENSHI, Япония) проводилось измерение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, м/с).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе GraphPadPrism 5.0. Данные на графиках представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и диапазона между минимальным и максимальным значением. Данные в таблице представлены в виде  $M \pm SD$ . Для проверки параметров распределения применены критерии Колмогорова-Смирнова, Д`Агостина-Пирсона и Шапиро-Уилка. Применялись методы непараметрической статистики – однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса и пост-хок тест по критерию Данна. Корреляционный анализ проводился по ранговому критерию Спирмена.

**Table 1. 6-minute walk test results in patients with heart failure with preserved ejection fraction**

**Таблица 1. Показатели теста шестиминутной ходьбы у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ**

Параметр	1 группа (n=18)	2 группа (n=26)	3 группа (n=27)	4 группа (n=23)
Расстояние, м	465,3±36,3	346,7±23,9	339,5±28,9	330,1±26,5
ЧСС исходно, уд/мин	76,3±6,1	76,5±7,8	77,2±5,6	79,6±8,5
ЧСС тест, уд/мин	105,8±6,5	115,6±7	109,6±6,9	111,3±7,7
ЧДД исходно, в мин.	17±2	18±2,3	18±3,1	17±1,5
ЧДД тест, в мин.	19±1	23±3,2	22±1,8	24±1,1

Данные представлены в виде  $M \pm SD$   
ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – число дыхательных движений

**Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups**

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп**

Показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=27)	4-я группа (n=24)
Возраст, лет	64,4±7,8	56,2±7,4	59,2±9,2	60±10,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±0,5	36,4±4,6*	37,3±4,7*	35,8±4,2*
Объем талии, см	96,5±1,2	112,7±0,9*	115,4±1*	111,5±0,6*
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,2	5,5±0,4*	7,8±0,8*	8,3±0,8*
САД, мм.рт.ст.	153,4±3	157±13,2†	159,2±2,2*†	166,5±2,7*
Стаж АГ, лет	13,2±5,9	12±5,3†	14,5±6,7	17,5±10,8
Стаж ожирения, лет	1,8±1,6	11,7±6,2*	13,8±6,1*	13,9±6*
Стаж СД, лет	-	-	10±5	10,3±6
ФВ ЛЖ, %	65,4±6,2	65,3±6	65,2±5,4	66,8±4,7
ОТС	0,50±0,04	0,55±0,06*	0,53±0,05	0,55±0,07*
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,2±31,4	125,9±27,4*	121,5±15,6*	126,1±11,5*
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,4±3,9	39,6±9,18	38,1±5,2*	39,8±6,6*
E', м/с	0,06±0,01	0,06±0,01†	0,06±0,01†	0,05±0,1*
E/e'	11,5±3,9	11,1±2,7†	12,8±5,3	14,2±4,1
SI, м/с	9,3±0,7	9,4±1,1†	10,3±1,9	10,6±1,6*
RI, %	73,2±10,5	68,4±9,2	70,3±7,09	71,05±10,5
CAVI, м/с	9,3±0,6	8,8±0,7	8,6±0,7*	9,2±1,3

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , проведен однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна

\* $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой, † $p < 0,05$  по сравнению с 4-й группой

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана, SI – индекс жесткости, RI – индекс отражения, CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

## Результаты и их обсуждение

Тест шестиминутной ходьбы был выполнен 94 пациентам (табл. 1), двум пациентам из 1-й группы, трем из 2-й, и одному из 4-й групп тест не выполнен в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. С учетом проведенного нагрузочного теста у пациентов 1-й группы был установлен I функциональный класс (ФК) ХСН, при прохождении дистанции в данной группе отсутствовали какие-либо жалобы. В остальных группах был установлен II ФК ХСН, во 2-й группе 17 пациентов жаловались на сердцебиение. В 3-й группе всеми пациентами были отмечены жалобы на появление одышки и сердцебиения. В 4-й группе всех пациентов беспокоила одышка и усталость, 17 пациентов отмечали сердцебиение. Антропометрические данные больных, показатели ремоделирования ЛЖ, ЛП и сосудистой ригидности представлены в табл. 2. У всех пациентов было зарегистрировано ожирение по центральному типу, а в 1-й группе – по абдоминальному. В 3-й и 4-й группах был повышенный уровень глюкозы натощак, что подтверждало диагноз СД 2 типа. На фоне ожирения, в указанных группах имелись признаки метаболического синдрома (3 критерия). Нарушение функции почек выявлено только в 4-й группе (СКФ 53-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

По данным эхокардиографии все пациенты имели нормальную систолическую функцию ЛЖ (ФВ ≥ 60%), и у всех выявлено нарушение диастолической функции по типу замедленной релаксации (n=54) и по псевдонормальному типу (n=46). У всех пациентов с коморбидными заболеваниями отмечалось ремоделирование ЛЖ с ростом ИММ и изменением ЛП, повышение давления наполнения ЛЖ и снижение скорости

движения фиброзного кольца митрального клапана. Следует отметить, что ИММ ЛЖ прогрессивно нарастал от 1-й до 4-й группы (p<0,05; рис. 1). Относительная толщина стенок ЛЖ в каждой группе значительно превышала пороговое значение (0,42), при этом статистически значимые различия были выявлены между 1-й и 2-й, 1-й и 4-й группами (p<0,05). Также отмечалось значимое увеличение индекса объема ЛП (p<0,05, рис. 2), что свидетельствует о нарастающей перегрузке ЛП, и также является предиктором развития нарушений ритма [25]. Полученные в исследовании меньшие значения ОТС ЛЖ (0,50±0,04) и индекса объема ЛП (33,4±3,9) в 1-й группе, вероятнее всего, обусловлены наличием только артериальной гипертензии. При появлении дополнительного фактора риска в виде ожирения происходило значительное увеличение указанных показателей. Длительное течение артериальной гипертензии, ожирения и СД приводят к гемодинамическим нарушениям, способствуют повреждению микроциркуляторного русла почек и развитию ХБП.

Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана прогрессивно снижалась от 1-й до 4-й группы достигая в последней 0,05±0,01 м/с (p<0,05). В проведенном исследовании индекс объема ЛП в 3-й группе достигал 38,1±5,2 мл/м<sup>2</sup>, в 4-й – 39,8±5,2 мл/м<sup>2</sup>, при этом e' снижалась в 3-й группе до 0,06±0,01 м/с, а в 4-й – 0,05±0,01 м/с. Это косвенно подтверждает нарушение диастолической функции ЛЖ и позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных маркеров ДД (последнее требует сопоставления указанных параметров с показателями трансмитрального кровотока). Снижение e' указывает на повышенную жесткость, гипертрофию миокарда и фиб-

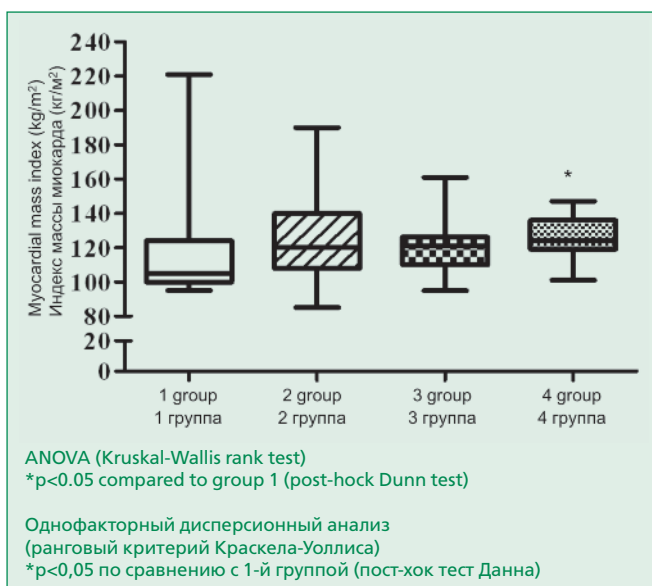


Figure 1. Myocardial mass index in the study groups  
Рисунок 1. Индекс массы миокарда в исследуемых группах

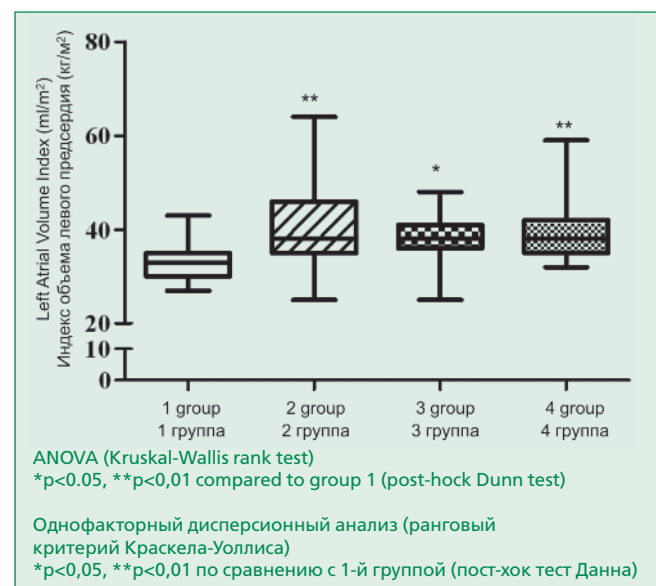


Figure 2. Left Atrial Volume Index in the study groups  
Рисунок 2. Индекс объема левого предсердия в исследуемых группах



Figure 3. Correlation of cardio-ankle vascular index (CAVI) in the studied groups

Рисунок 3. Корреляция сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) в исследуемых группах

роз, и как следствие, нарушение его релаксации. Показатель  $E/e'$ , отражающий повышение давления наполнения в ЛЖ, увеличивался в каждой группе, хотя значимые отличия были только между 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ). При увеличении стажа ГБ и присоединении СД 2 типа и ХБП он достигал максимальных значений ( $14,2 \pm 4,1$ ), что свидетельствует об их весомом вкладе в развитие ХСН с сохраненной ФВ.

При исследовании жесткости крупных артериальных сосудов были найдены значимые отличия индекса жесткости (SI, м/с) между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ), а также параметрами сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, м/с) между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Увеличение SI и CAVI, возможно, происходило за счет наличия ожирения, поскольку жировая ткань секретирует множество биологически активных веществ, которые обладают эндокринными, паракринными и аутокринными свойствами, приводящими к оксидативному стрессу, воспалительным реакциям в сосудистой стенке и нарастанию ее жесткости. При определении тонуса мелких мышечных артерий (RI, %) наблюдалось его увеличение в каждой группе, хотя значимых отличий между группами не было. Как видно из табл. 2, наблюдалось увеличение SI, что указывало на снижение эластичности аорты и ее ветвей. CAVI не превышал критический уровень (12 м/с и более), но был выше возрастной нормы. Вероятнее всего, это связано с проводимым лечением, поскольку известно, что при приеме гипотензивных и гипогликемических препаратов его значения могут быть заниженными [26]. Тем не менее, полученные данные указывают на повышение сосудистой жесткости. Индекс отражения (RI, %) в указанных группах также значительно превышал нормальные значения, что свидетельствовало

о повышенном тонусе и спазме мелких мышечных артерий и артериол. В некоторых исследованиях была показана связь индексов жесткости (SI, м/с) и отражения (RI, %) в зависимости от возраста и величины артериального давления. Возраст является одним из главных факторов, приводящих к снижению эластичности артериальных сосудов, а при наличии дополнительных факторов риска (АГ, ожирение, СД, ХБП) происходит нарушение метаболизма и межклеточных взаимодействий в сосудистой стенке, сосудистая жесткость формируется раньше и развивается с большей скоростью. CAVI является сравнительно новым интегральным показателем жесткости сосудистой стенки, который не зависит от величины артериального давления. Изменения сосудистого русла на всем протяжении – сужение артериол и мелких артерий при постоянном спазме и повышенном тонусе с

уменьшением их просвета и утолщением мышечного слоя артерий, а также снижение эластичности аорты приводят к дальнейшему повышению АД, которое, в свою очередь, усиливает изменения в сердечно-сосудистой системе.

Для оценки вклада факторов риска (возраст, стаж ГБ, артериальная жесткость) в ремоделирование ЛЖ и ЛП, формирование ДД ЛЖ и развитие ХСН с сохраненной ФВ был использован метод корреляционного анализа с расчетом парных коэффициентов. Была выявлена достоверная корреляция CAVI и возраста ( $r = 0,63$ ; рис. 3). Это свидетельствует об увеличении жесткости артериальных сосудов с возрастом, что подтверждается данными других авторов [27]. Также отмечена слабая связь CAVI и стажа ГБ ( $r = 0,28$ ). Показатель  $E/e'$  больше коррелировал со стажем ГБ ( $r = 0,37$ ) и с SI ( $r = 0,36$ ), чем с возрастом ( $r = 0,18$ ). Это подтверждает влияние роста артериальной жесткости на повышение давления наполнения ЛЖ [28]. Обнаруженная отрицательная связь показателя  $e'$  с возрастом ( $r = -0,26$ ), стажем ГБ ( $r = -0,26$ ) и с индексом ригидности (SI;  $r = -0,24$ ), возможно, свидетельствует об одновременном изменении крупных сосудов и миокарда. Корреляция ИММ ЛЖ и SI ( $r = 0,37$ ) доказывает, что артериальная жесткость вносит свой вклад в развитие гипертрофии ЛЖ за счет повышения давления и увеличения постнагрузки на ЛЖ.

## Заключение

При формировании ХСН с сохраненной ФВ появление дополнительных взаимоотношающих факторов (ГБ, ожирение, СД, ХБП, возраст и стаж заболевания) усиливают изменения, связанные с нарастанием ИММ ЛЖ, увеличением ремоделирования ЛЖ,

перегрузкой ЛП. Указанные изменения происходят на фоне прогрессивного увеличения конечно-диастолического давления ЛЖ, снижения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Это свидетельствует о росте жесткости миокарда при ХСН с сохраненной ФВ. Основной вклад в развитие ХСН с сохраненной ФВ вносит ГБ и ожирение. Ремоделирование сосудистой системы (аорты и ее ветви), ЛЖ и

ЛП при ХСН с сохраненной ФВ формируется одновременно.

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

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

## References / Литература

- Lindenfeld J, Albert N. M., et al. Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010; 16:e1-194. doi:10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
- Mareev V.Yu., Danielyan MO, Belenkov Yu.N. On behalf of the EPOCH-O-CHF study group. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the size of the ejection fraction according to the results of the Russian multicenter study EPOCH-A-O-CHF: again about the problem of CHF with preserved systolic function of the left ventricle. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost.* 2006;4:164-71. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006; 4:164-71]. doi:10.18087/rhfj.2015.1.2038.
- Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 2: 1565-74. doi:10.1016/0735-1097(95)00381-9.
- Lopez B., Gonzalez A., Ravassa S., et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015; 65(22):2449-56. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026.
- Barry A., Borlaug, Margaret M., Redfield. Diastolic and Systolic heart failure phenotypes of the heart failure syndrome. *Circulation.* 2011;123(18):2006-14. doi:10.1161/circulationaha.110.954388.
- Kitzman D.W., Nicklas B., Kraus W.E., et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:H1364-70. doi:10.1152/ajpheart.0004.2014.
- Kitzman D.W., Upadhye B., Vasu S. What the dead can teach the living: the systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:522-4. doi:10.1161/circulationaha.114.014420.
- Mohammed S.F., Borlaug B.A., Roger V.L., et al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation.* 2012; 126(6):669-71. doi:10.1161/circheartfailure.112.968594.
- Paulus W, Tschope C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Vasan R.S., Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101:2118-21. doi.org/10.1161/01.Cir.101.17.2118.
- Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D., et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure. *Circulation.* 2001;104:779-82. doi.org/10.1161/hc3201.094226.
- Burkhardt D., Maurer M.S., Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation.* 2003;107:656-8. doi.org/10.1161/01.Cir.0000053947.82595.03.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239. doi:10.1161/Cir.0b013e31829e8776.
- Solomon S., Zile M., Pleske B., et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387-95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- Rigolli M., Whalley G.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2013;(10):369-76. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.001.
- Maurer M.S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):440-9. doi:10.1007/s12170-011-0184-2.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;7(6):450-8. doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-8. doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V.
- Gaasch W.H., Zile M.R. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1733-40. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.022.
- Safar M.E., London G.M. The arterial system in human hypertension. In: Swales J.D., ed. *Textbook of hypertension.* London: Blackwell Scientific;1994. P85-102. doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00081-8.
- Svishchenko E.P., Matova E.A., Mishchenko L.A. Diastolic LV dysfunction in patients with essential hypertension: the possibility of correction with valsartan. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2012; 22 (2): 39-46. (In Russ.) [Свищенко Е.П., Матова Е.А., Мищенко Л.А. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана. *Артериальная Гипертензия.* 2012;22(2):39-46].
- Rivas-Gotz C., Manolios M., Thohan V., Nagueh S.F. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91:780-4. doi:10.1016/s0002-9149(02)03433-1.
- Kosobyan EP, Yarek-Martynova IR, Parfenov AS, Bolotskaya LL, Shestakova MV Evaluation of the state of endothelial function and rigidity of the arterial wall in patients with type 1 diabetes at different stages of diabetic nephropathy. *Saharnyj diabet. Diagnostika, kontrol', lechenie.* 2011; 3: 55-9. (In Russ.) [Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Парфенов А.С., Болотская Л.Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии. *Сахарный диабет. Диагностика, контроль, лечение.* 2011;3:55-9].
- Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A. et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Clin Sci (London).* 2009;116:781-9. doi:10.1042/cs20080372.
- Mikhin V.P., Boldyreva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromnatsky M.I. The condition of stiffness parameters of the vascular wall in patients with arterial hypertension on the background of complex therapy with cytoprotectors and sartans. *Arhiv Vnutrennej Mediciny.* 2015;25(5):40-4. (In Russ.) [Михин В.П., Болдырева Ю.А., Черныatina М.А., Громнацкий М.И. Состояние параметров жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией на фоне комплексной терапии цитопротекторами и сартанами. *Архив Внутренней Медицины.* 2015;25(5):40-4].
- Drapkina O.M., Fadeeva M.V. Vascular age as a risk factor for cardiovascular disease. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2014; 20 (4): 224-31. (In Russ.) [Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная Гипертензия.* 2014;20(4):224-31]. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-4-224-231.
- Kawaguchi M., Hay I., Fetis B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2003;107:714-20. doi:10.1161/01.cir.0000048123.22359.A0.

### About the Authors:

**Maria V. Kurkina** – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

**Alexander G. Avtandilov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

**Igor A. Krutovcev** – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

### Сведения об авторах:

**Куркина Мария Владимировна** – аспирант, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

**Автандилов Александр Георгиевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, РМАНПО  
**Крутовцев Игорь Анатольевич** – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО