

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**На правах рукописи  
УДК: 616.12-008.46.08**

**Яхъев Азимжон Акмалович**

**«ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У  
БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С  
СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА»**

**Специальность: 5А5410105- «КАРДИОЛОГИЯ»**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель:  
д.м.н., профессор Э.Н.Ташкенбаева**

**Самарканд 2023 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список сокращений.....	<b>3</b>
	<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
	<b>Глава 1. Оптимизированный подход в стратификации риска у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор литературы).....</b>	<b>11</b>
1.1.	ХСН как ведущая медико-социальная и экономическая проблема.....	<b>11</b>
1.2.	Современные представления патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса.....	<b>14</b>
1.3.	Функциональное состояние левых отделов сердца у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса.....	<b>19</b>
1.4	Современный подход к лечению хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	<b>23</b>
1.5	Прогностическая значимость бендопноэ у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса .....	<b>28</b>
	<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>33</b>
2.1	Общая клиническая характеристика пациентов и распределение их по группам .....	<b>33</b>
2.2	Методы исследования .....	<b>35</b>
2.3	Статистическая обработка полученных данных .....	<b>43</b>
2.4	Современный подход к лечению хронической сердечной недостаточности с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка .....	<b>44</b>
	<b>Глава 3 результаты собственных исследований</b>	<b>46</b>
3.1	Характеристика пациентов с ХСН в зависимости от различных фракций выброса левого желудочка .....	<b>46</b>
3.2	Оценка толерантности к физической нагрузке и качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка .....	<b>47</b>
3.3	Показатели ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН в зависимости от показателей фракции выброса .....	<b>52</b>
3.4	Определение диастолической функции при сохраненной и промежуточной фракции выброса левого желудочка .....	<b>55</b>
3.5	Эффективность терапии бета-адреноблокаторами при хронической сердечной недостаточностью в зависимости от различных фракций выброса левого желудочка .....	<b>60</b>
	<b>Заключения.....</b>	<b>69</b>
	<b>Выводы.....</b>	<b>81</b>
	<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>82</b>
	<b>Список литературы .....</b>	<b>83</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-MWT- 6MinuteWalkTest

ESC - European Society of Cardiology

MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

NYHA - New-York Heart Association

АГ -артериальная гипертензия

АМР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БАБ - бета-адреноблокаторы

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ВНОК - всероссийское научное общество кардиологов

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДДЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка

ЕОК - Европейское общество кардиологов

ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ - индексированная масса миокарда левого желудочка

КГЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО - конечно диастолический объем

КДР -конечнодиастолический размер

КРЛЖ - концентрическое ремоделирование левого желудочка

КРС -кардиоренальный синдром

КСО -конечносистолический объем

КСР -конечносистолический размер

ЛЖ - левый желудочек

ЛП - левое предсердие

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МОК - минутный объем крови

НГЛЖ - нормальная геометрия левого желудочка

ОТС - относительная толщина стенок

ПЖ - правый желудочек

ПНУФ - предсердный натрийуретический фактор  
ПП - правое предсердие  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКО - Российское кардиологическое общество  
САС - симпатоадреналовая система  
СКФ - скорость клубочковой фильтрации  
СН - сердечная недостаточность  
ССЗ - сердечнососудистые заболевания  
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки  
ТШХ - тест шестиминутной ходьбой  
УО - ударный объем  
ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка  
ФК - функциональный класс  
ХЗП - хроническое заболевание почек  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ШОКС - шкала оценки клинического состояния  
ЭГЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка  
ЭКГ - электрокардиография  
ЭПО -эритропоэтин  
ЭхоКГ- эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования:** в последние годы одной из ведущих причин ухудшения качества жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Несмотря на очевидные успехи в лечении, достигнутые за последние 30 лет внедрения в практику новых препаратов и современных технологий, смертность больных с ХСН по-прежнему остается высокой, а 5-летняя выживаемость составляет около 50% [46, 47]. Как показывают данные Европейского Общества Кардиологов среди населения экономически развитых стран ХСН составляет 1-2%, а среди лиц более 70 лет этот показатель достигает 10% и более [58, 40, 8, 48, 27, 45]. Российские эпидемиологические исследования ЭПОХА-ХСН показала, что 7% населения (7,9 млн человек) страдают от ХСН [26].

ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) представляет собой одну из значимых и нерешенных проблем современной кардиологии. Высокая распространенность ХСНсФВ сохраняется и достигает 50% всех случаев ХСН, ежегодный прирост заболеваемости составляет около 1% [110]. Учитывая высокий уровень заболеваемости среди ассоциированных с ХСНсФВ состояний, в числе которых гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение, прогнозируют, что такая динамика роста ХСНсФВ будет сохраняться, [109]. При этом несмотря на то, что с момента описания данного варианта ХСН прошло уже более 30 лет, патогенетическая терапия ХСНсФВ не разработана, в связи с этим поднимается ряд вопросов относительно существующего понимания патогенеза данного синдрома, а также релевантности используемых диагностических критериев.

Наиболее высокий риск повторной госпитализации и смерти от ХСН наблюдается в группе больных, перенесших декомпенсацию ХСН. В этой группе пациентов смертность в течение года по данным разных авторов колеблется от 17,4 до 23,2%, а с учетом госпитальной летальности достигает 29% [47]. При этом частота повторных госпитализации в течение первых 30

дней после выписки из стационара составляет 20-25% [38]. Клинико-инструментальные показатели, факторы риска (ФР), в том числе высокий функциональный класс (ФК) ХСН, показатели общепринятых лабораторных исследований, сохраненная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обладают недостаточной прогностической способностью [67,12]. В настоящее время стало очевидно, что используемые критерии диагностики обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью.

Полагают, данный феномен связан с тем, что у ряда больных, особенно на ранних этапах развития болезни, появления симптомов и эхокардиографических (Эхо-КГ) признаков диастолической дисфункции (ДД) может иметь место только при нагрузке [120], а значение натрий уретического пептида (НУП) могут оставаться достаточно низкими [121]. Таким образом, используемые диагностические критерии не всегда позволяют идентифицировать данный синдром у пациентов с необъяснимой одышкой даже при условии высокой вероятности ХСНсФВ, что, безусловно, может оказывать существенное влияние на отбор пациентов для клинических исследований и, как следствие на результат. В связи с этим активно ведется поиск различных способов лечения пациентов с ХСН. Индивидуализация лечение требует точной стратификации риска, имеющегося у пациента, с целью своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий.

Одним из многообразных симптомов ХСН является симптомы связанные с различными типами нарушения дыхания: ортопноэ, ночная пароксизмальная одышка, утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки. В 2014 г. впервые был описан новый симптом бендопноэ [82]. Бендопноэ (bend-ст. англ. «изгиб», орное-др. греч. отсутствие дыхания) – появление одышки при наклоне (изгибе) туловища. Стоит отметить, что появление симптомов нарушения дыхания у пациентов с ХСН является следствием изменений, связанных с повреждением разных отделов сердца. Наличие ортопноэ свидетельствует о поражении в большей степени левых отделов сердца [83]. Тогда как бендопноэ свидетельствует о вовлечении в

патологический процесс правого предсердия [19]. Однако кроме патофизиологических изменений у пациентов с ХСН, являются важной и медико-социальной проблемой является качество жизни (КЖ). На сегодняшний день к изучению КЖ пациентов с ХСН уделяется много внимания [7]. Однако выраженность симптомов ХСН возрастает, что приводит к ухудшению КЖ, одним из симптомов которого является бендопноэ.

Интерес изучения проявления симптомов ХСН у больных с сохраненной ФВ в условиях стационара экстренной медицинской помощи является одним из актуальных проблем в настоящее время.

**Степень изученности исследования:** Основой диссертационного исследования является ХСНсФВ у больных с ИБС, что требует определения целесообразности и необходимости изучения повреждений различных органов и систем, а также их значимости для познания исхода в условиях стационара и постстационарного периода. Известно, что для ХСН характерны серьезные изменения ФВ, что является следствием прямого поражения камер сердца и сосудов.

Ряд узбекских, российских и зарубежных исследователей внесли значительный вклад в изучение проблемы ХСН у больных с ИБС. [122]

Современная терапия сердечной недостаточности (СН) в основном ориентируется на объективную оценку ФВЛЖ, которая, является предиктором неблагоприятных исходов даже при отсутствии симптоматической СН. [123] Диагностика СН-сФВ затруднена по причине неспецифической симптоматики, необходимости использовать дорогостоящие биохимические тесты и сомнительных данных диастолической функции при выполнении эхокардиографии в покое. [124]

**Цель исследования:** изучить возможность раннюю диагностику и раннее начало терапии способствующие предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов ХСНсФВ.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить частоту встречаемости ХСН у больных, госпитализированных в Самаркандский филиал РНЦЭМП.
2. Оценить состояние больных, госпитализированных с ХСНсФВ левого желудочка.
3. Сравнение эхокардиографических параметров с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ в динамике у больных ИБС, получавших традиционный метод лечения, включающий в себя препарат бета-адреноблокатора (БАБ) - карведилол.
4. Оптимизировать алгоритм лечения ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений.

**Материал исследования:** в исследование были включены 120 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСНсФВ, госпитализированных в период с 2019-2022 гг. в отделениях кардиореанимации, экстренной терапии №1 и 2 в СФ РНЦЭМП.

**Методы обследования:** В исследование были использованы общие клинические, лабораторные, биохимические, инструментальные и статические методы.

**Научная новизна:** В настоящей работе по нашим данным, тяжесть клинического течения ХСН не зависит от ФВ ЛЖ. Эпидемиология и этиология ХСН-сФВ имеет принципиальные отличия от ХСН-прФВ и ХСН-нФВ: ХСНсФВ чаще встречается среди женщин старше 60 лет с артериальной гипертонией и ожирением. Для пациентов с ХСН-сФВ характерно ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов диастолической дисфункции. Установлены эхокардиографические особенности в зависимости от сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ при ХСН, так доказано, что у больных вовлекает не только к структурная перестройка ЛЖ, которая характеризуется понижением сократительной способности

сердечной мышцы, изменением структурно-геометрических параметров миокарда, образованием диастолической дисфункции ЛЖ, но и ремоделированием сосудов, характеризующееся дисфункцией эндотелия сосудов. Оптимизирован алгоритм лечения ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений.

**Практическая ценность.** Проведенное комплексное клинико-диагностическое исследование больных с ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ позволяет оценить влияние болезни на эхокардиографических параметров. На основании полученных данных оптимизирован алгоритм лечения ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений, включающий в себя препарат бета-адреноблокатора (БАБ) – карведилол.

**Степень достоверности и апробация результатов работы:** для выполнения данной работы в исследование были включены выборка пациентов достаточная по количеству и однородная по клинико-демографическим показателям, а также использованы современные лабораторные, инструментальные и статические методы.

**Личный вклад автора.** Автор лично организовал исследование, набрал пациентов, получил информированное согласие пациентов, проанализировал медицинскую историю болезни, разработал и заполнил регистрационные формы пациентов, записал пациентов в стационар и через 3 месяца после контрольного события, после чего поддерживал связь по телефону. Автор лично вносил результаты в электронную базу данных, частично участвовал в статистическом анализе полученных данных. Проанализированы современные литературные данные по теме исследования, подготовлены научные публикации (статьи и тезисы) по основным результатам проведенного диссертационного исследования.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При ХСН-сФВ достоверно чаще встречаются женщины старше 60 лет с артериальной гипертонией и избыточным весом. Для больных с ХСН-сФВ характерно ремоделирование сердечной мышцы по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов нарушений диастолической функции.

2. Пациенты с пониженной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне ХСН в большинстве случаев страдали от декомпенсации ИБС (у53 и 54% больных соответственно) по отношению к группе больных с сохранной ФВ ИБС.

3. Структурные перестройки ЛЖ при ХСН характеризуются понижением сократительной способности сердечной мышцы, изменением структурно-геометрических параметров миокарда, образованием диастолической дисфункции ЛЖ и дисфункцией эндотелия сосудов.

4. Долгая терапия пациентов ХСН с использованием стандартного метода лечения, включающая группу  $\beta$ -адренереноблакаторов благоприятно способствует улучшению клинического течения сердечной недостаточности, улучшение диастолической функцию миокарда, снижают количество пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

**Опубликованность результатов исследования.** По материалам диссертационного исследования опубликованы 8 печатных работ, в виде 5 статей (2 статья в дальнем зарубежье) и 4 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Магистерская диссертация изложена на 91 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 119 источников, в том числе 47 русскоязычных и 75 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 11 рисунками.

# **Глава I. Стратификация риска развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных с ишемической болезнью сердца (обзор литературы)**

## **1.1 ХСН как ведущая медико-социальная и экономическая проблема**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться заболеванием, которое привлекает повышенное внимание кардиологов и терапевтов из-за высокой распространенности, инвалидности и смертности населения от недостаточности кровообращения. ХСН - клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отек ног и ступней, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры или функции сердца со снижением сердечного выброса или повышением давления наполнения сердца в покое или во время физической нагрузки [106]. Симптомы ХСН могут развиваться не только при нарушении сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) сердца и уменьшении его ударного объема, но и при нормальной сократимости миокарда ЛЖ.

Долгое время ХСН воспринималась врачами как клинический синдром, вызванный нарушением сократительной (систолической) функции ЛЖ, когда он не может обеспечить должного значения минутного объема крови, необходимого для полноценного функционирования органов и систем в покое и во время упражнений. Тем не менее, в последние десятилетия взгляды клиницистов на приоритетные патогенетические механизмы, ответственные за развитие ХСН, существенно изменились. Еще в 80-х годах прошлого века впервые появилось предложение о нарушении наполнения сердца без уменьшения ударного объема крови (снижение ФВЛЖ) [21,35]. Согласно исследованию ЭПОХА-О-ХСН, примерно 56-59% пациентов с сердечной недостаточностью имели нормальную ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ>50%), который сегодня определяется как ХСН с сохраненной фракцией выброса

(ХСНсФВ). По характеру симптомов, признаков и прогнозу не отличается от ХСН со сниженным ФВ.

В последних европейских клинических рекомендациях по структуре ХСН принято выделять 3 варианта ее развития: ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) (ФВ ЛЖ)  $\geq 50\%$ , ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) (40–49%), ХСН с о сниженной ФВЛЖ (ХСНнФВ) ( $<39\%$ ) [23], в то время как американские рекомендации не выделяют группу с промежуточной фракцией выброса [72, 99].

ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) – считается одним из важных проблем здравоохранения по всему миру в связи с растущей заболеваемостью, высокий уровень нетрудоспособности, неблагоприятный прогноз, а также отсутствие наличие эффективных методов лечения [88]. Распространенность ХСНсФВ по сравнению с систолической ХСН прогрессивно растет (примерно на 1% в год) и к 2023 г. может составлять до 8% от всего населения старше 65 лет [86].

Несколько исследований показали, что риск смерти и повторной госпитализации был одинаковым для пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ. Смертность у пациентов с ХСНсФВ увеличивается на 10% через год и примерно на 50% через 5 лет после постановки диагноза. ХСНсФВ достигает 50% от общего числа случаев ХСН [90], при этом каждый второй пациент повторно поступает в больницу в течение следующих шести месяцев после предыдущей госпитализации [80]. В общей популяции людей старше 60 лет около 4,9% страдают с ХСНсФВ. Диагностика ХСНсФВ намного сложнее, чем систолическая сердечная недостаточность, поскольку в этом случае необходимо исключить все возможные несердечные заболевания, которые могли бы объяснить неспецифические симптомы и клинические признаки ХСН пациента [49].

ХСНсФВ развивается при сочетании факторов риска (ФР), специфических этиологических факторов и сопутствующих заболеваний:

возраста, женского пола, ожирения, эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), инфильтративных, метаболических, иммунных и воспалительных влияний и т.д. Ассоциация сердечной недостаточности (HFA), Европейского общества кардиологов (ESC) в 2007 г. опубликовала консенсусное заявление обществ сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой визуализации на тему «Как диагностировать диастолическую сердечную недостаточность». [60]. С тех пор дважды изменена терминология: с ХСН с нормальной ФВ на текущее определение ХСН с сохраненной ФВ [73]. Однако до сих пор термин «диастолическая сердечная недостаточность» не получил полного определения и не получил широкого распространения.

Основное клиническое проявление ХСНсФВ - плохая переносимость физической нагрузки. Любой человек с ХСНсФВ хочет прожить как можно дольше, но он также хочет жить комфортно и без излишних трудностей в повседневной деятельности: ходить в магазин, работать в саду или присматривать за внуками. Большинство пациентов с ХСНсФВ - люди пожилого и старческого возраста [15]. В этом возрасте ХСН обычно намного тяжелее, чем у более молодых пациентов. Ожидаемая продолжительность жизни у пожилых пациентов, даже без учета наличия ХСНсФВ, относительно низкая только из-за возраста. Поэтому многие эксперты считают, что в ХСНсФВ наше основное внимание должно быть направлено на поддержание приемлемого качества жизни (КЖ), что напрямую связано с улучшением переносимости упражнений.

Несмотря на разнообразие причин, механизмы, формирования и прогрессирования ХСНсФВ имеет свои индивидуальные особенности. Лучшие понимания причин и механизмов развития ХСНсФВ является серьезной медицинской и социальной задачей, что и определяет актуальность выбранной темы.

## 1.2. Современное представление патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса

На сегодняшний день проблема ХСН стала глобальной для общественного здравоохранения, учитывая тот факт, что ее распространенность постоянно увеличивается. Число пациентов с ХСН во всем мире составляет около 26 миллионов, из которых 50% составляют пациенты с ХСНсФВ [20].

В течение долгих времен считалось, что основным механизмом развития ХСНсФВ является диастолическая дисфункция (ДД), в основе которой лежит замедление релаксации миокарда ЛЖ в диастоле с повышенной жесткостью миокарда и сосудистой стенки из-за активации процессов фиброза [90, 55, 63]. Были предложены эхокардиографические критерии, в соответствии с которыми, помимо нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ ( $> 50\%$ ), для подтверждения диагноза ХСНсФВ требуются структурные или функциональные признаки или гипертрофии миокарда, которые включают: дилатацию левого желудочка, полость предсердия–ЛП (индекс ЛП  $\geq 34$  м/м<sup>2</sup>), гипертрофия ЛЖ (индекс массы ЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> для мужчин 95 г/м<sup>2</sup> и более для женщин) либо  $E/e \geq 13$  [22].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов опубликованного в 2016 г. для диагностики ХСНсФВ требует симптомы и клинические проявления сердечной недостаточности (СН), ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , повышенный уровень церебрального натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевой фрагмент предшественник (NT-proBNP), а также признаки структурных и/или функциональных сердечных нарушений, которые могут проявляться гипертрофией ЛЖ и/или его диастолическая дисфункция (ДД) [68].

В патогенезе ХСН у мужчин и женщин отмечаются ключевые различия, которые могут влиять не только на клиническое течение заболевания, но и на его краткосрочный и долгосрочный прогноз, поскольку

у женщин чаще наблюдается концентрическое ремоделирование ЛЖ и, как следствие, формирование ХСНсФВ, тогда как для мужчин более характерно формирование ХСНнФВ [18,66].

Известно, что основными ФР ХСНсФВ являются артериальная гипертензия (АГ) и возраст. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к увеличению синтеза ангиотензина II (АТ II), вызывая ряд нежелательных эффектов (пролиферация и гипертрофия клеток миокарда и сосудистой стенки, секреция альдостерона, задержка натрия, повышенный синтез коллагена, снижение образования NO, синтез эндотелина-1 и др.) [39].

С другой стороны, на развитие ХСНсФВ напрямую влияют возраст и опыт гипертонии, которые, как ФР, изменяют метаболизм стромы миокарда и средней стенки сосуда, что приводит к увеличению жесткости с накоплением внеклеточного матрикса, в котором миокардиальные и сосудистые миоциты меняют свой фенотип на коллаген, секретирующие миофибробласты [34].

В то же время некоторые сопутствующие состояния, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), хроническую обструктивную болезнь легких, хроническое заболевание почек и анемию, считаются факторами, которые вместе ускоряют развитие ХСНсФВ, поскольку они усиливают системное сосудистое воспаление. [91]. Последнее рассматривается как один из основных механизмов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции и повреждению эндотелия, учитывая, что в ряде экспериментальных исследований был доказан эффект рарификации (разрежения) микроциркуляторного русла: уменьшение плотности стенки капилляров на фоне повышенной адгезии тромбоцитов, а также окислительного стресса, что было показано в работах S. Mohammed и соавт. [51] и F. Creas соавт. [17].

Помимо возраста и сопутствующих заболеваний важную роль при развитии ХСНсФВ играет дисфункция микрососудов. Важная роль в патофизиологии этого процесса принадлежит эндотелиальной дисфункции

(ЭД), сопровождающейся повышением метаболической активности эндотелия, приводящей к увеличению жесткости сосудов, изменению конъюгации сердечно-сосудистой системы (ССС), заключающейся в повышении эффективной жесткости артерий и сосудов, снижение конечно-систолической эластичности ЛЖ. Нормальная диастолическая функция зависит от расслабления миокарда, податливости ЛЖ, функции левого предсердия (ЛП) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Клинически ХСН при сохраненной ФВ проявляется повышенной утомляемостью, снижением физических нагрузок, одышкой, сердцебиением, отеками нижних конечностей, в более поздних стадиях могут появиться влажные хрипы в легких, присоединяется пароксизмальная ночная одышка. [6]. Некоторые ученые считают, что плохая переносимость упражнений и повышенная утомляемость связаны с дисфункцией эндотелия микрососудов. Kitzman M.D. и соавт. изучили микрососудистую функцию в скелетных мышцах бедра у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, обнаружили значительное снижение плотности капилляров, что впоследствии отразило степень снижения физической активности. [36].

Воспаление эндотелия микрососудов сопровождается окислительным стрессом, который запускает пролиферацию сосудистых миоцитов и активирует фибробласты, снижая при этом биодоступность оксида азота (NO), который снижает образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активность протеинкиназы G (PKG) [61]. Прогрессирование окислительного повреждения изменяет секреторный фенотип миоцитов, превращая их в миофибробласты. Эти изменения медиальной мембраны мелких резистивных сосудов происходят из-за изменений *vasa vasorum*. Дальнейшая дифференцировка миофибробластов обеспечивается сигнальными факторами, в том числе трансформирующим фактором роста  $\beta 1$ . (ТФР- $\beta 1$ ) [41]. Окислительный стресс нарушает эндотелиальный гомеостаз за счет снижения биодоступности оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и повреждению эндотелия. [27].

В основе ХСНнФВ лежит гибель кардиомиоцитов; При СНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются замедление релаксации и снижение податливости левого желудочка, при этом ключевую роль играет микрососудистое воспаление миокарда. Сегодня эту концепцию поддерживает большинство экспертов. [77] и подтверждена целым рядом клинических доказательств [61].

Основными патофизиологическими механизмами повреждения миокарда являются интерстициальный фиброз, воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции микрососудов, увеличение конечной диастолической жесткости миокарда ЛЖ [24, 31,1]. ФВ ЛЖ, которая характеризует выброс желудочков, то есть изменение объема желудочков не следует рассматривать как единственную меру сократимости, поскольку она может оставаться неизменной при значительных изменениях снижений общей систолической функции ЛЖ [33].

Развитию жесткости ЛЖ предшествуют изменение внеклеточного матрикса миокарда и изменение соотношения синтеза коллагена, в результате чего с возрастом коллаген I типа начинает преобладать над коллагеном III типа, а накопление коллагена типа Коллаген I возникает из-за снижения активности матриксных металлопротеиназ и увеличения их тканевых ингибиторов. [42].

Таким образом, изменение функции миоцитов приводит к изменению внеклеточного матрикса (ВКМ) как в интерстиции миокарда, так и в наружной и средней оболочках артериальных сосудов мышечно-эластического и мышечного типа. Эти процессы заключаются в изменении диффузионных способностей глюкозаминогликанов и протеогликанового гидрогеля, уплотняя его, тем самым нарушая его диффузионные способности и питание окружающих кардиомиоцитов и миоцитов сосудистой стенки, что ведет к развитию фиброза миокарда, повышая сосудистую жесткость, приводя к росту скорости пульсовой волны (СПВ) и увеличению пульсового давления (ПД).

Когда процессы ремоделирования запускаются, компоненты ВКМ разрушаются, в которых важную роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП) - ферменты, активность которых начинает увеличиваться во время ремоделирования ткани или воспаления. Так, в исследовании Spinalei соавт. (2013) было установлено, что при перегрузке давлением в ЛЖ уровень ММП-2 повышается, и он выше, чем ММП-9, а в конечных стадиях ХСН, наоборот, выше, чем уровень ММП-2 [9].

В то же время оксидативный стресс повреждает саркоплазматический ретикулум, повышая активность ионов  $Ca^{2+}$ , за счет чего вызывает задержку расслабления желудочков в диастолу. Повышение артериальной жесткости, как свидетельствуют последние опубликованные работы A. Pries, L. Badimon (2015 г.), на прямую связано с изменениями мелких сосудов (микроциркуляторное русло диаметром 100–500 мкм). Данное утверждение является наиболее вероятным, поскольку эта сеть—одна из самых разветвленных по площади терминальных сосудов мышечного типа. Эти изменения на артериолярном уровне, вероятно, приводят, в первую очередь, к ремоделированию указанного фрагмента сосудистого русла с повышением его тонуса, что создает условия для ретроградного повышения давления во всей сосудистой системе. С одной стороны, из-за широкой представленности этого сегмента сосудистой системы в кровоснабжение любого органа, в том числе сердца, это приводит к ухудшению или появлению нарушений микроциркуляции на системном уровне, с другой стороны, способствует повышению внутрижелудочкового давления и ухудшению субэндокардиального и интрамурального кровотока. [75].

Из-за увеличения КДД ЛЖ повышается давление в ЛП, что приводит к расширению его полости (наблюдается примерно у 1/2 всех пациентов с СНсФВ), поэтому развитие фибрилляции предсердий, которая является независимым предиктором смертности и повторной госпитализации у пациентов с СНсФВ, становится частым осложнением СНсФВ. [87].

Из-за перегрузки ЛП давлением и объемом давление в малом круге кровообращения увеличивается, что приводит к формированию легочной гипертензии, которая при прогрессировании сердечной недостаточности приводит к дисфункции правого желудочка, что является неблагоприятным прогностическим критерием СНсФВ [50].

### **1.3. Функциональное состояние левых отделов сердца у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса**

Согласно некоторым исследованиям, было отмечено, что распространенность диастолической дисфункции увеличивается с возрастом, а ХСН с сохраненной ФВ является заболеванием пожилых людей. [77]. Диастолическая дисфункция является следствием повышенной ригидности кардиомиоцитов из-за нарушения фосфорилирования тайтина, отвечающего за эластичность кардиомиоцитов и предотвращение их гипертрофии. [94]. В процессе старения в сердце происходят структурные и функциональные изменения, увеличивается желудочково-артериальная жесткость и сосудистая дисфункция, снижается содержание  $Ca^{2+}$  в цитоплазме кардиомиоцитов, происходит десенсibilизация  $\beta$ -адренорецепторов [104,13].

При добавлении сопутствующих заболеваний и с возрастом степень воспаления сосудистой стенки увеличивается, в результате чего повышается продукция свободных радикалов, снижается доступность оксида азота и содержание циклического гуанозинмонофосфата, обладающий кумулятивным действием и запускающий апоптоз кардиомиоцитов и миоцитов. Под влиянием этих процессов происходит компенсаторное ремоделирование, которое характеризуется изменением состава внеклеточного матрикса миокарда и средней мембраны артерий, также наблюдается нарушение баланса матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), внеклеточная утилизация миокардиального коллагена снижается, миоциты увеличиваются в размерах, фиброз миокарда

и сосудистой системы [32]. Гистологическое исследование структуры миокарда у пациентов с ХСНсФВ показало большую гипертрофию и жесткость кардиомиоцитов, чем у пациентов с ХСНнФВ. [10].

При исследовании периферических сосудов у пациентов с ХСНсФВ выявлено нарушение функции эндотелия на уровне микроциркуляции [11].

В 2015 году S. Mohammedi соавт. в клинике Мэйо проведено исследование аутопсийного материала пациентов с ХСНсФВ, ХСНнФВ и пациентов без ССЗ В то же время выяснилось, что у первых было большее снижение плотности (обрезка, рарификация) микрососудов сердца. T. Luscher (2017) и M. Waddingham (2017) в своих работах показали, что микроциркуляторное русло коронарных артерий играет ключевую роль в распределении кровотока по миокарду, а системное разжижение микроциркуляторного русла влечет за собой формирование и прогрессирование ХСНсФВ. [44, 94].

Важно понимать, что у пациентов с пороками клапанов и заболеваниями перикарда ХСН не является естественным сопутствующим заболеванием или осложнением основного, поэтому симптомы, возникающие при данных структурных поражениях сердца, не всегда следует относить к проявлениям ХСНсФВ. То же самое относится к симптоматическим пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) или хроническим коронарным синдромом, у которых одышка может рассматриваться как эквивалент стенокардии и может быть признаком сердечной недостаточности. Ведущими морфофункциональными нарушениями при ХСНсФВ являются интерстициальный фиброз, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции, которые в конечном итоге образуют ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), его систолической и диастолической дисфункции, которую можно диагностировать с помощью методов визуализации ССС [52,97,96,65].

Ключевую роль в диагностике ХСНсФВ играет эхокардиография (ЭхоКГ). Этот метод дает важную информацию о строении сердце и

параметров внутрисердечной гемодинамики, является экономически доступным, воспроизводимым и в настоящее время рекомендуется для диагностического обследования пациентов с одышкой неясной этиологии. [73]. У пациентов с ХСНсФВ нарушена систолическая функция с сохраненной ФВ. Для анализа фазы диастолы при трансторакальной эхокардиографии (ТТ-эхокардиографии) используются:

- Оценка трансмитрального кровотока методом пульсово-волнового доплера;
- Тканевая доплерография (ТД) митрального кольца;
- Определение кровотока в легочных венах пульсово-волновым доплеровским методом;
- Индекс конечно-систолического объема (ИКСО) левого предсердия (ЛП);
- Систолическая скорость трикуспидальной регургитации (ТР).

Описано дополнительное возможное использование маневра Вальсальвы для динамической оценки скорости потока митральной регургитации и времени изоволюметрической релаксации, однако в практике этот метод не получил широкого распространения из-за низкой воспроизводимости, особенно у пожилых пациентов.

ХСНсФВ характеризуется наличием симптомов ХСН с нормальной или близкой к норме ФВ ЛЖ. ХСНсФВ связана с наличием гипертрофии миокарда (ГЛЖ) ЛЖ, нарушением диастолической функции (расслабления) ЛЖ и увеличение левого предсердия из-за увеличения давления наполнения ЛЖ [72]. При увеличении индекса массы миокарда ЛЖ ( $> 125$  г / м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 110$  г / м<sup>2</sup> у женщин) увеличивается риск развития симптомов ХСНсФВ ЛЖ в течение 5 лет наблюдения на 21% (отношение рисков hazard ratio (HR) 1,210; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,069-1,362;  $p = 0,04$ ), а также наличие начальных нарушений диастолической функции (отношение  $E / e'$  ( $E$  - максимальная скорость раннего диастолического наполнения;  $e'$  - среднее максимальная скорость ткани раннего диастолического смещения))

перегородка и боковые части кольца митрального клапана) по данным эхокардиографии – между 8 и 15) – на 40% (HR 1,398; 95% ДИ1,306–1,541; p = 0,032) [28].

В работах 2016–2018 гг. указано, что ДД является признаком старения и не может быть специфическим критерием ХСНсФВ, в то время как повышение конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ, повышение жесткости миокарда и сосудистой стенки считаются обязательным процессом для развития ХСНсФВ. [56, 64]. W. Paulus и соавт. выдвинул новую парадигму патофизиологии ХСНсФВ, согласно которой сопутствующие заболевания в виде диабета 2 типа, ожирение усиливает системное воспаление, что приводит к дисфункции эндотелия микрососудов, увеличивая проницаемость стенки мелких сосудов, что приводит к интенсивной инфильтрации миокарда моноцитами, активируя синтез коллагена I типа. [64].

В современной классификации ХСН ключевую роль, согласно терминологии, играет ФВ ЛЖ, которая оценивает глобальную функцию, но не указывает объем ЛЖ или ударный объем [54]. Следует отметить, что ФВЛЖ не является синонимом систолической функции ЛЖ. Несмотря на сохранность ФВ ЛЖ, пациенты с ХСНсФВ почти всегда имеют нарушение длинноосевой систолической функции, которую можно измерить с помощью систолической экскурсии митрального кольца или глобальной продольной деформации ЛЖ. [43, 53].

Признаки ДД (нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ, ухудшение податливости его стенок) рекомендуются только для диагностики явной клинически тяжелой диастолической ХСН [93]. Zile и соавт. подтвердили, что у всех пациентов с ХСНсФВ при доплеровском обследовании выявлена ДД, однако они пришли к выводу, что эти параметры не являются чувствительными и специфичными для диагностики ХСНсФВ. Это связано с тем, что при эхокардиографии не всегда удается выявить ключевой пассивный компонент диастолы, он также носит переменный

характер (амплитуды пиков доплеровских волн), связан с возрастными изменениями, гипертонией и т. другие сопутствующие заболевания. [100].

Некоторые источники предполагают, что даже при наличии яркой клинической картины ХСНсФВ у многих пациентов доплеровское исследование не подтвердило наличие ДД 2-го и 3-го типов соответственно, нарушение диастолической функции не всегда может быть представлено или полностью объяснить ХСНсФВ [37, 14]. В связи с этими данными появились новые диагностические критерии ХСНсФВ, которые не указывали на обязательное наличие ДД, гипертрофии ЛЖ и ЛП, повышенного мозгового натрийуретического пептида (BNP). В 2013 г. были предложены критерии по нескольким признакам (наличие типичных симптомов и признаки ХСН; нормальная или почти нормальная ФВ ЛЖ; отсутствие других причин, в том числе порока клапанов сердца, объясняющих симптомы сердечной недостаточности.) [98]. Дальнейшие исследования пациентов с клинической картиной сердечной недостаточности и ФВЛЖ более 50% показали, что многие пациенты имели умеренную ДД в покое. Подобные изменения наблюдались у пожилых пациентов с гипертонической болезнью, но без признаков СН. [79,78].

#### **1.4. Современный подход к лечению хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка**

Современный метод лечения больных с сердечной недостаточностью сохраненной и промежуточной фракцией выброса патологические механизмы развития разнородны и могут выявляться клиническими фенотипами, включающими разнообразные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (такие как, ФП, АГ, ИБС, ЛГ, констриктивные поражения миокарда / перикарда) и несердечно-сосудистые болезни (например, СД, ХБП, анемия, дефицит железа, ХОБЛ и ожирение) [83-85]. Если сравнивать СНнФВ и СНсФВ ЛЖ госпитализация и смертельные случаи при СНсФВ ЛЖ чаще наблюдается несердечная сосудистая причина [86-88]. Одним из основных и обязательных моментов эффективного

предупреждения и лечения СНсФВ является вовремя выявить и корректировать все факторы данного заболевания, которые способствуют развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СНсФВ. Достоверный контроль АД, правильная тактика лечения ИБС, в случае гликемии её коррекция, нормализация массы тела, умеренные аэробные физические нагрузки являются необходимым условием успешного ведения больных СНсФВ.

Современная терапия СН в основном ориентируется на объективную оценку ФВЛЖ, которая, как было показано, является предиктором неблагоприятных исходов даже при отсутствии симптоматической СН [47]. Исторически сложилось так, что пациенты с СН были разделены на 2 группы в зависимости от их ФВ ЛЖ: СНнФВ и СНпФВ ЛЖ. Данное различие было важно при лечении СН из-за различных демографических характеристик, этиологии и сопутствующих заболеваний между двумя группами [48]. Важно еще более, то что многочисленные клинические испытания показали, что эти группы отличаются по своему ответу на лечение; хотя доказано, что ряд медицинских и аппаратных методов лечения снижает заболеваемость и смертность у пациентов с СНнФВ до сих пор не было никаких методов лечения, которые, как было доказано, улучшают эти исходы у пациентов с СНсФВ [49]. Нужно выделить, что ХСН является одним из наиболее распространенных, а также тяжелых заболеваний ССС, которое в свою очередь требует значительных финансовых затрат на необходимое лечение. В основном ведущей причиной ХСН на территории Узбекистана является АГ и ИБС, а одним из важным показателем клинического течения ХСН является качество жизни. Уровень качества жизни измеренный с помощью специфического для данной нозологии Миннесотского опросника позволяет получить дополнительную информацию о течении заболевания, эффективности фармакотерапии и возможном прогнозе. Однако, несмотря на фундаментальный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой.

В мире проводится поиск новейших направлений в области лечения ХСН способствующие улучшить течение заболевания, качество жизни и дальнейший прогноз пациентов. В качестве лечения для пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в нынешнее время отсутствуют категорические доводы для улучшения продолжительности жизни при восприятии какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с ХСН–сФВ или диастолической сердечной недостаточностью (ДСН). Эффективное воздействие некоторых препаратов была определена в отдельных исследованиях и по сегодняшний день продолжает изучаться в лабораториях по всему миру. Например в отдельных случаях  $\beta$ -адреноблокаторы могут быть рекомендованы пациентам СНсФВ с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ (уменьшения жесткости камеры ЛЖ). Исследование SWE ОС показало, что  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокатор- карведилол, помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на доплер ЭхоКГ отмечены показатели релаксации ЛЖ при СН и ФВ  $>40$  %. В Шведском регистре, у которого в течение 7 лет наблюдалось более 19 тысяч больных СНсФВ, 15 тысяч из которых получали разные БАБ, было выявлено, что их воздействие ассоциировалось со снижением риска смерти на 7 % ( $p<0,04$ ) и комбинированного показателя смерть + госпитализация из-за СН на 11 % ( $p<0,001$ ) [89].

Большинство исследований свидетельствуют, что очень важным для больных СНсФВ является адекватное лечение АГ [91,92]. Самой подходящей группой препаратов для этого является диуретики, иАПФ, АРА и АМКР, БАБ . Комбинация иАПФ и АРА в лечении больных СНсФВ не является оптимальной и требует особой осторожности и повышенного контроля за побочными эффектами. Применение олмесартана в дополнение к иАПФ и БАБ при лечении АГ у больных СНсФВ не рекомендуется [90].

Сложные схемы медикаментозного лечения, часто присутствующие при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, могут

усугубить состояние СН и увеличить риск неблагоприятного лекарственного воздействия и вреда [43]. Одним из важных является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих возникновению и развитию диастолических дисфункций, появлению и прогрессированию СНсФВ ЛЖ и СНпФВ ЛЖ. К ним в основном чаще всего относятся АГ и ГЛЖ, ИБС, констриктивные поражения миокарда/перикарда, СД, ожирение и т. д. Вовремя выявлении коморбидной патологии необходимо проводить ее соответствующее лечение для исключения жалоб пациентов, патологических симптомов и с возможным улучшением качества жизни данной категории пациентов. До сих пор не было никаких методов лечения, которые бы убедительно показали улучшение исходов у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ, в отличие от ХСНнФВ [54]. Это подтолкнуло Американское Общество Кардиологов и руководство ЕОК выявление у населения СНсФВ и СНпФВкоморбидной СС и не СС патологии и управление с сопутствующими заболеваниями, а также факторами риска [55, 56].

Центральным звеном ориентированное на медикаментозное лечение у пациентов с СНнФВ является нейрогормональная блокада с блокаторами бета-адренергических рецепторов и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой система [55, 56]. Однако, данная методика лечения не была найдена эффективным для улучшения клинки у пациентов с СНсФВ ЛЖ, а также они не были специально изучены среди пациентов СНпФВ. По крайней мере, некоторые исследования частично или полностью включили диапазон ФВ ЛЖ от 40% до 50% и в дальнейшем могут быть необходимыми для получения представление о потенциальном преимуществе этих методов лечения в данной группе больных. Самым новейшем исследованием *note*, в котором оценивались эффекты нейрогормональной блокады у больных с СН и ФВЛЖ  $\geq 45\%$ , было исследование ЛССНАА (лечение сохраненной сердечной недостаточности антагонистом альдостерона) [57]. В данном исследовании, включала более 3000 больных, к сожалению, не было обнаружено никакого эффекта спиронолактон что касается

комбинированного первичного исхода сердечно-сосудистой смерти, прерывистой остановки сердца или госпитализации СН, то в группе лечения наблюдалось снижение числа госпитализаций СН (ОР: 0,83). Помимо этого, наблюдалось значительное взаимодействие между лечением и ФВЛЖ, причем более сильное преимущество наблюдалось у пациентов с ФВЛЖ от 45% до 50% [58]. В свете этих результатов ЛССНАА АМОК недавно выпустила обновление своих руководящих принципов, добавив рекомендацию класса IIb о том, что в выбранной популяции пациентов с СН с ФВЛЖ  $\geq 45\%$  антагонисты альдостерона могут рассматриваться как уменьшающие госпитализацию [59]. Аналогичное испытание провели SHARM-Conservedtrial с Антагонисты рецепторов альдостерона (АРА) Кандесартан у пациентов с СН с ФВЛЖ  $>40\%$  [60] и обнаружили снижение риска госпитализации СН в группе лечения (ОР: 0,84). Однако в исследовании I-PRESERVE (Ирбесартан при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), в котором оценивались эффекты ирбесартана у пациентов с СН и ФВЛЖ  $\geq 45\%$ , существенных преимуществ не наблюдалось [61], хотя средний ФВЛЖ был заметно выше в I-PRESERVE (средний ФВЛЖ: 59%) по сравнению с SHARM-Conservedtrial (средний ФВЛЖ: 54%). Кроме того, одним из основных достижений в терапии пациентов с СНпФВ стало совместное применение ингибитор неприлизина сакубитрил с АРА валсартан. Продолжающийся PARAGON-HF (эффективность и безопасность применения LCZ696 Сравнение с валсартаном по заболеваемости и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса) исследование (NCT01920711) будет проведено сравнение лечения сакубитрилом/валсартаном по сравнению с одним только валсартаном у пациентов с СН и ФВЛЖ  $\geq 45\%$ , что может помочь получить некоторое представление о роли неприлизин ингибирование в управлении СНпФВ.

Учитывая большое количество данных исследований, которые были проведены по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента / бра и бета-блокаторов. Несмотря на то, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / БРА-терапии ассоциировалось с более низкой смертностью и повторной госпитализацией через 60-90 дней у пациентов с СНнФВ, а у пациентов с СНпФВили СНсФВ не имели ассоциированного преимущества[62]. Аналогичные результаты были получены и для бета-блокаторов. Последствия этого бета-блокада были обследованы в реестре OPTIMIZE-HF, связанном с данными Medicare, и те, кто имеет ФВЛЖ [62]. Хотя начало терапии бета-блокаторами было связано с улучшением исходов у пациентов с СНнФВ, однако, не было обнаружено существенного влияния на исходы у пациентов с ФВЛЖ  $\geq 40\%$  [63]. Те же результаты наблюдались и при анализе пациентов с ФВЛЖ от 40% до 50%.

В Исследование интенсифицированной по сравнению со стандартной медикаментозной терапией у пожилых пациентов с застойной сердечной недостаточностью, N-терминальный фрагмент был обнаружен, что лечение под руководством proBNP (натрийуретический пептид типа В) улучшает выживаемость без госпитализации СН у пациентов с СНмФВ и СНнФВ, но не у пациентов с СНсФВ[64]. В то время как в исследовании GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment) также использовалась N-терминальный фрагмент proBNP- терапия была проведена у больных с СНнФВ, но это исследование было преждевременно прекращено из-за бесполезности [65].

### **1.5 Прогностическая значимость бендопноэ у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса**

В последние годы единственным новым симптомом ХСН стал симптом бендопноэ. Этот симптом был описан в 2014 году, но только в 2017г. был занесен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ХСН. [69,70]. В отличие от одышки при физической нагрузке или ортопноэ, наличие симптома бендепноэ является очень точным показателем изменения внутрисердечной гемодинамики. Так, в исследовании Ж. Тибодо и соавт. [82] у пациентов с бендопноэ медиана давления в правом

предсердия составляла 11 [101,4] мм.рт.ст., а у пациентов без бендопноэ – 5 мм.рт.ст. [16,5,3]. Давления заклинивание легочных капилляров (ДЗЛК) также было выше у пациентов с бендопноэ (23 и 19 мм.рт. ст., соответственно,  $p=0,0004$ ). При этом СИ в группе пациентов с бендопноэ не возрастал.

По классификации J. Forrester в модификации A. Nohria и соавт. [57] клинические типы пациентов с ХСН можно делить на следующие: тип А – “теплые и сухие” ( $СИ > 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>; ДЗЛК  $< 22$  мм рт. ст.); тип В – “теплые и влажные” ( $СИ > 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>; ДЗЛК  $\geq 22$  мм рт. ст.); тип С – “холодные и влажные” ( $СИ \leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>; ДЗЛК  $\geq 22$  мм рт. ст.); тип L – “холодные и сухие” ( $СИ \leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>; ДЗЛК  $< 22$  мм рт. ст.).

В исследовании J. Thibodeau и соавт. пациенты с симптомом бендепноэ в основном относились к типу С, в то время как пациенты без симптома бендепноэ относились к типам А и L. [84]. Это указывает на то, что появление бендопноэ в большей степени связано с увеличением ДЗЛК. Гемодинамические изменения типа С считаются неблагоприятными и связаны с высоким риском смерти и декомпенсации в ближайшем периоде. В исследовании ОРАКУЛ пациенты с этим типом гемодинамики показали значительное увеличение риска смерти. (ОР 2,9, 95% ДИ 2,4; 3,6) [103]. Аналогичные данные были получены в исследовании ESCAPE, в котором риск смерти и повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у таких пациентов был на 50% выше. D) или медианы, 25 и 75 перцентилей. Для газнер M) и стандартного H [30].

Клиническая диагностика декомпенсации ХСН в пожилом возрасте часто бывает затруднение несвоевременные, что связано с неспецифичностью и «размытостью» клинических проявлений. Самый частый респираторный симптом одышка при ХСН изначально возникает только во время физических упражнений и исчезает после их прекращения. Но даже на начальных стадиях болезни при физических нагрузках выявить одышку непросто, поскольку некоторые пациенты, ведущие малоподвижный

образ жизни, не замечают ее появления. Причина появления этого симптома объясняется застоем крови в венозном русле малого круга кровообращения, приводящим к снижению газообмена в легких и раздражению дыхательного центра.

Ортопноэ - наиболее специфический симптом повышения давления в ЛЖ и предиктор повышения ДЗЛК. У некоторых пациентов одышка может носить приступообразный характер, быстро переходя в приступ удушья, который чаще всего возникает ночью («пароксизмальная ночная одышка»). Причины его возникновения - усиление венозного кровотока к сердцу из-за горизонтального положения, снижение сократительной функции желудочков на фоне снижения активности симпатической нервной системы во время сна и, как результат - избыток сердечного резерва у такого пациента. Также немаловажно ночное угнетение дыхательного центра.

Клиническая особенность одышки при наклоне туловища вперед (бендопноэ: от англ. bend — “наклоняться”, греч. pneō — “дышать”) [85] при декомпенсации ХСН представляет большой интерес, чаще всего в рутинной амбулаторной практике. Как показали инвазивные исследования по гемодинамике, бендопноэ или “одышка при сгибании туловища вперед” — это симптом, при котором [85], происходит увеличение венозного возврата и давления наполнения левых отделов сердца. По мнению авторов, именно это может приводить к развитию одышки. Действительно, повышение давления в легочных капиллярах, на что указывает увеличение ППК, вызывает экстравазацию жидкости в альвеолярно-капиллярное пространство, увеличение расстояния диффузии в аэрогематологическом барьере и ухудшение диффузии, в первую очередь кислорода.

Далее возникает несколько механизмов, которые могут участвовать в развитии одышки или частого поверхностного дыхания: раздражение околокапиллярных рецепторов, снижение жизненной емкости легких, закрытие мелких дыхательных путей и возбуждение хеморецепторов в ответ на гипоксемию. Затруднение при растяжении твердых легких дыхательными

мышцами приводит к их утомляемости и ощущению затрудненного дыхания, то есть одышке. Бендопноэ обычно развивается у пациентов с изначально повышенным давлением наполнения, которые с большей вероятностью достигнут порогового уровня давления, необходимого для развития клинических проявлений. [85].

Сердце этих пациентов следует крутой кривой диастолического давления-объема, и даже небольшое увеличение венозного возврата к сердцу может вызвать значительное увеличение давления наполнения ЛЖ, ЛП и ДЗЛК. Клинические симптомы повышенного давления наполнения обычно могут указывать на повышение давления не только в левом, но и в правом отделе сердца. При катетеризации правых отделов сердца у больных с ХСН [84] определили, что в случае изначально повышенного давления наполнения камер сердца, когда ствол наклонен вперед, давление в правом предсердии увеличивается еще больше за счет увеличения венозного возврата к сердцу и давления наполнения, что приводит к увеличению одышки.



**Рис. 1. Техника выполнения пробы для выявления бендопноэ**

Наличие бендопноэ оценивали с помощью, предложенной ранее пробы после пятиминутного отдыха (рис. 1) [84].

Больной, сидит на кресле, наклоняется вперед, как будто завязывает шнурки или надевает носки. Если одышка появляется в течение 30 секунд после начала теста, то он должен сообщить об этом врачу, который фиксирует время ее появления (в секундах). Пробу прекращают через 30 секунд после наклона. Если при наклоне туловища одышки нет, тест считается отрицательным. (бендопноэ нет).

Несмотря на большое значение СНсФВ, в настоящее время не существует эффективных методов лечения этого заболевания. Все классы лекарств, улучшающие прогноза при СНсФВ (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, ингибиторы неприлизина) оказались неэффективными при СНнФВ, что, по-видимому, объясняется различием механизмов развития этих двух форм сердечной недостаточности.

#### **Выводы по главе**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) признана значимой медицинской и социально-экономической проблемой современной кардиологии в виду непрерывного роста ее распространенности, частых повторных госпитализаций и высокого уровня смертности. Между тем эффективное лечение больных с ХСН с сохраненной, а также промежуточной ФВ ЛЖ не разработано и проводится по принципу коррекции факторов, способствующих ее прогрессированию. Несмотря на повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) ассоциируемого с увеличением риска смерти и повторной госпитализации пациентов с ХСН представляется логичным назначением больным с ХСН препаратов, уряжающих ритм сердца.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая клиническая характеристика пациентов и распределение их по группам

В основу данного диссертационного исследования положены данные обследования 120 больных с ХСН. Все пациенты находились на стационарном лечении в 1-й и 2-й экстренной терапии и кардиореанимации Самаркандского филиала РНЦЭМП. Длительность заболевания составляла от 2 до 10 (в среднем  $7,5 \pm 2,4$ ) лет.

Средний возраст пациентов составил  $56,1 \pm 8,3$  лет.

Этиологическим фактором ХСН у всех больных была ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) данных пациентов 67 имели сохраненную фракцию выброса ( $\geq 50\%$ ), 30 — промежуточную (40-49%) и 23 — низкую ( $< 40\%$ ).

Соответствующие группы были сопоставимы по стадиям и функциональным классам ХСН. У 36 (30%) пациентов развитие ХСН было обусловлено артериальной гипертонией (АГ), у 84 (70%) — артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Диагноз пациентов устанавливали по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Структура базисной терапии была следующей:  $\beta$  адреноблокаторы принимали 88 % больных, иАПФ- 92 %, диуретики – 48 %, спиронолактон – 44 %, дигоксин – 8 %, аспирин – 68 %, нитраты – 32 %.

Критерии, которые позволяли включить больных в исследование:

1) наличие клинических симптомов и признаков СН в покое или при физической нагрузке в течение, по крайней мере, 6 месяцев до включения в исследование,

2) наличие признаков систолической или диастолической дисфункции ЛЖ по данным Эхо-КГ

3) возраст старше 18 лет.

Критерии, которые не позволяли включать пациентов в исследование:

- 1) Острый коронарный синдром или хирургические вмешательства на сердце в течение 6 месяцев до включения в исследование, гемодинамическая нестабильность, гемодинамические значимые пороки сердца на момент включения в исследование,
- 2) Первичная патология почек, почечных сосудов, мочевыводящих путей, печени, дыхательной, костной системы,
- 3) Аутоиммунные заболевания,
- 4) Онкологические заболевания на момент включения,
- 5) Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 месяцев до включения в исследование,
- 6)сахарный диабет,
- 7) Воспалительные заболевания в стадии обострения,
- 8) Невозможность больного дать информированное согласие в силу недееспособности невозможности быть компетентным к процедурам исследования,
- 9) Беременность, кормление грудью, в случае детородного периода - неприменение адекватной контрацепции.

Диагноз ХСН устанавливался на основании клинических проявлений: субъективных – одышка при физической нагрузке и/или в покое, сердцебиение и/или перебои в работе сердца; объективных – застойные хрипы в легких, периферические отеки, III тон протодиастолического «галопа» при аускультации сердца. А также данных инструментального обследования: признаки застоя в легких при рентгенологическом исследовании, признаки нарушения систолической функции ЛЖ при эхокардиографии.

Определение функционального класса ХСН проводили по классификации NYHA (New York Heart Association) с объективизацией полученных данных с помощью 6MWT (6 Minute Walk Test) – 6 MWT

## 2.2. Методы исследования

Всем больным без исключения проводили весь комплекс клинических и биохимических обследований, ЭКГ, ЭхоКГ. Оценивали клиническое состояние больных (по ШОКС) и качество жизни (по Миннесотскому опроснику).

Таблица 2.2.1

Протокол исследования включал

Методы исследования	Исходно
Клиническое обследование больных	+
Лабораторное обследование	+
ЭКГ	+
Тест шестиминутной ходьбы	+
Клиническое состояние больного (поШОКС)	+
Исследование качества жизни	+
Проба бендопноэ	+
Эхокардиография и ТМД	+

### 2.2.1. Общеклинические методы исследования больных.

Клиническое состояние каждого пациента оценивалось исходно и в динамике с использованием общепринятых методов: опрос, осмотр, физическое обследование.

Сбор жалоб проводился по стандартной методике, при необходимости пациенту задавались дополнительные вопросы для уточнения характера патологических ощущений. При сборе анамнеза у пациентов особое внимание уделялось приему препаратов на этапе, предшествующем включению в исследование.

При физическом обследовании проводилось измерение массы тела, основных показателей жизненно важных функций (ЧД, ЧСС, АД), пальпация, перкуссия, аускультация.

Клиническая оценка тяжести сердечной недостаточности проводилась согласно критериям ФК по Нью-Йоркской классификации кардиологов (ОТНА) и ОССН ВНОК 2006 [111], 2010 [112], АОК2013[113], ЕОК 2016 [113].

I ФК ХСН - Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

II ФК ХСН - Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением

III ФК ХСН - Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

IV ФК ХСН - Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

### **Оценка качества жизнедеятельности**

Оценивали воздействия, проводимого лечение на дальнейшее течение заболевания и общее состояние больного было изучено качество жизни исследуемых пациентов. Определение качества жизни проводилось с помощью стандартизированной анкеты, имеющей структуру целочисленной мультиномиальной шкалы «Опросник Миннесотского Университета для

больных сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), разработанного Т. Rector и J. Cohn [114].

В отличие от других методик Миннесотский опросник показывает влияние сердечной недостаточности не только на те стороны жизни, которые прежде всего зависят от физических возможностей больного, но и на множество других жизненных показателей [115].

Миннесотский опросник был выбран в связи с его точным прогнозом для больных с сердечной недостаточностью, а также высокой специфичностью и чувствительностью.

При использовании Миннесотского опросника для оценки качества жизни суммируются данные ответов на 21 вопрос (табл. 2.2.2).

**Таблица 2.2.2**

**Миннесотский опросник**

	Нет					Очень выражена
1. Отеки голеней, стоп	0	1	2	3	4	5
2. Необходимость отдыха днем	0	1	2	3	4	5
3. Трудности подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
4. Трудности работать дома	0	1	2	3	4	5
5. Трудности с поездками вне дома	0	1	2	3	4	5
6. Нарушения ночного сна	0	1	2	3	4	5
7. Трудности во взаимоотношениях или делах с друзьями или членами семьи	0	1	2	3	4	5
8. Возникли трудности в зарабатывании на жизнь	0	1	2	3	4	5
9. Стало трудно заниматься любимым делом или спортом	0	1	2	3	4	5

10. Возникли проблемы в сексуальной жизни	0	1	2	3	4	5
11. Ограничения в диете	0	1	2	3	4	5
12. Чувство нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
13. Необходимость лежать в Больнице	0	1	2	3	4	5
14. Чувство слабости, вялость	0	1	2	3	4	5
15. Необходимость оплаты медицинской помощи	0	1	2	3	4	5
16. Проявилось нежелательное действие препарата	0	1	2	3	4	5
17. Чувство обузы для родных	0	1	2	3	4	5
18. Ощущение потери самоконтроля	0	1	2	3	4	5
19. Чувство беспокойства	0	1	2	3	4	5
20. Стало трудно сосредотачиваться и запоминать	0	1	2	3	4	5
21. Появилась депрессия	0	1	2	3	4	5

Данный список из таблицы, отражает главные моменты в сфере качества жизни, содержит вопросы физического состояния, психического и социально-экономического статуса.

Шесть вариантов ответов оценивается в баллах от 0 до 5, причем лучший вариант ответа соответствует 0 баллов, а худший - 5 баллам.

Заключительный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, в связи с этим идеальному качеству жизни опрашиваемого пациента будет соответствовать 0 баллов, однако самому низкому показателю является -105 баллов.

Ответы на вопросы позволили выявить в баллах (от 0 баллов до 5 баллов), насколько имеющиеся симптомы заболевания ограничивают: во-первых, физические (функциональные) возможности больного справляться с простыми повседневными нагрузками (самообслуживание, толерантность к физическим, социальным, эмоциональным нагрузкам, необходимость иметь адекватный сон и отдых, мобильность и независимый образ жизни); во-вторых, социально-экономические аспекты и общественные связи больного (место в семье, материальное обеспечение и расходы на лечение, профессиональные обязанности, связь с друзьями и активный отдых); и самое последние - третье, эмоциональное восприятие жизни (ощущение себя обузой, т.е. лишнем для семьи и друзей, потеря контроля над жизнью и над собой, страх за будущее, снижение памяти, депрессия).

В конечном результате ответов на 21 вопрос Миннесотского опросника может быть набрана сумма баллов от 0 – абсолютно самое лучшее качество жизни, до 105 баллов - катастрофически низкое качество жизни.

Анкета качества жизни заполнялась пациентами исходно и через 6 месяцев наблюдения, а в исследовании применения внутривенного железа также в промежуточной точке через месяц после начала лечения.

При заполнении анкеты пациенты не имели перед глазами результатов предыдущих заполненных ими анкет. Выполнение методики занимает у пациента не более 10 минут. Работа с вопросником проводилась совместно с лечащим врачом.

#### **(6 Minute Walk Test) – 6 MWT**

6MWT - определяет в метрах, расстояние, которое может пройти пациент за 6 минут в обычном ритме, при нужде останавливаться. 6MWT используется для оценивания функционального класса сердечной недостаточности (толерантность к физической нагрузке) и эффективности проводимой терапией.

Перед тем как провести исследования коридор отделения клиники отмечали через каждый метр. Измеряли расстояние, которое пациент

проходил за 6 минут в приемлемо быстром для него темпе. Если пациент останавливался для отдыха, затраченное на это время включалось в общий счёт.

Дистанция, пройденная больным за 6 минут, сопоставляют с функциональным классом ХСН (табл. 2.2.3)

**Таблица 2.2.3**

**Дистанция теста шестиминутной ходьбы [16].**

ФК по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	Более 551
I	426 – 550
II	301 – 425
III	151-300
IV	Менее 150

**Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС).**

Оценивалась выраженность ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева в баллах. В связи с этим во время осмотра пациентов были заданы следующие вопросы и проводились исследования соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечалось число баллов, соответствующее ответу, которые в итоге суммировались. Всего максимально больной может набрать 20 баллов (терминальная ХСН), 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН.

**Таблица 2.2.4**

**Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС)**

**(Модификация Мареева В. Ю., 2000)**

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть

4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
10. Уровень САД: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100 мм. Hg

По ШОКС баллы соответствуют: I ФК  $\leq 3$  баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК  $> 9$  баллов.

**Тест определения симптома бендопноэ.** Техника проведения. Наличие бендопноэ оценивали с помощью, предложенной ранее пробы после пятиминутного отдыха. Пациент, сидя на стуле, нагибается вперед как при завязывании шнурков или одевании носков. Если в течение 30 с после начала пробы появляется одышка, то он должен сообщить об этом врачу, который фиксирует время ее возникновения (в секундах). Через 30 с после наклона пробу прекращают. При отсутствии одышки во время наклона туловища пробу считают отрицательной (бендопноэ нет).

**Эхокардиографическое исследование.** При проведении эхокардиографического обследования оценивались следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракция выброса (ФВ, %) левого желудочка, размер правого желудочка (ПЖ, мм), продольный размер правого (ПП, мм) и левого предсердия (ЛП, мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечно систолический (КСР, мм) и конечно-диастолический (КДР, мм) размер ЛЖ, объемные показатели ЛЖ — конечно-диастолический (КДО, мл) и

конечносистолический (КСО, мл). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку. ЭхоКГ и Тканевая миокардиальная доплерография ТМД была выполнена трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М - и В - режимах на аппарате «SIEMENS» ACUSONX700 в соответствии с общепринятыми рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ААЭ). Фракцию выброса высчитывали по модифицированной формуле Simpson, ударный объем (УО) - как разность КДО и КСО. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. V.:

$$ММЛЖ = 0,8[1,04 (КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР^3] + 0,6, г.$$

Измерение индекс массы сердца ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали, как отношение ММЛЖ к площади тела:

$$ИММЛЖ = ММЛЖ / S \text{ тела}, г/м^2.$$

Площадь тела вычисляли по формуле:

$$S \text{ тела} = M^{0,425} * P^{0,725} * 0,007184 (см^2)$$

За критерий гипертрофии ЛЖ принят ИММЛЖ  $\geq 134$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> - у женщин [71]. Оценивание ремоделирование миокарда ЛЖ было путем подсчета относительной толщины его стенок (ОТС):

$$ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР$$

Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем полученные результаты усреднялись.

Изучение диастолической функции ЛЖ с помощью доплер-ЭхоКГ, проведенной на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений не более 90 уд/мин. Оценивались показатели, характеризующие наполнение ЛЖ как в период активной релаксации, так и во время пассивного наполнения. В апикальной 4-камерной позиции в импульсно-волновом режиме исследовался диастолический поток через митральный клапан (МК) и

трикуспидальный клапан (ТК). Считались максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е, см/с) и предсердной систолы (А, см/с), их соотношение; время ускорения и замедления раннего диастолического наполнения (АТе, DТе, мс); общее время диастолического потока (ЕТ, мс). В 5-камерной апикальной позиции рассчитывалось время изоволюметрического сокращения (IVCT, мс) и расслабления (IVRT, мс) ЛЖ. Вычислялись показатели индекса Теi:

$$Tei = (IVRT + IVCT) / ET.$$

В апикальной 4-камерной позиции сердца в режиме ИТД на уровне латеральной части фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (ФК МК, ФК ТК) рассчитывались максимальные скорости раннего и позднего диастолического движения ФК (Е', А', см/с), их соотношение. По отношению скорости пика Е трансмитрального потока к скорости пика Е' смещения митрального ФК определяли величину КДД в полости ЛЖ. Верификация диастолической дисфункции ЛЖ проводилась при наличии изменения показателей активного расслабления, Е'/А', Е/А. Систолическая функция (СФ) ЛЖ оценивалась также по фракции укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (Fs, %), величине фракции выброса (ФВ, %) и ударного объема (УО, мл).

### **2.3. Статистическая обработка полученных данных**

При обследовании данные статистически обрабатывались на персональном компьютере с процессором Intel(R) Core(TM)2 QuadCPU с ОС Windows 7, с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (М), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию

Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . При несоответствии закону нормальности распределения дополнительно приведены Me (медиана или срединное значение) с 25-м и 75-м перцентилями.

#### **2.4. Современный подход к лечению хронической сердечной недостаточности с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка**

По данным литературы, доказано, что оптимальная патогенетическая лечение ХСН с использованием  $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и блокаторов минералокортикоидных рецепторов даёт возможность понижению изменения ЛЖ и а также улучшает качество жизни пациента [112, 113, 114, 115]. Учитывая ситуацию сегодняшнего дня, существует мало данных, относящихся потенциальной взаимосвязи между эффективностью терапии ХСН, понижением изменений миокарда и антиаритмической эффективностью пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Отмечено, что из большинства публикаций по лечению ХСН всего в немногих работах представлены данные по варибельности доз  $\beta$ -адреноблокаторов с деформацией показателей ремоделирования ЛЖ [116].

Задачами данного исследования являлись оценка прогностической значимости и роли в качестве мишени для терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, а именно карведилолом у пациентов ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса. По литературным данным отмечено улучшение прогноза больных получавшие БАБ, так как БАБ уменьшают степень изменений миокарда, таким образом обладают кардиопротективными свойствами, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и уменьшать количество госпитализаций больных [117, 118–122]. Причем Карведилол при длительном употреблении позволяет добиваться нарастание бóльшего роста

ФВ, чем номинальные положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды) [123]. В исследовании CDPERNOCUS с неселективным  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -блокатором карведилолом (более 2200 больных ХСН с исходной ФВ <25 %), позволило понизить риск смерти на 35 % [121]; Также было отмечено по данным Австралийско-Новозеландское исследование по использованию карведилола у 400 больных с ХСН ОО–ООО ФК с ИБС, позволившее понизить риск летальности на 28 % [123]; метаанализ 4 протоколов, проходящие в США с карведилолом (USCP), включивший более 1 тыс. больных ХСН ОО–ОВ ФК и выявлено уменьшение риска летальности на 65 % [120]; проведено исследование CDMET (более 3000 больных ХСН), сравнившее эффективность использования неселективного  $\beta$ - и  $\alpha$ -блокатора карведилола и  $\beta_1$ селективного короткодействующего БАБ метопрололатартрата и показали преимущество карведилола по понижению риска летальности на 17 % [121]; по вышеуказанным данным, в 4 наиболее успешных протоколах исследования (COBOS – ОО, MEROT – HF, CDPERNOCUS и SENODRS) 4 различных (по влиянию на типы рецепторов и возможности вазодилатации) карведилол показал практически одинаковое снижение риска летальности пациентов ХСН.

### Глава 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Характеристика пациентов с ХСН в зависимости от различных фракций выброса левого желудочка

Среди всех обследованных больных с ХСН сохраненную фракцию выброса левого желудочка имели 67 пациента, что составило 55,8%. При исследовании пациентов мы выявили характерные особенности в зависимости от различных фракций выброса левого желудочка, так среди пациентов с ХСНсФВ преобладают женщины в среднем возрасте 52,3 лет с АГ и с ожирением; среди больных с ХСНпФВ и ХСНнФВ ЛЖ встречаются чаще мужчины без избыточной массы тела старше 60 лет (табл. 3.1).

Таблица 3.1

#### Общая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от ФВ

	ХСНсФВ	ХСНпФВ	ХСНнФВ
Возраст (годы), М±SD	52,3±7,4	61,1±11,3	58,6±6,7
Пол, n (%)			
мужчины	25 (37,3)	18 (60)	16 (69,5)
женщины	42 (62,7)	12(40)	7 (30,5)
Этиология ХСН, n (%)			
АГ	22 (32,8)	5 (16,7)	2 (8,7)
АГ + ИБС	45 (67,2)	25 (83,3)	21 (91,3)
ПИКС, n (%)	9 (14,03)	12 (40)	13 (56,5)
Сахарный диабет, n (%)	13 (19,4)	4 (13,3)	2 (8,7)
Ожирение (по ИМТ), n (%):			
• нет	15 (22,2)	16 (53,3)	14 (60,9)
• I степень	26 (38,8)	7 (23,3)	4 (17,4)
• II степень	14 (21)	5 (16,7)	3 (13)
• III степень	12 (18)	2 (6,7)	2 (8,7)

Учитывая данные АГ как единственный этиологический фактор ХСН среди больных с ФВ менее 50% отмечается редко, хотя доля больных с постинфарктным кардиосклерозом в данной группе 84,6%.

АГ (95,5%) и ИБС (69,7%), а также их сочетание (более 50%) являются ведущими причинами ХСН как в России, так и в странах Европы, США [1, 35], что и отмечено в нашем исследовании.

Также было отмечено, что ПИКС в анамнезе перенесли в большинстве случаев больные с ХСНпФВ (40%) и ХСНнФВ, особенно большой процент отмечается при низких показателях ФВ (56,5%). При сохраненной ФВ ПИКС отмечался в 4,5 раз реже, что носило достоверный характер ( $P < 0,05$ ).

Наличие сахарного диабета отмечается практически с одинаковой частотой во всех группах больных и не зависит от показателей ФВ.

Ведущими клиническими проявлениями ХСН во время исследования была одышка при физической нагрузке, пастозность, отеки стоп и голеней, сердцебиение, намного реже — застойные хрипы в легких, гепатомегалия.

Таким образом, частота встречаемости низких показателей ФВ отмечается у 28,8% больных с ХСН. Наиболее часто низкие показатели ФВ отмечались у мужчин в возрасте старше 60 лет с ПИКС в анамнезе и с этиологическим фактором развития ХСН АГ и ИБС.

### **3.2 Оценка толерантности к физической нагрузке и качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка.**

Результаты исходного изучения толерантности к физической нагрузке показали, что у обследованных больных с сохранной ФВ ЛЖ показатели ТШХ составили  $468,8 \pm 13,57$  метров 29,1%. Соответственно, у больных с ХСНпФВ отмечалось понижение толерантности к физической нагрузке на 24,6% по сравнению с показателями ТШХ больных с ХСНсФВ ЛЖ, и составила  $335,8 \pm 25,35$  метров. У пациентов с ХСНнФВ данный показатель

составил -  $241,32 \pm 26,9$  метров, что было на 46,3% ниже по сравнению с показателями ТШХ у больных с ХСНсФВ и СНпФВ ЛЖ (табл. 3.2).

**Таблица 3.2**

**Сравнительные показатели ТШХ у больных с ХСН с различными показателями ФВ ЛЖ, в метрах**

Группы	Показатель ТШХ, метры
ХСНсФВ (n=67) 1	$468,8 \pm 13,57$
ХСНпФВ (n=30) 2	$335,5 \pm 25,35$
ХСНнФВ (n=23) 3	$241,32 \pm 26,9^*$

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных с ХСН с сохраненной ФВ ( $P < 0.05$ )

Состояние больных в клинике оценивалось по ШОКС, модифицированный Мареевым В.Ю. (2000). При этом методе оценивались степень одышки, изменение веса, набухшие шейные вены, хрипы в легких, наличие ритма галопа, отеки на ногах, увеличение печени и уровень САД по двух бальной шкале, с оценкой суммы баллов в динамике лечения.

Оцениваемые показатели ШОКС у исследуемых больных с ХСНсФВ ЛЖ составили  $3,4 \pm 1,06$  баллов.

У пациентов с ХСНпФВ ЛЖ выявлялось ухудшение клиники и симптомов пациентов, следовательно увеличился показатель ШОКС на 56% по сравнению с показателем ШОКС пациентов с сохранной ФВ ЛЖ, и составил  $5,3 \pm 0,57$  баллов.

У пациентов с низкой ФВ ЛЖ в данный показатель составил –  $8,7 \pm 0,85$  баллов, данный показатель был на 146% выше, если сравнивать с показателями ШОКС у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ ( $p > 0,05$ ). (табл.3.3).

**Таблица 3.3**

Сравнение показателей ШОКС у больных ХСН с различными ФВ ЛЖ

Группы	Показатели, балл
ХСНсФВ (n=67)	3,4±1,06
ХСНпФВ (n=30)	5,3±0,57*
ХСНнФВ (n=23)	8,7±0,85*

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных ХСН с сохраненной ФВ (P<0.05)

Артериальная гипертензия была выявлена у 45,01% больных с ХСН. У больных с ХСНнФВ ЛЖ выделялось достоверно высокое АД по сравнению с ХСНпФВ и ХСНсФВ ЛЖ на 9,7% (P<0,05), снижение ЧСС на 10,9% (P<0,05).

**Таблица 3.4**

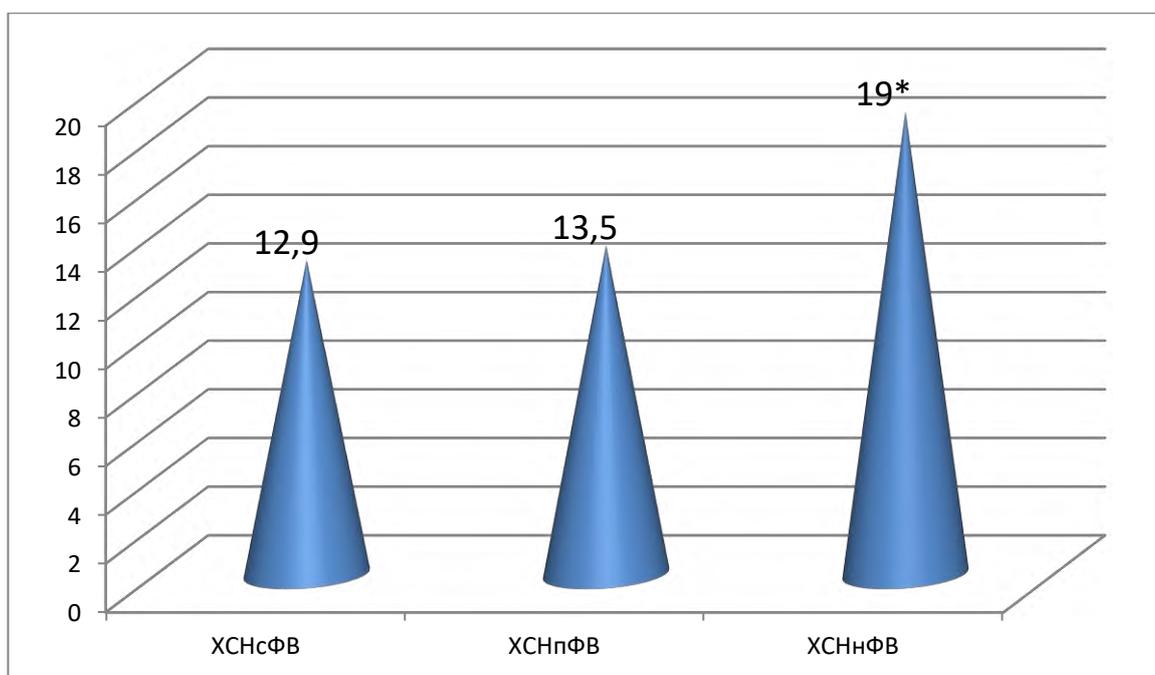
**Показатели гемодинамики АД и ЧСС у больных в зависимости от ФВ ЛЖ**

	ХСНнФВ	ХСНпФВ	ХСНсФВ
АД, ср	107,7±15,09	102,7±14,0	97,0±16,3*
ЧСС	79,5±9,15	81,0±7,5	88,4±12,8*

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных ХСН с сохраненной ФВ (P<0.05)

Показатели выраженности симптомов ХСН у больных с ХСНсФВ составили 12,9±1,78, со ХСНпФВ –13,5±1,71, с ХСНнФВ ЛЖ– 19,0±1,78 баллов.

У пациентов отмечалась достоверная обратная корреляционная связь выраженности симптомов ХСН с результатами 6 МВТ с коэффициентом корреляции  $r=-0,911$ ,  $r=-0,903$  и  $r=-0,912$  соответственно.



Примечание: достоверное отличие к больным с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (\*-P<0,05)

**Рис. 3.1 Выраженность симптомов ХСН (баллы).**

Оценка качества жизни (КЖ) больных по Миннесотскому опроснику показали, что суммарный индекс у больных с ХСНсФВ составил –  $29,1 \pm 2,27$  баллов, у больных с ХСНпФВ –  $37,2 \pm 3,32$  баллов, с ХСНнФВ –  $47,1 \pm 1,36$  баллов (табл. 3.5), при этом он достоверно обратно коррелировал с результатами, полученными при проведении ТШХ ( $r = -0,908$ ,  $r = -0,912$  и  $r = -0,988$  соответственно).

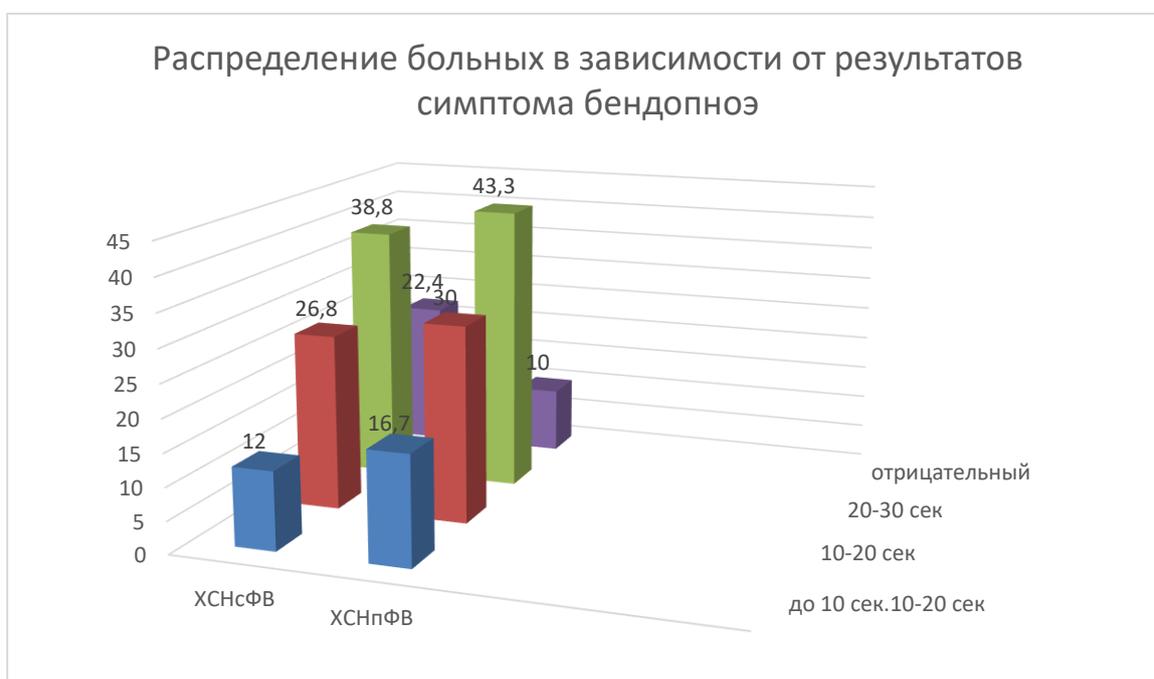
**Таблица 3.5**

Сравнение показателей Миннесотского опросника у больных с различными ФВ ЛЖ

Группы	Результат
ХСНсФВ (n=67)	$29,1 \pm 2,27$
ХСНпФВ (n=30)	$37,2 \pm 3,32^*$
ХСНнФВ (n=23)	$47,1 \pm 1,36^*$

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных с ХСН с сохраненной ФВ (P<0.05)

При оценке клинического состояния по симптомам бендопноэ были выявлены следующие показатели: у больных с ХСНсФВ появление симптомов бендопноэ до 10 секунд было выявлено у 8(12%) больных. У 18 (26,8%) больных симптом бендопноэ был выявлен в течение 20-и секунд, а у 26 (38,8%) больных симптом бендопноэ появился в течение 30 секунд. У 15 (22,4%) больных симптом бендопноэ был отрицательным. у больных с ХСНпФВ появление симптомов бендопноэ до 10 секунд было выявлено у 5 (16,7%) больных. У 9 (30%) больных симптом бендопноэ был выявлен в течение 20-и секунд, а у 13 (43,3%) больных симптом бендопноэ появился в течение 30 секунд. У 3 (10%) больных симптом бендопноэ был отрицательным. (рис.3.2)



**Рис.3.2. Распределение больных в зависимости от результатов симптома бендопноэ**

Таким образом, исходные показатели суммарного индекса КЖ увеличивались при снижении ФВ ЛЖ и имеет корреляционную зависимость.

В результате полученных данных, можно заключить, что прогрессия снижения ФВЛЖ у больных с ХСН ведет к выраженным снижениям показателей шкал 6- MWT, ухудшению клинического состояния больных по

ШОКС и проба бендопноз, что в свою очередь имеет непосредственное влияние на КЖ больных.

### **3.3. Показатели ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН в зависимости от показателей фракции выброса**

Как показало исследование структуры и функции миокарда имеют ряд отличительных особенностей у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ, что, следовательно, во многом выявляет надобность различного подхода к ведению определенных больных (табл. 3.6).

Как было отмечено, дилатация полостей сердца в большинство выявлялось у больных со сниженной ФВ, относительно толщины стенок ЛЖ — у больных с ФВ  $\geq 50\%$ . Однако, пациенты с ХСНпФВ измерением размеров полостей сердца, за исключением наименьшей дилатации ЛЖ, от больных с ХСН-нФВ значимо не отличались.

По определению процентов уплотнение стенок ЛЖ они имели довольно сходные показатели с пациентами со сниженной ФВ менее 40%. Также определялось дифференциация в конечном диастолическом объеме (КДО) и в конечном систолическом размере (КСР), хотя оставались сохранённые показатели между группами даже после индексирования по площади поверхности тела. Соизмерение массы сердца и индекс миокарда увеличивалось при снижении ФВ менее 50%, однако при следующем понижении систолической деятельности определенных изменений между группами больных не выявлено. Обращая внимания на данные результаты расчёта индекса массы сердца ЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ, определялось геометрические типы ЛЖ (модели ремоделирования).

**Таблица 3.6**

#### **Структурно-функциональные параметры сердца в исследуемых группах.**

Параметр	ХСН-сФВ (n=67)	ХСН-пФВ(n=30)	ХСН-нФВ(n=23)
ФВ, %	63,0±6,6*	44,5±3,4*	32,4±4,3

ПЖ, мм	31,7±2,9	30,6±4,5	33,1±4,6
ПП, мм	49,4±4,7	52,3±7,8	53,9±7,6
ЛП, мм	52,6±6,3	54,9±9,7	58,7±11,7
КДР, мм	50,8±4,7	62,1±7,9*	66,9±8,5
КСР, мм	33,1±5,3	47,9±5,4*	55,4±8,3
МЖП, мм	13,4±1,3*	11,7±2,2	11,0±1,9*
ЗС, мм	11,8±1,4*	10,2±1,6	9,4±1,7*
ОТС	0,49±0,06*	0,36±0,06	0,31±0,06*
КДО, мл	130,1±26,9*	197,7±54,2*	232,8±63,4
КСО, мл	46,3±16,9*	114,0±29,4*	152,7±49,9
КДОИ, мл/м2	67,4±11,8*	101,3±22,1	122,8±34,2
КСОИ, мл/м2	23,7±7,6	58,0±11,9	78,3±27,2
УО, мл	84,4±15,0	84,7±41,9	82,1±18,9
ММЛЖ, г	273,7±59,8*	314,2±96,3*	312,0±73,8*
ИММЛЖ, г/м2	141,4±25,8*	163,2±31,2*	162,0±36,0*

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных ХСН с сохраненной ФВ (P<0.05)

Как отмечено по классификации Ganau A, etal. (1992), выделяют 4 модели структурно-функционального ремоделирования изменяющего вида миокарда: концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и нормальная модель ЛЖ [95]. По данным литературы и всеми известными исследованиями, больные с сердечной недостаточностью с похожей частотой возможно могут иметь как концентрическую, так и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

**Таблица 3.7**

**Частота встречаемости структурно-функционального ремоделирования изменяющего вида миокарда у больных с ХСН**

Группа ремоделирования	ХСН-сФВ	ХСН-пФВ	ХСН-нФВ
------------------------	---------	---------	---------

	(n=67)	(n=30)	(n=23)
Концентрическая гипертрофия, n (%)	47 (70,3)	5 (16,6) *	0
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	11 (16,4)	23 (76,7) *	18 (78,2) *
Концентрическое ремоделирование, n (%)	5 (7,4)	2 (6,7)	3 (13)
Нормальная модель, n (%)	4 (5,9)	0	2 (8,7)

Примечание: \* - достоверность данных к показателям больных ХСН с сохраненной ФВ (P<0.05)

Как было выявлено у пациентов с ХСН-сФВ намного чаще отмечалось ремоделирование по типу концентрической гипертрофии, тогда как у подавляющего числа больных большинство с ХСН-пФВ и ХСН-нФВ имели эксцентрическую гипертрофию. Было отмечено, что в большинстве распространения концентрической гипертрофии характерно для пациентов с ХСН-сФВ и является точным доказательством диастолической дисфункции [76], на которую отклоняем большой уклон в исследование для определения развития данного типа ХСН. Касательно перегрузки объёмом, дилатация полостей миокарда больше отмечена с эксцентрическим типом ремоделирования, которое в свою очередь выявлялось большинство у больных с ФВ менее 50%. Было исследовано, что концентрическая гипертрофия ЛЖ является самым основным прогностическим неблагоприятным видом структурно-функциональных изменений сердца, с которым связано большое число сердечно-сосудистых осложнений. Ранее исследовано, что если имеется у больного концентрическая гипертрофии ЛЖ возможность сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет составляет 30%, при эксцентрической гипертрофии — 25%, при концентрическом ремоделировании — 15%. В данном исследовании было определено анализ эхокардиографических параметров, выявляющий диастолическую функцию ЛЖ. Обязательно нужно отметить присутствие диастолической недостаточности у больных с сохранной ФВ ЛЖ, однако и у подавляющего

числа больных с ФВЛЖ >50%.[95]. Вероятно, если ХСНсФВ преобладает нарушение диастолической функции по гипертрофическому типу — 50 (70%) пациентов, реже по псевдонормальному — 20 (20%), то по мере выявления систолической дисфункции проявляется ухудшение диастолической функции с повышением количество пациентов с рестриктивным типом 10 (10%). Рестриктивный тип диастолической дисфункции у больных с ХСН является наихудший дальнейший показатель.

Изучение спектрограммы движения ФК митрального клапана выявило снижение максимальной скорости его систолического смещения с уменьшением средней величины  $S'$  у обследуемых, указывающее на ухудшение сократимости ЛЖ (табл. 3.6).

Отмеченная информация указывает также на увеличение индекса  $Tei$ . Нарушение СФ сопровождалось удлинением времени изоволюметрического сокращения —  $IVCT$  (ЛЖ) свидетельствующее об изменении фазовой структуры систолы.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что для пациентов с ХСНсФВ характерно ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов диастолической дисфункции.

#### **3.4. Определение диастолической функции при сохранной и промежуточной фракции выброса левого желудочка**

При оценивании показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, проводилось в апикальной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определялись интеграл линейной скорости кровотока ( $VTI$ ), его максимальная ( $V_{max}$ ) и средняя ( $VMN$ ) скорости, максимальный ( $G_{max}$ ) и средний ( $GMN$ ) градиенты давления между левыми камерами сердца, период полуспада градиента давления между левыми камерами сердца ( $PHT$ ), время изоволюметрического расслабления миокарда левого желудочка ( $IVRT$ ), а

также продолжительность диастолического трансмитрального потока крови (Te). Также с помощью ЭхоКГ выявляли ДД ЛЖ показателями митрального кровотока, по соотношению пика E к пику A (E/A). Данная оценка показывает выраженные изменения в сердечной мышце обусловленные гипертрофией, в связи с определенными данными показатель не выявляет наиболее ранних изменений в миокарде – периодов более чувствительных к понижению энергообмена, это период изоволюметрического расслабления. Следовательно, целью нашего исследования стало изучить эти показатели и движение ФК (E'/A') с помощью ТМД для каждого пациента с ХСН с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ. Между показателями E'/A' и ATe/IVRT, E'/A' и IVRT/ET выявлялось качественная корреляция ( $r=0,5$ ,  $r=-0,4$ ).

Данные результаты позволили нам включить показатели движения ФК в группу критериев ранней диагностики ДД ЛЖ у больных ХСНсФВ и ХСНпФВЛЖ (табл 3.8).

**Таблица 3.8**

**Показатели диастолической функции ЛЖ у больных ХСНсФВ и ХСНпФВ**

Показатели	ХСНсФВ	ХСНпФВ
E/A	1,5±0,087	1,35±0,067
E'/A'	1,08±0,065*	1,11±0,078*
ATe/IVRT	1,03±0,076	1,06±0,087*
IVRT/ET	0,17±0,07	0,22 ± 0,016*
КДД, мм.рт.ст	6,21±1,13	6,51±1,58*

Примечание: достоверность различий между транс митральным потоком и движением ФК,  $p<0,05$ .

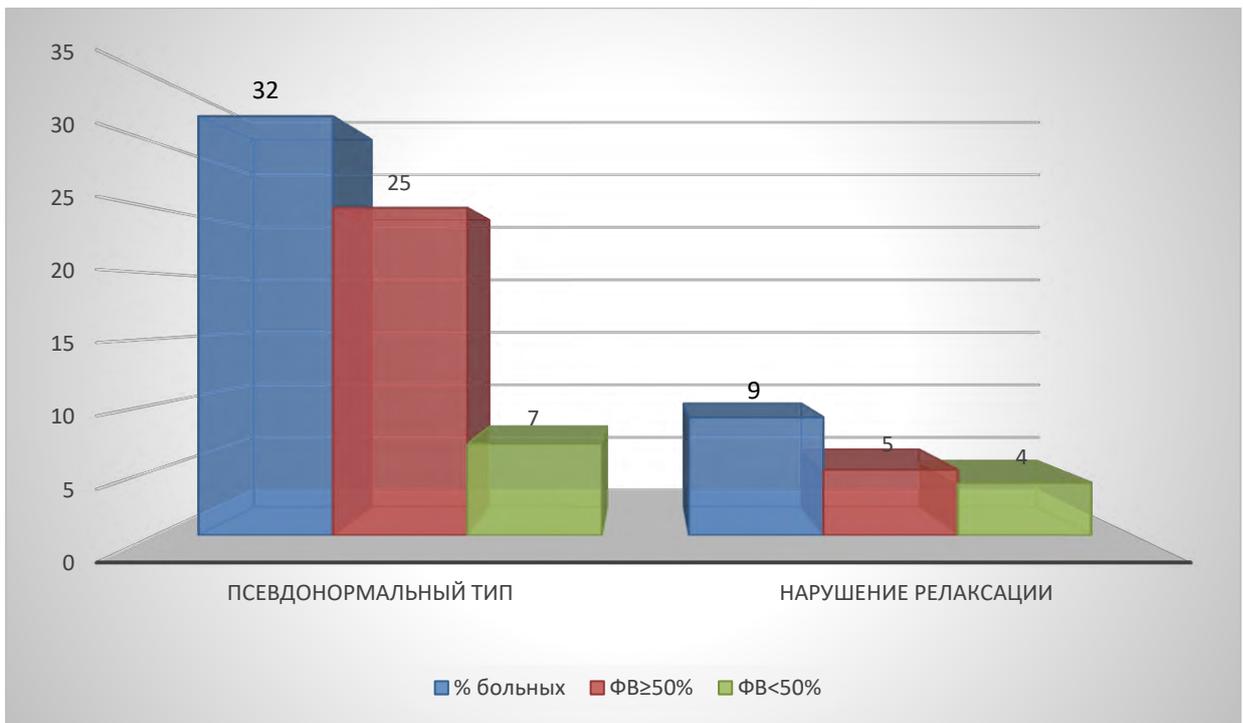
Показатели ДД ЛЖ сохранной и промежуточной ФВ не значительно отличались друг от друга, однако заметное увеличение ДД ЛЖ в промежуточной ФВ ЛЖ.

При анализе исследования традиционного транс митрального потока (E/A), ДД ЛЖ регистрировалась у 79,8%, анализ движения ФК показал ДД ЛЖ у 89,1% обследованных больных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по результатам бWT у достоверно большего числа обследуемых, даже в отсутствии гипертрофии миокарда регистрируется нарушение диастолы. Ранее выявление ДД ЛЖ способствуют показатели активного расслабления, ДД ЛЖ — определяется с использование режима тканевой доплерографии. Употребление обоих режимов увеличивает частоту точного выявления.

У больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ изменялись все показатели диастолического наполнения желудочков, дающие значительное нарушение релаксации и увеличение жесткости миокарда, однако в данной группе больных сохранялись нормальные показатели ФВ в результате адаптационного процесса и Fs с недостоверным повышением КСР, КДР, КДО и КСО по сравнению с нормальными показателями. Отмеченные нарушение диастолического заполнения выявилось с увеличением длительности IVRT (ЛЖ:  $p > 0,05$ ). Также изменялись показатели активного расслабления ЛЖ:  $A_{Te}/IVRT$  снижалось до 1 и менее.

У данных пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в зависимости от выраженности ДДЛЖ были разделены на 2 группы: 1-я группа – 10 больных с нарушением релаксации, 2-я – 3 пациентов с псевдонормальным типом. Самое главное рестриктивный тип наполнения в данной группе не встречался. Проведённый анализ взаимосвязи нарушений сократительной функции ЛЖ и ДДЛЖ показал, что 79% больных с нарушением релаксации ( $n=10$ ) имели промежуточную фракцию выброса ЛЖ (рис. 3.3).



**Рис.3.3. Типы ДДЛЖ больных с промежуточной ФВ ЛЖ и распределение их в зависимости от показателей ФВ (в абсолютных цифрах).**

У всех больных II ФК ХСН в независимости от сохранённой ФВ выявлена диастолическая дисфункция. Отмечалось достоверное удлинение времени ускорения E (DT) при нарушении релаксации (табл.3.9).

**Таблица 3.9**

**Показатели ДДЛЖ у больных ХСНпФВ ЛЖ (n=13)**

Тип ДДЛЖ	DT, мс	E/A	E / e'
Нарушение релаксации	274,3±64*	0,73±0,04	6,56±1,92
Псевдонормальный	177,1±11	1,34±0,42*	10,08±1,83*

Примечание: достоверность различий между типами ДД ЛЖр<0,05.

Выявлено, что по мере прогрессирования СН ухудшались показатели диастолы. Диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу имела

у 11 больных (86%) с промежуточной ФВ, у остальных 2 больных (14%) встречался рестриктивный тип. (рис.3.4)



**Рис.3.4. Типы ДДЛЖ больных ХСНпФВЛЖ(в %).**

Общая характеристика показателей ДДЛЖ у больных ХСН при оценке взаимосвязи нарушений сократительной функции левого желудочка и диастолической, систолической дисфункции левого желудочка 120 больных с ХСН были разделены на 2 группы (табл. 3.10): с сохраненной и промежуточной объединенная с низкой ФВ ЛЖ

**Таблица 3.10**

**Структура типов диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ХСН с различной сократительной способностью ЛЖ, абс. (%)**

Диастолическая дисфункция	ФВ ЛЖ >50%, n=67	ФВ ЛЖ <50%, n=53
Нарушение релаксации	42 (62,7)	22 (41,5)
Псевдонормальный	25 (37,3)	24 (45,3)
Рестриктивный	-	7 (13,2)

Оцениваемая статистика распространенности различных видов диастолической дисфункции левого желудочка показало, что дефекты тяжелых нарушений диастолической функции левого желудочка – псевдонормальный и рестриктивный типы – доказательно намного чаще встречались у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка.

Анализ главных показателей сократительной способности сердечной мышцы и геометрии ЛЖ у обследованных пациентов в зависимости от типа диастолической дисфункции выявлено, что объемные показатели левого желудочка – конечно-диастолический и конечно-систолический объем – в группе с псевдонормальным и рестриктивным типом были достоверно намного выше, чем у больных с нарушенной релаксацией. Показатель ФВ также был достоверно ниже у больных с рестриктивным типом нарушения диастолической функции ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ зависит как от расслабления миокарда, так и от его механических свойств. Расслабление миокарда ЛЖ является активным процессом, зависящим от функционирования саркоплазматического ретикулумиокардиомиоцитов. Как правило, в основе такой ХСН лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, т.е. его неспособность к адекватному наполнению безповышения среднего легочного венозного давления.

### **3.5. Эффективность терапии бета-адреноблокаторами при хронической сердечной недостаточностью в зависимости от различных фракций выброса левого желудочка**

В настоящее время ремоделирование ЛЖ играет главную роль в механизмах прогрессирования СН вплоть до терминальной стадии повреждения сердца и смертельного исхода. Необходимо отметить, что качественное изменение ФВ ЛЖ во время комбинированной терапии ХСН имеет прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятных ССС, а лечение, которая приводит к спаду ремоделирования, может

значительно помочь больным [28]. Как было уже выявлено, что оптимальная патогенетическая коррекция ХСН с использованием БАБ, иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и блокаторов минералокортикоидных рецепторов обеспечивает уменьшение ремоделирования ЛЖ, а также улучшает прогностическое значение качества жизни пациентов [28, 109].

Также, в нынешнее время имеются немного исследовательских работ, касающихся потенциальной взаимосвязи между эффективностью лечением ХСН, понижением ремоделирования сердечной мышцы, у больных с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Необходимо также отметить, что из большинства публикаций по лечению ХСН всего в нескольких исследованиях представлены статистические данные по вариабельности доз БАБ с установленной прямой корреляционной взаимосвязью с изменением показателей ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, задачами нынешнего раздела явилось определить прогностической значимости терапии БАБ у пациентов ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса.

В данном методе мы разделили больных на 3 группы.

В первую группу вошли пациенты с сохранной ФВ ЛЖ (n=50), которым проводили терапию БАБ, во вторую группу вошли больные с промежуточной ФВ ЛЖ (n=10), третью группу (контрольную) в эту группу вошли пациенты, которые не нуждались в данной группе препаратов (n=20).

Двум группам был назначен карведилол в начальной суточной дозе 6,25 мг, разделенной на два приема, проводилось титрование карведилола в течение 6-8 недель. С этой целью 1 раз в 2 недели оценивали общее состояние пациента и возможность повышения суточной дозы до 12,5 мг, 25 мг и 50 мг, разделенной на два приема. Затем после окончания титрования дозы больные посещали отделение на консультацию к лечащему врачу 1 раз в месяц. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев.

Для определения эффективности, безопасности и обоснованности терапии карведилолом, через 3 месяца и по его завершению (через 6 мес.)

проводилось клиническое обследование больных, ЭхоКГ, оценивалась дистанция шестиминутной ходьбы и биохимические анализы. Лечение, принимаемая больными на момент включения в исследование, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Через 6 месяцев лечения, включающего карведилол, отмечалось достоверное понижение систолического АД и составило  $115,7 \pm 2,2$  мм рт.ст., диастолического АД –  $79,1 \pm 1,9$ . ЧСС за период наблюдения уменьшилось с  $87,8 \pm 1,5$  до  $66,3 \pm 0,8$ .

По показателям дистанции 6WT выявлялся доказательный прирост через 3 месяца терапии. Больше увеличение дистанции 6WT наблюдалось к концу исследования у больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ. Эффективность данного препарата выражался тем сильнее, чем тяжелее был исходный статус пациентов с ХСН.

После 3х месячного лечения показатели ШОКС у больных с сохранной и промежуточной ФВ изменились в положительную сторону но наиболее хорошие показатели отмечались у ХСНсФВ. (таб.3.11)

**Таблица 3.11**

**Сравнение показателей ШОКС у больных ХСН с различными ФВ ЛЖ**

Группы	Показатели, балл
ХСНсФВ (n=50)	$3,0 \pm 1,03$
ХСНпФВ (n=10)	$4,1 \pm 0,42^*$
Контрольная группа (n=20)	$8,9 \pm 0,92^*$

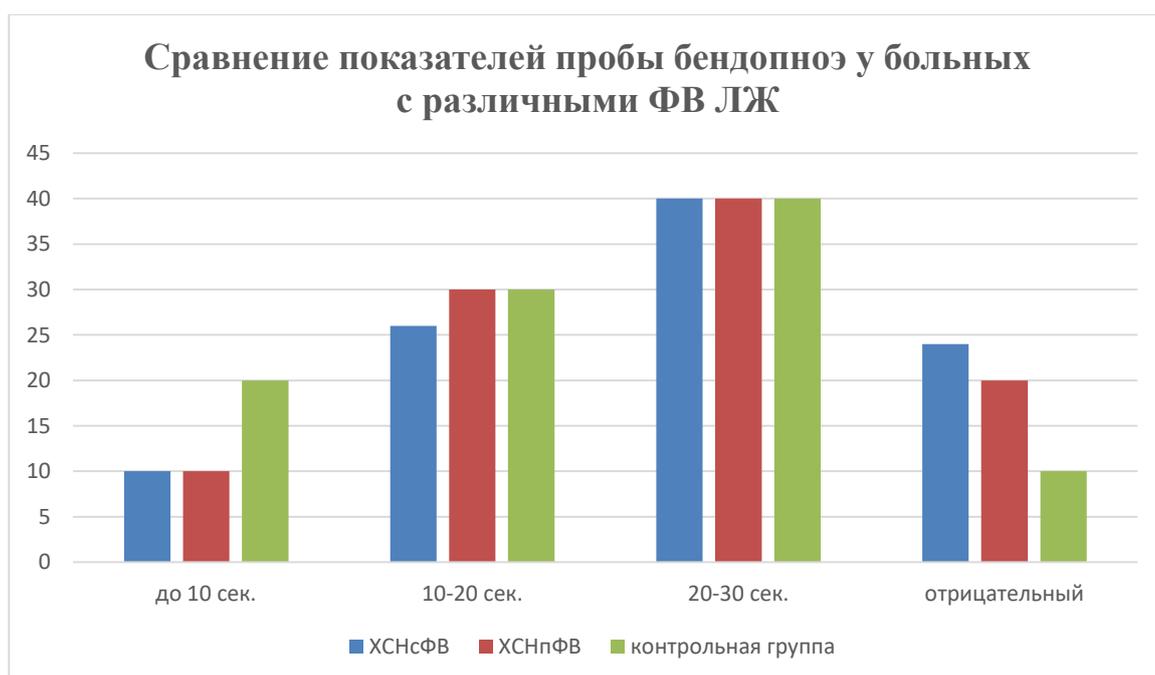
Результаты миннесотского опросника показали, что пациенты которые принимали лечение чувствовали улучшение в качестве жизни (таб. 3.12)

**Таблица 3.12**

**Сравнение показателей Миннесотского опросника у больных с различными ФВ ЛЖ**

Группы	Результат
ХСНсФВ (n=50)	22,1±2,17
ХСНпФВ (n=10)	31,2±1,87*
Контрольная группа(n=20)	48,1±1,42*

Проба бендопноэ после проведенного лечение также изменилось в хорошую сторону больных с промежуточной и сохранеенной ФВ, время возникновения одышки увеличилась от 20и до 30 секунд. (рис.3.4)



### **Рис. 3.4 Сравнение показателей пробы бендопноэ у больных с различными ФВ ЛЖ**

При исследовании показателей эхокардиографии (таб 3.11) через 6 месяцев лечения карведилолом регистрировалось достоверное повышение ФВ левого желудочка на 19,7%, понижение конечного систолического объема (КСО) на 11,8% и конечного диастолического объема левого желудочка (КДО) на 10,1%, снижение конечного диастолического размера (КДР) на 10,7% и конечного систолического размера (КСР) на 7,5%.

Данные результаты свидетельствуют о существенном благоприятном влиянии карведилола на ремоделирование левого желудочка. Во время исследования влияния карведилола на изучаемые ЭхоКГ показатели полученные результаты до терапии и через 6 месяцев терапии значительно не отличались.

**Таблица 3.13**

#### **Структурно-функциональные параметры сердца после терапии карведилолом в исследуемых группах**

Параметр	ХСН-сФВ (n=50)	ХСН-пФВ (n=10)	Контрольная группа (n=20)
ФВ, %	63,0±6,8	52,5±4,1	55,4±5,6
ПЖ, мм	31,7±2,9	30,6±4,5	33,1±4,6
ПП, мм	49,4±4,7	52,3±7,8	53,9±7,6
ЛП, мм	52,6±6,3	54,9±9,7	58,7±11,7
КДР, мм	50,8±4,7	51,1±6,8	59,3±6,5
КСР, мм	31,1±4,2	45,9±5,4	47,4±6,2
МЖП, мм	13,4±1,3	11,7±2,2	11,0±1,9

ЗС, мм	11,8±1,4	10,2±1,6	9,4±1,7
ОТС	0,49±0,06	0,36±0,06	0,31±0,06
КДО, мл	130,1±26,9	185,7±52,2	204,7±62,4
КСО, мл	42,3±16,9	104,1±29,4	122,7±49,9
КДОИ, мл/м2	67,4±11,8	101,3±22,1	122,8±34,2
КСОИ, мл/м2	23,7±7,6	58,0±11,9	78,3±27,2
УО, мл	84,4±15,0	84,7±41,9	82,1±18,9
ММЛЖ, г	273,7±59,8	314,2±96,3	312,0±73,8
ИММЛЖ, г/м2	141,4±25,8	163,2±31,2	162,0±36,0

Примечание: \*достоверное различие от ХСН I  $p < 0,05$ .

Также нами было исследовано оценка переносимости карведилола больным к окончанию лечения: 53,1% больных к окончанию исследования оценивали свое состояние, как удовлетворительное (состояние улучшилось), 39,1% - как хорошее (состояние намного улучшилось) и 7,8% - как отличное (нет прежних признаков ХСН).

За период осмотра в течение 6 месяцев не были выявлены побочные эффекты на фоне использования карведилола, было также отмечена хорошая переносимость препарата.

Можно уверенно сделать вывод о том, что использование карведилола приносит улучшение клинического состояния пациентов с ХСН, к повышению толерантности к физической нагрузке, благоприятно воздействует на ремоделирование левого желудочка, отлично переносится и достаточно улучшает качество жизни у лиц с хронической сердечной недостаточностью.

С целью безопасности применения лечение необходимо начинать с с изначальной суточной дозы 6,25 мг, разделенной на два приема, с дальнейшим медленным (6-8 недель) титрованием дозы. У 10 больных ИБС с ХСН промежуточной ФВ ЛЖ, которым в соответствии с настоящими рекомендациями не требовалась терапия БАБ (стабильная ИБС без ИМ в

анамнезе, целевая ЧСС без терапии БАБ) имела место к не изменению улучшению клинического состояния пациентов с ХСН сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ, однако отмечалось не большое увеличение толерантности к физической нагрузке, хотя особого влияния на ремоделирование левого желудочка не было выявлено.

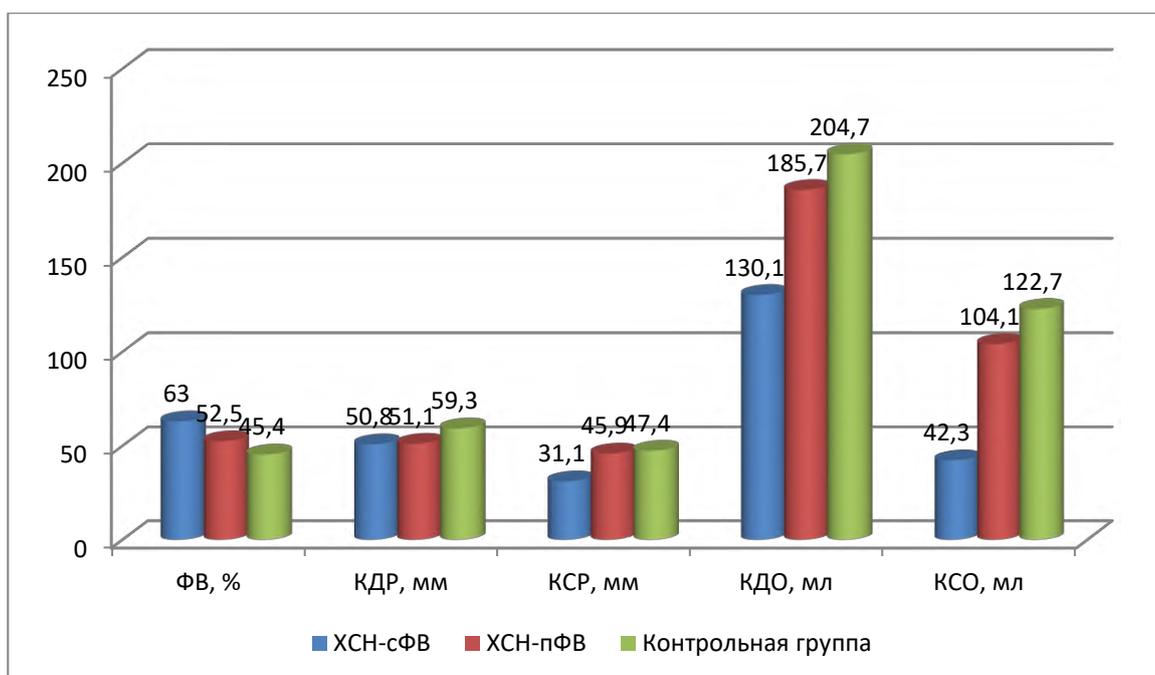
В группе больных, которая принимала карведилол чаще отмечалось улучшение качество жизни, нежели в группе которая не принимавших карведилол.

Таким образом, результаты данного исследования выявили, что длительная профилактическая терапия карведилолом обеспечивает антиишемический и гемодинамической эффекты у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании было также проведена оценка случаев прогрессирования ХСН, проявляющаяся понижением ФВ ЛЖ (>6%), увеличением КДО и КСО, понижениемна 1 и более ФК ХСН по NYHA (по данным бWT), выявление новых признаков/симптомов ХСН, повторные госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

У больных с сохранной ФВ ЛЖ (n=50) получавших БАБ в любых дозах не было выявлено и зарегистрировано случаев прогрессии ХСН, в группе с ХСНпФВ ЛЖ исходно повышенными, (n=10) прогрессирование ХСН зарегистрировано в 2 (20%) случаях, тогда как у пациентов, не получавших БАБ, прогрессирование ХСН диагностировалось в 6 (60%) случаях ( $p<0,05$ ).

У больных с прогрессированием ХСН в динамике отмечена тенденция к понижению ФВ ЛЖ на 4,3% с 53,0 до 51,8%, увеличением КСР на 9,6%, КСО на 12% и КСИ на 12,8% соответственно (рис. 3.5).



**Рис. 3.5. Структурно-функциональные параметры сердца после терапии карведилолом в исследуемых группах**

Следовательно, прогрессия ХСН у пациентов не принимающие карведилол была выше, чем у пациентов принимающие данный препарат.

### **Вывод к главе III**

У больных тяжесть клинического течения ХСН зависит от ФВ левого желудочка. Так как, эпидемиология и этиология ХСН-сФВ имеет принципиальные отличия от ХСН-пФВ и ХСН-нФВ: в основном ХСН-сФВ намного чаще встречается среди женщин старше 60 лет с артериальной гипертонией и избыточным весом. Для больных с ХСН-сФВ характерно ремоделирование сердечной мышцы по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов нарушений диастолической функции. Пациенты с пониженной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне ХСН в большинстве случаев страдали от декомпенсации ИБС (у 53 и 54% больных соответственно) по отношению к группе больных с сохранной ФВ ИБС. Среди основных причин развития ХСН у больных с пониженной и

промежуточной ФВ ЛЖ большую роль играет ишемия коронарных сосудов сердца.

При исследовании показателей эхокардиографии через 6 месяцев лечения карведилолом регистрировалось достоверное повышение ФВ левого желудочка на 19,7%, понижение конечного систолического объема (КСО) на 11,8% и конечного диастолического объема левого желудочка (КДО) на 10,1%, снижение конечного диастолического размера (КДР) на 10,7% и конечного систолического размера (КСР) на 7,5%.

Долгая терапия пациентов ХСН с использованием стандартного метода лечения включающая группу  $\beta$ -адренереноблакаторов благоприятно способствует улучшению клинического течения сердечной недостаточности а именно показателей бWT, ШОКС, КЖ пациентов; оценку изменения миокарда– повышение сократительной способности сердечной мышцы, улучшение диастолической функции миокарда, снижение количества пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одной из актуальной проблемой здравоохранения, что связано с неуклонным увеличением числа пациентов, неблагоприятным прогнозом, неудовлетворительным качеством жизни. Ежедневное увеличение распространенности сердечной недостаточности в общей популяции населения всего мира составляет 1,5–2,0%, а среди лиц старше 65 лет достигает 6–10%, насчитывая 26 миллионов людей [36].

Проблема ХСН - обусловлена неуклонным ростом ее частоты, сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью, большим количеством госпитализаций и связанных с этим больших финансовых затрат, значительной стоимостью лечения декомпенсированных больных. ХСН по своей увеличенной распространённости сопоставима с самыми опасными эпидемиологическими болезнями и ожидается, что в ближайшие 20-30 лет ее распространенность возрастет на 40-60%.

По последним данным Фремингемского исследования частота роста ХСН удваивается в каждое десятилетие и одной из ведущей причин развития ХСН является ИБС, которая составляет более 60% в структуре развития ХСН. По литературным данным средняя 5-летняя смертность больных с ХСН составляет 57%, а при тяжёлых стадиях она ещё выше. В связи с этим важное значение имеет поиск новых инновационных путей предотвращения развития и прогрессирования ХСН, сердечно-сосудистой смерти, а также количество внезапной сердечной смерти, составляющей практически половину всех случаев летальных исходов [37].

При оценки контингента больных, в исследованиях крупного масштаба по выживаемости больных ХСН, на сегодняшний день выявлено, что ишемическая болезнь является ведущей из основных этиологических факторов развития СН [38]. Главной причиной возникновения ИБС можно назвать атеросклероз коронарных сосудов, в связи с этой проблемой активная терапия заболевания является стратегически главным звеном

лечения ишемии, а реваскуляризация коронарного сосуда остается ведущим подходом патогенетическим, обеспечивающим улучшение качества прогноза и сохранение жизни пациентов [39]. Эффективность фармакотерапии у пациентов с СНнФВ ЛЖ изучено достаточно подробно, в то время как пациенты с СНсФВ и СНпФВ ЛЖ, направлена на улучшение диастолических функций и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, до конца не рассмотрена тактика лечения данных групп больных.

Исследование показали толерантности к физической нагрузке у обследованных больных по данным ТШХ прямо коррелировала с прогрессированием ХСН. Показатели дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов ХСН с различными ФВ ЛЖ прямо коррелирует с пиком максимального насыщения кислородом и имеет обратную корреляционную зависимость с функциональным классом по NYHA и клиническим течением заболевания [40].

Оценивание клинического состояния пациентов с ХСН с различными ФВ ЛЖ по шкале оценки клинического состояния (ШОКС): Было выявлено, что у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ данный показатель составил  $3,4 \pm 1,06$  баллов, при промежуточной показатель превышал 1,6 раза на показатели сохранной, что составило  $5,3 \pm 0,57$  баллов при низкой – в 2,4 раза соответственно.

Нам позволило использование данной шкалы изучить детально раннюю симптоматику проявлений ХСН и в динамике оценить эффективность проводимого лечения ХСН, определённые показатели были также отмечены в результатах Российских многоцентровых исследований ЭПОХА-О-ХСН, ФАСОН и др. [41].

Прогрессирование сердечной недостаточности выявлялась достоверным повышением выраженности симптомов по ШОКС, понижением толерантности к физической нагрузке и суммарного индекса качества жизни. В текущее время описание качество жизни как способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать

удовлетворение от жизни. Определение качества жизни можно описать как многофакторным, т.е. включает в себя множество компонентов. Поэтому наряду с другими факторами, такими как экономическими, психосоциальными, технологическими и т.д. были отмечены и медицинские аспекты качества жизни. На сегодняшний день данная проблема для пациентов с ХСН с разными показателями фракцией выброса левого желудочка особенно сохранной и промежуточной, является недостаточно изученной, однако самой глобальной, потому что все определенные нарушения значительно утяжеляют состояние картину главного заболевания, понижают эффективность терапевтическо-реабилитационных мероприятий, отягощают прогноз [42].

Необходимые данные в исследование по качеству жизни обследованных больных ХСН оценивалось по опроснику Миннесотского Университета (США). Вычисление суммарного индекса КЖ по опроснику у пациентов ХСН ухудшался с прогрессированием и характеризовался снижением суммарного индекса КЖ. Было установлено высокая корреляционная зависимость дистанции 6-минутной ходьбы с показателями ШОКС ( $r=-0,78$ ,  $P<0,01$ , соответственно) и с показателем суммарного индекса КЖ ( $r=-0,87$ ,  $P<0,05$ ).

Ведущим фактором прогрессирования и декомпенсации ХСН считается сердечно-сосудистая коморбидность, особенно при сочетании ИБС и АГ, нарушений ритма сердца. Сама же ХСН приводит к декомпенсации у 19% больных, при АГ - у 49%, а при их сочетании уже у 68%. У исследуемых пациентов АГ была отмечена у 21 больных. Средняя ЧСС у обследованных больных составила  $82,5 \pm 5,7$  в мин.

По данным ЭхоЭКГ нарушения ритма сердца определялись у 60 (75%) обследованных больных. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) была выявлена у 32 (40%) больных. В 12 (15%) случаях встречались единичные ЖЭ и всего у 8 (10%) случаях носили политопный характер. У 16 (20%) больных, количество ЖЭ превышало 10 ЖЭ в час, которые были отнесены в группу

больных с потенциально опасными желудочковыми аритмиями (ПОЖА). Из них в 5 (3,2%) случаях зарегистрированы парные ЖЭ (4а градации) и в 5 (3,2%) – групповые ЖЭ (4б градации). Частая наджелудочковая экстрасистолия выявлялась у 6 (3,7%) больных.

Многоцентровые рандомизированные исследования крупного масштаба выявляли, что на начальных этапах выявления ХСН активизируются в первую очередь нейрогуморальная система. Главным является механизм патогенеза ХСН, а также активация САС, которая, в свою очередь, помогает стимулировать РААС, как уже известно нейрогормоны и медиаторы среди которых важный уклон делается системе натрийуретических пептидов, вазопрессину, эндотелину, альдостерону. Данные нейрогуморальные причины вызывают не только вазоконстрикцию периферическую, но и задержку натрия и жидкости, в связи с этим, увеличивается гемодинамическая нагрузка на ЛЖ, но и воздействует не прямое токсическое действие на сердечную мышцу, что в дальнейшем стимулирует фиброз и апоптоз клеток и структур миокарда, всё это приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его функции [43-45]. Результат исследования показал, что у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ более или менее сохранялись показатели нормальной функции и динамики ЛЖ и  $F_s$  с недостоверным повышением объемных и геометрических параметров ЛЖ по сравнению с нормальными результатами, в свою очередь это обусловлено адаптационными процессами.

Прогрессия клиники у пациентов ХСН с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ сопровождалась процессами неадаптивного ремоделирования ЛЖ. Повышение симптоматики и степени ХСН уменьшались ФВ ЛЖ и  $F_s$ . У пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ отмечалось снижение ФВ на 20% ( $P < 0,001$ ), по сравнению с показателями больных с сохранной ФВ ЛЖ, при этом уменьшение  $F_s$  составило 22,6% ( $P < 0,001$ ), соответственно. Оценивание КСО и КСР у больных с ХСН промежуточной и низкой ФВ ЛЖ были

достаточно повышены на 23,9% ( $P<0,001$ ) и 14,1% ( $P<0,01$ ) соответственно по сравнению с данными значениями у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ.

У больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ХСНнФВ ЛЖ) изменения, происходящие в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе после миокардиального повреждения, приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменением геометрии ЛЖ, который становится более сферичным и нарушением контрактильности. С течением времени эти изменения при ХСН прогрессируют [48, 49].

Выявленные показатели сократительной способности миокарда ЛЖ у больных с низкой ФВ ЛЖ показали, что ФВ был снижен на 34,9% ( $P<0,001$ ), что сопровождалось уменьшением  $Fs_{ЛЖ}$  28,9% ( $P<0,001$ ), соответственно по сравнению с показателями у больных с сохранной и промежуточной ФВ. Соответственное увеличение продольных размеров сердца у больных с низкой ФВ ЛЖ составляло в диастолу - 1,26%, в систолу – 5,3% ( $P<0,001$ ), соответственно по показателю сравнения у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ, что сопровождалось повышением индексов ( $P<0,05$ ). Отмеченное повышение внутримиекардиального давления в конечно-систолический период характеризовалось доказательным увеличением МС на 21,4% ( $P<0,01$ ) соответственно, по сравнению с показателями пациентов с ХСНсФВ ЛЖ.

Определенный исход анализов показателей ФВ, бWT и параметров КЖ больных показал достоверную прямую зависимость дистанции бWT от показателей ФВ ( $r=-0,911$ ,  $r=-0,903$  и  $r=-0,912$  соответственно  $P<0,001$ ) у больных с ХСНсФВ, ХСНпФВ и ХСНнФВ, высокую обратную корреляционную связь между ФВ и индексом КЖ по Миннесотскому опроснику ( $r=-0,908$ ,  $r=-0,912$  и  $r=-0,988$ ) соответственно.

Необходимо отметить, что тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с ФВЛЖ. Зависит также и сердечный резерв таких больных, как от сокращения предсердий, в общей синхронности работы ЛЖ и взаимодействия ПЖ и ЛЖ. Связь между выраженностью, особенностями

ремоделирования левого желудочка (РЛЖ) и показателями заболеваемости и смертности [50].

Выявленные типы ремоделирования у исследуемых больных ХСН анализированы, у больных с ХСНсФВ ЛЖ у 4 (7,01%) был выявлен концентрический тип ремоделирования, а у 40(70%) концентрическая гипертрофия ЛЖ, однако данные показатели выявленные у больных ХСНпФВ ЛЖ отличилось, что составило 15,3% концентрической гипертрофии ЛЖ и у 76,9 % эксцентрический тип ремоделирования. У больных с ХСНнФВ ЛЖ преобладал также как и у больных с промежуточной ФВ ЛЖ эксцентрический тип ремоделирования, что составило 80 % больных.

Отмеченный тип концентрический вариант ГЛЖ характеризуется пониженными показателями активной релаксации при увеличении ИММЛЖ и удлинением времени изоволюмического расслабления при утолщении стенок ЛЖ. Эксцентрический вариант ГЛЖ характеризуется дезадаптивным ремоделированием без соответствующего повышения массы сердечной мышцы и утолщения стенок, что компенсируется крутым подъемом давления в полости ЛЖ. Прямая корреляционная связь между показателем жесткости и относительной толщиной стенок характеризует увеличение ригидности миокарда в сочетании с дилатацией и с ферификацией полости ЛЖ. Следовательно, постинфарктное РЛЖ приводит не только к структурным изменениям ЛЖ, сопровождаемое дилатацией полости, истончением полости, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ. Неблагоприятные последствия дезадаптивного постинфарктного ремоделирования ЛЖ хорошо известны. Факт о том, что прогрессирующая дилатация полости ЛЖ после острого ИМ имеет неблагоприятное прогностическое значение, данное подтверждение было выявлено результатами Фремингемского исследования [51]. К тому же, дезадаптивному ремоделированию ЛЖ также способствует увеличение миокардиального стресса вследствие ишемии коронарного русла, который показывает истинную гемодинамическую нагрузку на миокард и нарастает,

несмотря на увеличение массы мышцы ЛЖ, это нам доказывает, то что у определенной категории пациентов сохраняется риск дальнейшего образования процесса дезадаптивногоремоделирования ЛЖ и следовательно, прогрессирование ХСН [52]

В настоящее время в развитие ХСН добавляют главную значимость диастолической дисфункции сердца. Миокард сниженной податливостью, которая последовательно приводит к увеличению КДД (конечного диастолического давления), в свою очередь можно отметить на начальной стадии поражения сердца еще до появления систолической дисфункции. Механические свойства миокарда, которые характеризуются эластичностью, податливостью и жесткостью влияют на процессы наполнения ЛЖ: гипертрофия, фиброз или инфильтрация миокарда увеличивают его жесткость, что приводит к резкому нарастанию давления наполнения ЛЖ. Однако податливость ЛЖ уменьшается при его дилатации. При патологии активной релаксации выявляется одним из самых ранних проявлений дисфункции миокарда при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний.

Главный фактор увеличивающий риск ухудшение функции сердца является фиброз мышцы желудочков. В исследованиях клинко-анатомические сопоставления и экспериментальные данные на гипертензивных крысах показывают, что выраженность фиброза и развития коллагена в миокарде соответствует степени тяжести СН. Фиброз является детерминантной жесткости миокарда и его диастолической дисфункции, благоприятствует также систолической дисфункции и аритмогенности. Фиброз является поначалу адаптивным процессом при некрозе после инфаркта, ишемии и воспалительных процессах в сердечной мышце.

Выделяются три типа наполнения ЛЖ – замедленное расслабление, псевдонормализация и рестрикция это зависит от выраженности диастолического нарушения. Во время выделить и проанализировать нарушение диастолической функции имеет определенно главное значение ,

так как направляет на стадию выраженности расстройства диастолической функции, которое в свою очередь приводит к образованию СН [53].

Было отмечено в исследовании, что распространенности различных типов диастолической дисфункции левого желудочка показал, что тяжелые нарушения диастолической функции левого желудочка – псевдонормальный и рестриктивный тип доказательно встречался намного чаще в группе пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка, чем сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ. Анализ основных показателей сократительной способности миокарда и геометрии ЛЖ у обследованных больных в зависимости от типа диастолической дисфункции выявил, что объемные и геометрические параметры левого желудочка в группе с псевдонормальным и рестриктивным типом были достоверно выше по сравнению с группой больных с нарушенной релаксацией. Выявленные результаты согласуются с данными многоцентровых исследований PEP-CHF, CHARM, Aldo-DHF, в которых отмечено прогностическая значимая роль диастолической дисфункции у больных ХСН.

Следовательно, из выше изложенного можно сделать вывод, прогрессирование заболеваемости ХСН у пациентов сопровождается изменениями функции сердечно-сосудистой системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими. Данное обстоятельство является фактором научного интереса к изучению патогенетических взаимосвязей между структурно-функциональными изменениями сосудов и прогрессированием ХСН, также имеет практическую значимость для выработки новых терапевтических стратегий и оптимизировать тактику лечения. Хотя ремоделирование сосудов является главным механизмом, ответственный за процессы повышения сосудистого резерва, ауторегуляции органного кровообращения и развития атеросклероза. Было изучено, что ремоделирование сосудов возникает как адаптивная реакция на процесс в изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. В дальнейшем

структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций и расстройствами кровообращения органов. Доказано тесная взаимосвязь повышение жесткости и утолщение сосудистой стенки с риском развития кардиальных и церебральных осложнений. На данном периоде времени при ХСН ремоделирование сердца определяется тяжёлом процессом, являющиеся активизацией нейрогуморальных систем, таких как симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, при этом стимулирует тканевые, циркулирующие нейрогормоны и медиаторы. В связи с этим отмечается ремоделирование ЛЖ и периферических сосудов, что выявляется проявление дисфункцией эндотелия.

В исследовании также было отмечено на фоне стандартной терапии ХСН через 6 месяцев наблюдения отмечалось следующая динамика типов ремоделирования ЛЖ: у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖк концу периода наблюдения концентрический тип ремоделирования выявлена у 3 (6%), эксцентрическая гипертрофия у 9 (18%), концентрическая гипертрофия у 3 (6%) больных и у 16 (32%) нормальная конфигурация сердца. У больных ХСНпФВ ЛЖ отмечалось уменьшение количество больных с эксцентрическим, а также концентрическим типом ремоделирования, что составило у каждого показателя по 30% пациентов, за счет появления группы больных с нормальной конфигурацией сердца – 20%. Больные с концентрической гипертрофией составили - 2 (20%). Из контрольной группы пациентов особо изменений не было выявлено, однако отмечалось уменьшение больных с нормальной моделью сердца в связи с увеличением других патологических изменений.

Результаты анализа показателей клинического течения заболевания у больных 1 группы с ХСНсФВ ЛЖ при долгим наблюдением показатели 6WT составили 544,9 метров ( $P < 0,001$ ). У больных с промежуточной ФВ ЛЖ через 6 мес. наблюдения показатели ТШХ достоверно увеличились на 28,7% и 30,8% ( $P < 0,001$ ) соответственно, по сравнению с исходными показателями. Увеличение толерантности к физической нагрузке сопровождалось и

улучшением клинического состояния в данной группе больных по ШОКС: показатель составил  $2,1 \pm 1,03$  балла у больных ХСНсФВ против  $3,1 \pm 0,34$  балла исходного показателя ( $P < 0,001$ ). У больных не принимавших препарат показатель составил 7,1 баллов соответственно.

На сегодняшний день рассматривается, эффективность стандартного патогенетического лечения ХСН с использованием группы препаратов БАБ, ингибиторов АПФ, адреноблокаторов рецепторов к ангиотензину II и адреноблокаторов минералокортикоидных рецепторов дает низкое количества ремоделирования ЛЖ у пациентов, а также, положительно воздействует на дальнейшее качество жизни [59]. Включительно, на данный период времени является небольшое число исследовательских работ, в которых показывается возможной связи между эффективным лечением ХСН, понижением изменений в миокарде и антиаритмической эффективностью у пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Различием, является то, что из большинства материалов по терапии ХСН не достаточно исследований, которые включают в себя данные о вариабельности доз БАБ с изменением данных ремоделирования ЛЖ [60].

Анализ нашего собственного исследования определили, что длительная профилактическая терапия БАБ, а именно карведилолом даёт анти ишемическую и гемодинамическую эффективность у пациентов ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. В связи с этим у 2 групп больных, употреблявших терапевтические дозы БАБ, не было выявлено случаев динамики ХСН. Хотя результат снижения развития ХСН у другой группы пациентов не было выявлено.

Таким образом, работу которое мы проводили полностью согласуются с материалом литературы мирового масштаба. В данный период времени в одном из известных крупных исследовательских работ PROTECT наблюдали 151 пациента с систолической дисфункцией ЛЖ со сниженной ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  с ХСН 2 ФК (NYHA). Однозначно для этой когорты больных медианная доза БАБ, конвертированная в полноценную суточную дозу карведилола,

составляла 50 мг; данная дозировка в данном исследовании относилось к показателем точнее определённой мерой отсечения для идентификации больных с высокой дозировкой лечения  $\beta$ -адреноблокаторами противоположно которому низкодозовое лечение таковыми, конечно же в соответствии с международными рекомендациями АСС/АНА [63].

Поэтому персонифицированный подход к рекомендации БАБ в зависимости от ФВ ЛЖ с ишемической этиологии в течение первого года их использования в оптимальной дозировке даёт определенное понижение содержания в крови маркера апоптоза и ремоделирования миокарда, что приводит к понижению тяжести клиники ХСН, тенденции к улучшению ФВ ЛЖ и развитию обратного изменения сердечной мышцы. Возможно, при условии соблюдения более долгого режима рекомендации оптимальных доз БАБ, будет выявлена правильные воздействия такого индивидуализированного подхода к лечению пациентов ХСН на дальнейший прогноз, рассмотренный по частоте выявления комплексной итоговой точки. Выявленные нами данные обогащают знания, относящийсяданного вопроса, углубляя восприятия механизмов вовлеченности в генез патологического изменения, фиброза и апоптоза миокарда, приводящих к манифестации и прогрессии симптомов ХСН и индуцированию качество жизни угрожающих желудочковых аритмий. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между эффектами  $\beta$ -адреноблокаторов является снижение активности нейрогуморальной регуляции основным воздействием карведилола обуславливает понижение «гемодинамической нагрузки», снижение гиперэкспрессии биомаркеров за счет понижение модуляции отправки сигналов к их обработки. Изменение сердечной мышцы это центральное звено прогрессии данного заболевания. Данный процесс возможно стимулирован вариантными факторами и включает гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, существенно изменяющих структуру и функцию сердечной мышцы [64]. Главным фактором ремоделирования сердечной мышцы относится активация симпатической нервной системы. Увеличение

концентрации норадреналина приводит гибель миокардных клеток и стимулируют экспрессию генов и синтез белка в фибробластах, которые развивает прогрессирования ХСН через изменение, обеспечивая биомеханическое выявление использования стандартную терапию, которые ингибируют эти пути. В связи с этим, преимущества лечения БАБ в терапии больных с ХСН хорошо нами известны [65]. Воздействия непосредственно через  $\beta$ -адренергические рецепторы, БАБ дезактивируют симпатическую нервную систему и предотвращают прогрессирование СН за счет ингибирования развития неблагоприятного изменения. В последние годы многие рандомизированные клинические исследования выявили, что назначение БАБ благоприятно влияет на функцию ЛЖ и уменьшает заболеваемость и смертность у больных с острой и хронической СН [66, 67, 68].

## ВЫВОДЫ

1. Снижение ФВ ЛЖ при ХСН встречается в 28,8% случаев, из них у 16,3% промежуточная ФВ ЛЖ, а у 12,5% сниженная.

2. У больных тяжесть клинического течения ХСН зависит от ФВ левого желудочка. Так как, эпидемиология и этиология ХСН-сФВ имеет принципиальные отличия от ХСН-пФВ и ХСН-нФВ: в основном ХСН-сФВ намного чаще встречается среди женщин старше 60 лет с артериальной гипертонией и избыточным весом. Для больных с ХСН-сФВ характерно ремоделирование сердечной мышцы по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов нарушений диастолической функции. Пациенты с пониженной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне ХСН в большинстве случаев страдали от декомпенсации ИБС (у 53 и 54% больных соответственно) по отношению к группе больных с сохранной ФВ ИБС. Среди основных причин развития ХСН у больных с пониженной и промежуточной ФВ ЛЖ большую роль играет ишемия коронарных сосудов сердца.

3. При исследовании показателей эхокардиографии через 6 месяцев лечения карведилолом регистрировалось достоверное повышение ФВ левого желудочка на 19,7%, понижение конечного систолического объема (КСО) на 11,8% и конечного диастолического объема левого желудочка (КДО) на 10,1%, снижение конечного диастолического размера (КДР) на 10,7% и конечного систолического размера (КСР) на 7,5%.

4. Долгая терапия пациентов ХСН с использованием стандартного метода лечения включающая группу  $\beta$ -адренереноблакаторов благоприятно способствует улучшению клинического течения сердечной недостаточности а именно показателей бWT, ШОКС, КЖ пациентов; оценку изменения миокарда– повышение сократительной способности сердечной мышцы, улучшение диастолической функции миокарда, снижение количества пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

С целью безопасности применения лечение больных с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ необходимо начинать с изначальной суточной дозы 6,25 мг, разделенной на два приема, с дальнейшим медленным (6-8 недель) титрованием дозы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation / C. W. Yancy [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 128, N 16. – P. 240–327.
2. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: are part of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;62:e147-239
3. Arutyunov A G, D (или медианы, 25 и 75 перцентилей. Dragunov ) или медианы, 25 и 75 перцентилей. Для О, Arutyunov G P, et al. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with blood circulation decompensation in the Russian Federation. *Z Hurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* 2017;16(5)270-8. (In Russ.)
4. Arutyunov AG,D (или медианы, 25 и 75 перцентилей.) или медианы, 25 и 75 перцентилей. О, Arutyunov GP, et al. The first open study of acute decompensation syndrome of heart failure and concomitant diseases in the Russian Federation. ORACLE-RF registry. *Kardiologiya* 2017;55(5):12-21 (In Russ.)
5. Baeza-Trinidad R, M) и стандартного osquera-Lozano JD) или медианы, 25 и 75 перцентилей. Для, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):111–5
6. Barry A. Borlaug, Margaret M. Redfield. Diastolic and Systolic heart failure phenotypes of the heart failure syndrome. *Circulation*. 2018;123(18):2006-14. doi: 10.1161/circulationaha. 110.954388.
7. Berliner D, Hallbaum M, Bauersachs J. 2018;583-91. Huang J, Fang JB, Zhao YH. 2018; 58-70
8. Blacker S., Paul M., Taksler J. et al. 2019;1259-1267. Heidenreich P. A., Albert N.M., Allen N.A. et al. 2019;606-619.

9. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 15(12): 786–801
10. Borbely A., Van der V.J., Papp Z., Bronzwaer J.G., Edes I., Stienen G. J., Paulus W. J. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure // *Circulation*. 2018. № 65. P. 774–781
11. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S.P., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 56.P. 845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
12. Bouvy M., Httrdink E.R., Leufkens H.G., Hoes A.W. 2017; 605-609
13. Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium // *Circ Res*. 2019. Vol. 113. P. 633–645. DOI: 10.1161/Circresaha.113.302254
14. Burkhoff D., Maurer M.S., Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2018;107:656-8. doi.org/10.1161/01.Cir.0000053947.82595.03
15. Bursi F, Weston S A, Red field MM, Jacobsen S J, Pachomov S, Ncomo V T et al. Systolic and Dyastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2018;296(18): 2209-16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
16. Charlton KE1, Steyn K, Levitt NS, et al. D) или медианы, 25 и 75 перцентилей. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutr* 2018;11(1):83–94.;
17. Crea F., Merz N. B., Beltrame J. F., et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2017;38(7):473-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehw461
18. Deschepper C F, Liamas B. Hypertensive Cardiac Remodeling in Males and Females: From the Bench to the Bedside. *Hypertension*. 2017;49 (3): 401-7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000256279.49882/d8.
19. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russel SD et al. 2018: 170-7

20. Dunlay S. M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591-602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65
21. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med.* 2017;75(5):750-5. PMID:6638044
22. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2018 Jul;37(27):2129-200.
23. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 2018. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200
24. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018 Jul. – Vol. 37, N 24. – P. 2129–2200.2.
25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 2016. *Eur Heart J* 2019; 37 (27): 2129–200
26. Fomin I.V, Belenkov Ju.N., Mareev V, Ju. Et al. 2006;4-7
27. Gevaert A.B., Boen Jente R.A., et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. DOI:10.3389/fphys.2019.00638
28. Gu J, Fan YQ, Bian L, Zhang HL, Xu ZJ, Zhang Y, Chen QZ, Yin ZF, Xie YS, Wang CQ. Long-term prescription of beta-blocker delays the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with

- hypertension: a retrospective observational cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019 Sep;23(13):1421-8
29. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. 2018:239-248.
30. Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2018;1(3):170–7
31. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019 Oct. – Vol. 40, N 40. – P. 3297–3317.
32. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation*. 2019. Vol. 119. P. 391–399. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192065
33. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / J. Celutkienė [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018 Dec. – Vol. 20, N 12. – P. 1615–1633
34. Kendall R.T., Feghali-Bostwick C.A. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2017;5:123. DOI:10.3389/fphar.2014.00123
35. Kessler KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy. *Arch Intern Med.* 2016;148 (10): 2109-11. PMID: 3178368
36. 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.* 2017;306:H1364-70. doi: 10.1152/ajpheart.0004.2017

- 37.Kitzman D.W., Upadhyya B., Vasu S. What the dead can teach the living: the systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;131:522-4. doi:10.1161/circulationaha.114.014420.,
- 38.Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M et al. 2019: 407-413
- 39.Levy B.I. How to Explain the Differences Between Renin Angiotensin System Modulators. *Am J Hypertens*. 2018;18(9 Pt 2):134S-141S. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.05.005
- 40.Lloyd-Jones D., Adams RJ., Brown T.M. et al. 2010: 948-054.
- 41.Liu T, Song D, Dong J et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Front Physiol* 2017, 8: 238
- 42.Lopez B., Gonzalez A., Ravassa S., et.al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 65(22):2449-56. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.026
- 43.Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clin Res Cardiol*. 2018 Dec 10. doi:10.1007/s00392-018-1399-8.15.
- 44.Luscher T.F. From epicardial coronary arteries to the coronary microcirculation: novel insights into a neglected issue // *European Heart Journal*. 2017.Vol. 38. P. 461–464. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx067/,
- 45.Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. 2017;1076-1084
- 46.Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. 2017;1076-1084).
- 47.Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al.2017:808-817. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. 2017:239-248.
- 48.Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al.2013:808-817. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. 2018; 344-350. D. Levy, S. Kenchaiah, M.J. Larson et al. 2018;1397-1402.
- 49.Mareev V Yu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(s6):8-164. (In Russ.)

50. Mohammed S F, Hussain I, Abou Ezzedine O Fetal. Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation* 2017; 130 (25):2310–20
51. Mohammed S F, Hussain S, Mirzoyev S A, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018; 131:550-9. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.009625.
52. Mohammed S.F., Hussain S., Mirzoyev S.A., et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;131(6): 550-9.DOI:10.1161 /circulationaha.114.009625.
53. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a metaanalysis. *Open Heart*. 2018;4(2):e000630. Published online 2018 Sep 25. doi:10.1136/openhrt-2017000630
54. Nagueh S F, Smiseth O A, Appleton C P, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60.doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
55. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol* 2018; 12: 1179546817751609.6.
56. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol* 2018; 12: 1179546817751609.6.
57. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;41(10):1797–804

- 58.P. Ponikowski, A.A Voors, S.D Anker et al. 2017; 2129-2200.
- 59.P. Ponikowski, A.A Voors, S.D. Anker et al. 2017;2129-2200. Fomin I.V, Belenkov Ju.N., Mareev V,Ju. Et al. 2017;4-7.
- 60.Paulus W J, Tschope C, Sanderson J, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2017; 28:2539-50. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
- 61.Paulus W J, Tschöpe 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* 2018; 62 (4):263–71
- 62.Paulus W J, Tschöpe 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* 2018; 62 (4):263–71
- 63.Paulus WJ, Tschöpe 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* 2016; 62 (4):263–71
- 64.Paulus WJ, Tschöpe 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* 2016; 62 (4): 263–71
- 65.Perseghin G, N tali G, De Cobelli F, et al. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care.* 2017; 30: 1520-6. doi: 10.2337/ dc06- 2429
- 66.Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;55 (11): 1057-65. DOI: 10. 1016/j. jack. 2009.09.065

67. Pocock S.J., wang D., Pfeffer M.A. et al. 2016; 65-75. W.S. Levi, D. Mozaffarian, D.T. Linker et al. 2016;1424-1433.
68. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
69. Ponikowski P, Voors A, Anker S и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал* 2017;1:7–81
70. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2017; 1:7–81 (In Russ.)
71. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 Jul;37(27):2129-200.
72. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope L M, Ruschitzka F, Rutten F H, vander Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of *European Heart Journal* 2016 Jul;37(27):2129-200
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the

- special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.*2016;18:891-975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 74.Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Document R.2016ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.*2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- 75.PriesAR, Badimon L, Bugiardini R. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2017; 36 (45):3134–46
- 76.Redfield M.M. // *N. Engl. J. Med.* 2016. V. 375. № 19. P. 1868–1877.] и подтверждена целым рядом клинических доказательств [Paulus W.J., Dal Canto E. // *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6. № 1. P. 1–7
- 77.Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA.* 2018. Vol. 289. P. 194–202.
- 78.Rigolli M., Whalley G.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology.*2018;(10):369-76. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2018.04.001
- 79.Solomon S., Zile M., Pieske 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.*2018;380:1387-95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.15.
- 80.Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Hernandez A.F., Fonarow G.C. // *Circulation.* 2018. V. 126. № 1. P. 65–75.

- 81.the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016 Jul;37(27):2129-200.
- 82.Thibodeau J T, Turer A T, Gualano S K, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2018;2(1):24-31.
- 83.Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD et al. 2018; 24-31
- 84.Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2018;2(1):24-31
- 85.ThibodeauJ, TurerA, GualanoS, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2018; 2:24-31. doi:10.1016/j. jchf. 2018.07.009
- 86.Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population based study. *Eur Heart J* 2019; 29 (3): 339–47
- 87.Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2019; 29 (3): 339–47
- 88.UlHaq M, Wong C, Hare D. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;16(1):20-7.
- 89.Upadhyya B, Taffet G E, Cheng C P, Kitzman D W. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 83: 73–87.,
- 90.Upadhyya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 83: 73–87

91. Upadhyaya B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 83:73-87. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.02.025
92. vanRiet E, Hoes A, Wagenaar K, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. doi:10.1002/ejhf.483
93. Vasan R.S., Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2019; 101:2118-21. doi.org/10.1161/01.Cir.101.17.2118.
94. Waddingham M.T., Paulus W.J. Microvascular Paradigm in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction A Quest for Proof of Concept // *Circulation. Heart Failure.* 2017. Vol. 10. P. 264–268. DOI: 10.1161/Circheartfailure.117.004179.
95. Waddingham M.T., Paulus W.J. Microvascular Paradigm in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction A Quest for Proof of Concept // *Circulation. Heart Failure.* 2017. Vol. 10. P. 264–268. DOI: 10.1161/Circheartfailure.117.004179.
96. Wang C, Fan F, Cao Q, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficiency aggravates energy metabolism disturbance and diastolic dysfunction in diabetic mice. *J Mol Med (Berl).* 2019;94:1229-40. doi:10.1007/s00109-016-1449-5.
97. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2019;4: 44-52. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
98. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2019 ACCF/AHA Guideline for the management of heart-failure: are part of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines. *Jam Coll Cardiol.* 2019;62: e147-e239.doi: 10.1161/Cir.0b013e31829e8776
99. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner M H, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray J J, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; 2018;62: e147-239
100. Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D., et al. Heart failure with anormal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure. *Circulation.* 2019;104:779-82. doi.org/10.1161/hc3201.094226
101. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология* 2017;55(5):12–21
102. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения РФю *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2019. Vol. 16, №6 (филиал 2) Депар 5 (92). P.270–278.
103. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. *Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность* 2019;15(1):23–32
104. АушеваФ.И., ДобрынинаИ.Ю., МишинаЕ.А., ПолухинВ.В., ХадарцеваК.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // *Вестник новых медицинских технологий.* 2019. № 4. С. 208–210.,

105. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(s6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
106. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. МКБ 10: I50.0/I50.1/I50.9. Год утверждения (частота пересмотра): 2016(пересмотр каждые 3 года). М., 2018; 102 с
107. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J, 2019; 33: 1787-1847
108. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // Can Med Assoc J, ; 132: 919-923
109. Mareev V.Yu. Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian heart failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure; chronic and acute decompated. Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(65):8-158
110. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure, Russian journal of cardiology. 2020; 25(11):4083(in russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083
111. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Eur Heart J, 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

112. Felker G.M., T. Ahmad, K.J. Anstrom, et al. Rationale and design of the GUIDE-IT study: guiding evidence based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure J Am CollCardiol HF, 2 (2014), pp. 457-465
113. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas: Uncertainties and dilemmas of HFpEF. European Journal of Heart Failure. 2015;17 (7):665–71. DOI:10.1002 / ejhf. 304
114. Fonarow G.C., W.G. Stough, W.T. Abraham, *et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry // J Am CollCardiol, 50 (2007), pp. 768-777
115. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, et al. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. The American Journal of Cardiology. 2008;102(4):459-62. doi:10.1016/j.amjcard.2008.03.081
116. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. European Heart Journal. 2014;35 (40):2797–815. DOI:10.1093 / eurheartj / ehu204
117. Senni M., Gavazzi A., Oliva F., et al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. Intern J Cardiol 2014;173:163-9.
118. Shah, A.M. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science / A.M. Shah, D.L. Mann // Lancet. – 2011. – Aug. – Vol. 20;378(9792). – P. 704-12.
119. Shah, S.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap / D.W. Kitzman, B.A.

- Borlaug, L. van Heerebeek, M.R. Zile, D.A. Kass, W.J. Paulus // *Circulation*. – 2016. – Jul 5. – Vol. 134(1). – P. 73–90.
120. Pieske B, Tschape C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2019;40(40): 3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641
121. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. BNP guided therapy review. *Card.Fail.Rev*. 2019;5(1):44
122. Ларина В.Н., Скиба И.К., Ларин В.Г., Михайлузова М.П., Скиба А.С. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии. *CardioСоматика*. 2022;13(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110912>
- 123 Kadirova F.Sh., Rakhimova M.E. Chronic heart failure with preserved and intermediate left ventricular ejection fraction, ways of its correction. (review). *Journal of cardiorespiratory research*. 2020, vol. 2, issue 1, pp. 28-34
- 124 :Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4147. doi:10.15829/1560-4071-2021-414