

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДРОЗД ГУЛЬНАР АДИЛЬ КЫЗЫ

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

3.1.20 – «Кардиология» (медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук,  
профессор Васюк Ю.А.

Москва, 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1 Эпидемиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	9
1.2 Основные этиологические факторы хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	9
1.3 Прогноз и смертность у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	11
1.4 Патофизиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	13
1.4.1 Системное воспаление.....	14
1.4.2 Оксидативный стресс.....	15
1.4.3 Миокардиальный фиброз .....	17
1.4.4 Структурно-функциональные изменения миокарда .....	18
1.5 Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	19
1.5.1 Лабораторная диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	21
1.6 Эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	25
1.6.1 Стресс-эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	26
1.6.2 Кардиопульмональное тестирование в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	27

1.6.3 Speckle-tracking эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	28
1.7 Лечение больных хронической сердечной недостаточностью сохраненной фракцией выброса левого желудочка .....	30
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	33
2.1 Общая характеристика больных.....	36
2.2 Методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ .....	48
3.1 Клинико-anamнестические данные больных.....	48
3.2 Данные суточного мониторинга АД и основных показателей сосудистой жесткости у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование.....	50
3.3 Структурно-функциональные параметры сердца у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование .....	53
3.4 Диастолическая функция левого желудочка у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ на фоне дозированной физической нагрузки.....	62
3.5 Медикаментозная терапия, назначенная пациентам с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при включении в исследование .....	65
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С АТОРВАСТАТИНОМ .....	68
4.1 Исходное состояние и динамика клинических проявлений СНсФВ у больных АГ на фоне длительной комбинированной терапии .....	68

4.2 Динамика данных суточного мониторинга АД и основных показателей сосудистой жесткости у больных СНсФВ на фоне комбинированной терапии .	73
4.3 Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином .....	76
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Ожирение является одной из основных проблем общественного здравоохранения в XXI веке. Широкое распространение в странах Европейского региона ВОЗ, ожирение начало приобретать в 1980-х годах. Так, распространенность ожирения в этих странах выросла в три раза, а численность страдающих от ожирения людей продолжает расти стремительными темпами. Ожирение не только повышает риск развития сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и провоцирует комплекс метаболических, гемодинамических и структурных нарушений. Эти изменения тесно связаны с различными кардиологическими патологиями, такими как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, в странах Евросоюза она выявляется у 35-40%, а в РФ – у 44% взрослого населения с динамикой роста по мере старения [6].

Сочетание ожирения и АГ часто приводит к развитию ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка (ХСН с сФВ). В 25 странах Европы АГ является причиной развития ХСН у 53% больных [11]. В России АГ является причиной развития ХСН у 95,5% больных [17].

Однако, нередко, наличие ожирения приводит к гипердиагностике ХСН у таких больных, поскольку ограничение физической активности, развитие одышки и других сопутствующих ей симптомов могут быть ошибочно приняты за проявления ХСН. Поэтому для диагностики ХСН требуется выявление объективных признаков дисфункции сердца и исключение внекардиальных заболеваний, способных маскироваться под симптомы СН. Эта задача осложняется также тем, что мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник у больных с ожирением неинформативны, а ЛЖ, как правило, не расширен, но часто отмечается увеличение толщины его стенок и/или увеличение левого предсердия (ЛП), как признак повышенного давления наполнения.

При отсутствии убедительных данных, свидетельствующих о наличии ХСН с сФВ определенные надежды связываются с проведением в таких случаях диастолического стресс-теста. Однако количество исследований по выявлению субклинической ХСН с сохраненной ФВ при стресс-ЭхоКГ и кардиопульмональном тестировании крайне ограничено, а полученные в них результаты весьма противоречивы.

Несмотря на массивную терапию, прогноз при ХСН с сохраненной ФВ остается ненамного лучше, чем при систолической сердечной недостаточности, 3-х летняя смертность этих пациентов составляет 25%, а при ХСН с нФВ - 30% [102, 123].

Одной из наиболее перспективных групп препаратов в лечении ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка являются статины. Однако сведения об их эффективности и безопасности при этой нозологии немногочисленны, противоречивы и носят лишь отрывочный характер.

**Цель исследования** – изучение роли ожирения в формировании структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных АГ.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности клинического течения и формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

2. Определить роль ожирения в формировании резистентности артериального сосудистого ложа, становлении и прогрессировании ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ.

3. Изучить возможности технологии Speckle Tracking с определением глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) в сочетании с тканевой доплерэхокардиографией в оценке его систолической и диастолической функции, а также в ранней диагностике ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с АГ и ожирением.

4. Уточнить возможности кардиопульмонального тестирования и стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с АГ и ожирением.

5. Выявить особенности течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных АГ и ожирением на фоне длительной стандартной терапии в сочетании с липофильными статинами, назначаемыми по показаниям.

**Предполагаемая практическая значимость.** Своевременное выявление особенностей клинико-функционального состояния больных с диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне АГ и ожирения позволит оптимизировать раннюю, доклиническую диагностику СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Внедрение технологии Speckle Tracking в клиническую практику предоставит дополнительные возможности в оценке систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка и может использоваться для ранней диагностики, своевременной медикаментозной коррекции функциональных нарушений левого желудочка и оценки прогноза заболевания.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с ожирением отмечается более неблагоприятное течение АГ с повышением ночного АД, нарушением суточного профиля АД, у больных СНсФВ часто выявляется изолированная систолическая АГ с выраженным повышением жесткости аорты.

2. Наличие ожирения оказывает неблагоприятное влияние как на диастолическую, так и на систолическую функцию ЛЖ.

3. Проведение диастолического стресс-теста в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием позволяет более точно диагностировать СНсФВ на ранних стадиях ее развития.

4. Длительное наблюдение за больными СНсФВ и назначение дополнительно к стандартной терапии аторвастатина в средней дозе 36,7 мг в сутки приводит к регрессу клинических проявлений СНсФВ, повышению функциональной способности пациентов, стабилизации АД, оказывает положительное влияние на

эластичность аорты у больных с СНсФВ, что может быть связано с его противовоспалительными и антифибротическими свойствами.

5. Дополнительное назначение аторвастатина способствует сохранению систолической и диастолической функций левого желудочка у пациентов с СНсФВ, тогда как на фоне стандартной терапии к концу 12-месячного периода наблюдения у этих пациентов они снижаются, как в покое, так и при физической нагрузке.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, а также в практическую работу терапевтического отделения НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко.

**Полнота опубликования в печати.** По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки РФ, 1 – в материалах 29-й ежегодной Европейской конференции по артериальной гипертензии в Милане (ESH) 2019 г, 3 – в сборниках научных трудов Научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Многочисленные международные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют об увеличении количества пациентов с СНсФВ ЛЖ [76, 188]. В настоящее время СНсФВ ЛЖ составляет более 50% больных ХСН [84, 156, 192]. В РФ за 16 лет (1998-2014) число пациентов с ХСН достоверно увеличилось от 4,9% до 10,2%,  $p=0,01$  [31]. Соответственно возросла и распространенность СНсФВ ЛЖ, в частности у пациентов пожилого возраста [9]. Так, согласно результатам Российского регистра ХСН, к 2015 году 83% пациентов с ХСН имели сохраненную ФВ ЛЖ [23].

По сравнению с результатами западных эпидемиологических исследований [82, 126, 205, 206], российские больные с ХСН были более, чем на десятилетие, моложе ( $61,5 \pm 11,6$  лет), но, за 16-летний период наблюдения их средний возраст достоверно вырос (с  $64,0 \pm 11,9$  в 1998 г. до  $69,9 \pm 12,2$  лет в 2014 г.,  $p=0,02$ ). [2, 5, 24, 31], что возможно, было связано с успешным медикаментозным лечением основных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к ХСН, наличием более точных критериев диагностики заболевания, позволяющих верифицировать его на ранних стадиях, увеличением доли пожилого населения.

### 1.2 Основные этиологические факторы хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Понимание связи различных факторов риска (ФР) с фенотипом ХСН может дать важную информацию о патофизиологических механизмах развития заболевания, что позволит выработать оптимальные подходы к профилактике и эффективному медикаментозному лечению. Данные полученные Центром Medicare Beneficiaries (США), свидетельствуют, что более, чем у половины

пациентов, страдающих ХСН, имеется 5 или более сопутствующих хронических заболеваний [62].

Вероятность развития СНсФВ ЛЖ с возрастом увеличивается, но наличие таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) сахарный диабет 2 типа (СД2), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), анемия, существенно ускоряет этот процесс [98, 116]. Это связано с высокой распространенностью вышеперечисленных коморбидных заболеваний в пожилом возрасте [142].

В РФ главными этиологическими причинами развития ХСН являются АГ, ИБС и их сочетание [32]. А наличие у пациентов СД2 повышает риск развития ХСН у мужчин приблизительно в 2 раза и в 5 раз у женщин [101].

В подавляющем числе исследований было отмечено, что чаще всего СНсФВ ассоциируется с женским полом и в основном диагностируется в пожилом возрасте [19, 30, 86, 97, 156, 188]. В исследовании Но J. и соавт. было показано, что женский пол и фибрилляция предсердий повышают вероятность возникновения СНсФВ в два раза, тогда как мужской пол, наличие ИБС, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), более высокий уровень калия в сыворотке, БЛНПГ увеличивают шансы развития СНсФВ ЛЖ в 2,5-3 раза [96].

Одной из наиболее заметных сопутствующих патологий у пациентов с СНсФВ является ожирение [77]. Кроме этого, оно является важным предиктором развития ХСН как у женщин, так и у мужчин [97, 156]. Согласно результатам исследования I-PRESERVE, более 83% пациентов с данным заболеванием имели избыточный вес или страдали ожирением [90]. Частота основных сердечно-сосудистых событий была почти в 2 раза выше у пациентов с тяжелой степенью ожирения. Во Фрамингемском исследовании, включавшем 5881 участников, изучалась связь между ИМТ и вероятностью возникновения ХСН [108]. Исследователи пришли к выводу, что при повышении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> риск развития ХСН увеличивался на 5% у мужчин и 7% у женщин. К тому же, риск возникновения ХСН возрастал на 50% у пациентов с избыточной массой тела, в сравнении с пациентами с нормальным весом, а у пациентов, страдающих

ожирением, удваивался. В мета-анализе 4-х масштабных исследований (Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, MESA, PREVEND) была изучена взаимосвязь ИМТ и кардиометаболических признаков с фенотипом ХСН [167]. Общее количество пациентов составило 22681, срок наблюдения – 12 лет. Исследование показало, что увеличенный ИМТ был более тесно связан с повышенным риском развития СНсФВ, чем с СНнФВ. Также у пациентов с ожирением обнаружена положительная взаимосвязь между ИМТ, частотой и тяжестью АГ [25].

Считается, что висцеральное ожирение, независимо от ИМ, более выражено коррелирует с множественными кардио-метаболическими факторами риска, чем абдоминальное [3, 187]. Однако данными нескольких исследований было установлено, что и абдоминальное ожирение ассоциируется с увеличенным риском развития ИБС, повышенным АД, высоким уровнем общего холестерина, инсулинорезистентностью, субклиническим атеросклерозом [47, 64, 174]. А лица с нормальным ИМТ, но с висцеральным ожирением имели более высокие показатели АД, глюкозы, триглицеридов [207].

Хотя ожирение и сопряжено с высоким риском ССЗ, от 10 до 40% пациентов, страдающих этим заболеванием, имеют сохраненные показатели углеводного обмена, липидного профиля и АД [27, 106, 158]. Такой фенотип ожирения называют метаболически здоровым. Тем не менее, некоторые исследователи предполагают, что данный фенотип ожирения, ассоциирующийся с низким риском ССЗ, может быть лишь промежуточным состоянием [41] и, скорее всего, обусловлен небольшим количеством висцерального жира [158].

### **1.3 Прогноз и смертность у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Невзирая на повышение эффективности лечения заболеваний, приводящих к СНсФВ, прогноз для данной патологии остается неутешительным. Предполагается, что распространенность этого фенотипа ХСН с каждым десятилетием будет расти

в результате прогрессирующего увеличения продолжительности жизни. Помимо этого, высокая распространенность кардиальных и экстракардиальных сопутствующих заболеваний, совершенствование диагностики данного фенотипа ХСН также внесут свою лепту в увеличение частоты выявления СНсФВ [142]. Если текущие тенденции сохранятся, то в течении следующего десятилетия СНсФВ может стать доминирующим фенотипом ХСН [84]. Доля пациентов с СНсФВ, нуждающихся в госпитализации, по прогнозам, будет расти в ближайшие 10 лет, а прямые затраты на лечение больных СН могут увеличиться в 3 раза [94]. Частота повторных госпитализаций вследствие СНсФВ соответствует СНнФВ и составляет 29% в течение 60-90 дней после выписывания из стационара [208].

Проблема состоит еще и в том, что смертность среди пациентов СНсФВ не уменьшается даже при использовании рекомендованных фармакологических групп препаратов, доказавших свою эффективность при СНнФВ, и не уступает исходам при СНнФВ, ассоциируясь с высокой частотой внутрибольничной и постгоспитальной смертности [103, 124, 189]. Показатели госпитальной смертности варьируют от 2,5% до 6,5% [179, 189]. По данным обсервационных исследований, пятилетняя выживаемость при СНсФВ равняется 50%, тем временем риск повторных госпитализаций составляет более 50% за первые 6 месяцев после выписывания из стационара [119, 179]. Однако в этом вопросе существуют определенные противоречия. Некоторые исследования демонстрируют лучшую выживаемость у пациентов с СНсФВ [130], тогда как в других работах подтверждаются схожие показатели выживаемости, независимо от величины ФВ ЛЖ [119]. Например, по данным исследования F. Varsi и соавт. за 6 месяцев наблюдения уровень смертности у пациентов с СНнФВ (16%) был аналогичным и для пациентов с СНсФВ [58], тогда как в мета-анализе MAGGIC, включавшем данные 31 исследования (более 40000 пациентов) было продемонстрировано, что пациенты с СНсФВ имели более низкий риск смерти, по сравнению с больными с СНнФВ. Такие результаты были получены во всех трех возрастных группах (до 55 лет, 55-75 лет, старше 75 лет) [130].

По данным ряда исследований, большинство случаев смерти среди пациентов с СНсФВ обусловлено сердечно-сосудистыми причинами. Так, по результатам исследования I-PRESERVE, в котором определяли частоту и причины смертности в группе пациентов с СНсФВ, было показано, что в 60% случаев пациенты умирали от сердечно-сосудистой патологии, при этом наиболее частыми были внезапная смерть (26%) и ХСН (14%) [211]. Однако по результатам большого проспективного обсервационного исследования у больных СНсФВ внезапная сердечная смерть была незначительной (2,6%) [42]. Еще одним значимым маркером риска госпитализаций по поводу ХСН и смертности от кардиальных причин среди пациентов СНсФВ является дисфункция правого желудочка (ПЖ) [43, 128, 135]. Кроме того, неблагоприятные исходы от некардиальных причин также были выше в группе пациентов с СНсФВ (28-49%) [92, 211]. Указанное может объясняться тем, что пациенты, страдающие СНсФВ, как правило, пожилые люди, у которых имеются многочисленные сопутствующие заболевания, неблагоприятно влияющие на течение ХСН. Что касается гендерных различий в исходах, то последние проведенные исследования не продемонстрировали существенной разницы [86, 129, 212].

#### **1.4 Патопфизиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

На сегодняшний день принято считать, что СНсФВ является гетерогенным синдромом, развивающимся вследствие сложного взаимодействия различных патопфизиологических механизмов, в которых ожирение играет не последнюю роль. Известно, что у больных с СНсФВ и ожирением выявляются нейрогуморальные нарушения, а также структурные и функциональные изменения в миокарде, выражающиеся гипертрофией кардиомиоцитов, повышением их жесткости, интерстициальным фиброзом и неполным расслаблением миокарда в диастолу [66, 107, 193]. В 2013 году WJ Paulus и соавт. описали патопфизиологический каскад событий, приводящий к ремоделированию и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ при развитии СНсФВ, в котором центральную роль играет развитие

вялотекущего системного провоспалительного состояния, индуцируемого сопутствующими заболеваниями, в частности ожирением [149].

#### **1.4.1 Системное воспаление**

СНсФВ ассоциируется с системным иммунным воспалением, которое, в свою очередь, опосредовано высокой коморбидностью в данной группе пациентов и приводит к коронарной микрососудистой дисфункции, гипертрофии и фиброзу миокарда. Как было указано ранее, больные СНсФВ – это чаще всего пожилые люди, а старение связано с провоспалительным состоянием и повышенным уровнем таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  [127]. Клинический статус таких больных ухудшается еще и в связи с наличием у них ожирения, которое также ассоциируется с хроническим воспалительным процессом.

Жировая ткань способна продуцировать различные биологически активные вещества, а также адипокины, которые обладают провоспалительной активностью [144]. Это подтверждается результатами ряда экспериментальных и клинических исследований, в которых продемонстрирована высокая корреляция между уровнями провоспалительных биомаркеров, такими, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, С-реактивный белок, тяжестью СН и прогнозом [132, 159, 185]. При ожирении происходит нарушение соотношения между потреблением и расходом энергии, в результате чего адипоциты подвергаются гипертрофии и гиперплазии с последующим развитием локальной гипоксии жировой ткани и гибелью адипоцитов [206]. Это дает начало изменениям клеточного состава в жировой ткани, а также миграции макрофагов жировой ткани [206]. В таких условиях адипокинами продуцируются провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$ , рецептор ФНО- $\alpha$ -2, ФНО- $\beta$ 1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, С-реактивный белок, ИЛ-8, моноцитарный хемотаксический белок-1. Повышенная экспрессия двух последних модулирует миграцию и инфильтрацию дополнительных макрофагов, которые способствуют выделению ФНО- $\alpha$ , тем самым, еще более обостряя воспалительный статус, связанный с ожирением [185].

Так как висцеральное ожирение сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем периферическое [3, 187], значительное внимание уделялось изучению висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Доказано, что именно ВЖТ обеспечивает поступление активных нейrogормонов в кровоток [13, 34]. Кроме этого, жировая ткань, окружающая сосудистую сеть, также секретирует продукты, включающие провоспалительные молекулы, а также лептин и резистин. В таких условиях периваскулярная жировая ткань (ПЖТ) теряет свои защитные свойства, а повышенная инфильтрация воспалительных клеток приводит к эндотелиальной дисфункции и повышению жесткости сосудов. В экспериментальном исследовании В. Ду и соавт. при ожирении у мышей наблюдались повышенные уровни секреции ИЛ-6 в ПЖТ, а полученный из ПЖТ аорты ИЛ-6 способствовал усилению артериальной жесткости [74].

#### **1.4.2 Оксидативный стресс**

Ожирение сопровождается не только хроническим иммунным воспалением, но и таким серьезным нарушением, как оксидативный стресс (ОС). ОС участвует во многих патологических процессах, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет, а также является важным звеном в развитии сопутствующих заболеваний при ожирении. Ожирение способно вызывать системный ОС через различные биохимические пути, а факторы, влияющие на этот процесс, включают гипергликемию, повышенные уровни липидов в тканях, дефицит витаминов и минералов, хроническое воспаление, гиперлептинемия, эндотелиальную дисфункцию, нарушение функции митохондрий [157]. Как уже упоминалось, связанные с воспалением механизмы могут увеличивать выработку активных форм кислорода (АФК) [81]. В физиологических условиях в клетке АФК присутствуют в небольших количествах и поэтому клетка способна их инактивировать с помощью антиоксидантной системы [51]. При ожирении происходит дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантной защитой с преобладанием избыточного продуцирования АФК. Избыток свободных жирных кислот и пролиферация

моноцитов приводит к увеличению активности никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы (NOX), которая способствует высвобождению таких АФК, как супероксидный анион ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал (OH), оксид азота (NO), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и пероксинитрит (ONOO) [169]. Дальнейшее накопление жира увеличивает активность NOX и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) в адипоцитах, что также приводит к увеличению продукции АФК [133]. АФК индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь, увеличивают продукцию АФК, создавая этим замкнутый круг [56].

Повышение АФК приводит не только к серьезным окислительным повреждениям клеток вплоть до апоптоза, но они также способны вмешиваться в передачу сигналов инсулина, тем самым приводя к развитию инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [46]. Часто больные СНсФВ имеют в анамнезе СД2. Хроническая гипергликемия увеличивает синтез конечных продуктов гликирования, усиливает окислительный стресс и провоспалительное состояние [151]. К тому же, известно, что у лиц с ожирением чувствительность биомаркеров окислительного стресса выше и коррелирует с ИМТ, а маркеры антиоксидантной защиты ниже, в зависимости от количества жира в организме [50, 81]. Результаты исследования A. Hadzovic-Dzuvo и соавт. свидетельствуют о том, что висцеральное ожирение у женщин в постменопаузе связано со снижением общей антиоксидантной способности из-за повышенного ОС, который может быть еще одной причиной высокой распространенности СНсФВ в женской популяции [91].

Кроме того, ожирение способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что, в свою очередь, вызывает повышение активности таких ферментов, как NOX, ксантиноксидаза и оксидазная синтаза азота (NOS). Одновременно с этим, артериальная гипертензия способствует увеличению концентрации активных форм кислорода (АФК) в сосудистом русле, что способствует ухудшению функции эндотелия [198]. Ангиотензин II играет ключевую роль в регуляции выработки провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), а также повышает

сосудистую проницаемость и привлекает воспалительные клетки, в частности моноциты, к эндотелию, что способствует прогрессированию повреждений сосудистой стенки [168].

В дополнение ко всему, на окислительный стресс также влияет гиперлептинемия. Лептин является пептидным гормоном, относящимся к адипокинам, регулирующим аппетит. При ожирении уровень лептина в плазме увеличивается, и он перестает оказывать свои защитные свойства [198]. ОС в условиях гиперлептинемии реализуется за счет увеличения митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот [168]. Активируется NOX и повышается образование таких АФК, как  $H_2O_2$  и гидроксильный радикал. Кроме этого, лептин стимулирует пролиферацию моноцитов и макрофагов, а значит и выработку провоспалительных цитокинов [147].

### **1.4.3 Миокардиальный фиброз**

В основе функциональных нарушений ЛЖ, вызванных повышенной жесткостью миокарда, лежит реактивный фиброз, возникающий в результате дисбаланса между синтезом коллагена I (жесткого) и III (эластичного) типа в интерстиции миокарда [85]. В условиях воспаления моноциты синтезируют основной индуктор выработки коллагена, профибротический фактор роста TGF- $\beta$ , который обуславливает дифференциацию фибробластов в миофибробласты с экспрессией таких сократительных белков, как альфа-гладкомышечный актин, коллаген I, III типов [213]. Помимо этого, TGF- $\beta$  способен влиять на гомеостаз внеклеточного пространства, подавляя матриксные металлопротеиназы (ММР) и повышая синтез тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР). Это подтверждается результатами исследования Westermann и соавт, в котором у пациентов с СНсФВ в образцах биопсии были выявлены повышенная регуляция белка ТИМР и пониженная регуляция белка ММР [197].

Миокардиальный фиброз часто выявляется у пациентов с СНсФВ и ожирением. Так, по данным исследования SF Mohammed и соавт. выраженность

фиброза выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с контрольной группой [134]. Но фиброз также выявляется и у нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением [80]. Длительно существующий фиброз способен вызывать увеличение жесткости миокарда за счет изменения как внеклеточного фибриллярного коллагена, так и титина кардиомиоцитов [211]. Усиление фиброза миокарда способствует ухудшению податливости ЛЖ и впоследствии приводит к развитию диастолической дисфункции [107].

#### **1.4.4 Структурно-функциональные изменения миокарда**

Ожирение играет важную роль в изменении геометрических параметров ЛЖ, нарушении внутрисердечной гемодинамики, развитии диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, что является ключевым патогенетическим механизмом формирования СНсФВ. У больных с СНсФВ чаще обнаруживается концентрическое ремоделирование и ГЛЖ [118]. Даже при отсутствии сопутствующих заболеваний, таких как АГ, у пациентов с морбидным ожирением может развиваться ГЛЖ [39]. Также ожирение приводит к метаболическому синдрому, который может являться причиной диастолической дисфункции ЛЖ. Так, например, в исследовании L. Fuentes и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с метаболическим синдромом распространенность нарушения диастолической функции ЛЖ выше, чем без него (35% против 9%) [71]. Кроме нарушения диастолической функции ЛЖ [25, 143, 161], длительно существующее ожирение может приводить к снижению систолической функции ЛЖ [100, 110]. Помимо этого, у лиц с ожирением объем циркулирующей крови (ОЦК), сердечный выброс, ударный объем и конечное диастолическое давление в ЛЖ выше, в сравнении с пациентами без него [36]. При сохранении ЧСС в пределах нормальных значений повышение сердечного выброса происходит за счет увеличения ударного объема сердца на фоне постепенного роста ОЦК, длительное нарастание которого сопровождается усилением ригидности миокарда ЛЖ, ростом давления наполнения ЛЖ и дальнейшим нарастанием ударного объема [25].

Прибавка в весе за 4-х летний период может быть связана со значительным увеличением диастолической жесткости ЛЖ у мужского и женского населения [199].

В ретроспективном исследовании в клинике Мэйо [141] у пациентов с СНсФВ и ожирением наблюдалось увеличение размеров сердца, дисфункция правого желудочка, значимые гемодинамические нарушения и легочная вазодилатация в сравнении пациентами с СНсФВ, но без ожирения. Толщина эпикардального жира у пациентов с СНсФВ и ожирением так же была выше, чем у пациентов без него.

Последние годы все большее внимание уделяется состоянию правого желудочка (ПЖ) в клиническом статусе пациентов, страдающих СНсФВ. V.Melenovsky и соавт. в проспективном исследовании у пациентов с СНсФВ оценивали структуру и функцию ПЖ по показателям ЭхоКГ и инвазивного измерения давления в нем и пришли к выводу, что у этих больных по сравнению с контрольной группой наблюдалось значимое увеличение ПЖ, а также его систолическая и диастолическая дисфункция, ассоциированная с легочной гипертензией [128]. Эти результаты в конечном итоге коррелировали с неблагоприятными исходами пациентов с СНсФВ. К аналогичным выводам пришли SF Mohammed и соавт. [135]. Еще в одном проспективном наблюдательном исследовании у пациентов с СНсФВ функция ПЖ оценивалась с помощью магнитно-резонансной томографии. При этом также было показано, что снижение систолической функции ПЖ определяет клиническое течение и влияет на исходы заболевания [43].

### **1.5 Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Диагностировать СНсФВ проблематичнее, чем систолическую ХСН, поскольку большинство симптомов являются неспецифичными и могут встречаться как при кардиальных, так и при экстракардиальных заболеваниях

(заболевание легких, ожирение, анемия) [1]. Как было отмечено выше, диагностика СНсФВ у пациентов, страдающих ожирением, сопряжена рядом сложностей. Основная проблема заключается в том, что такие симптомы, как одышка и ограничение физической активности, зачастую ошибочно принимаются за проявления ХСН, что затрудняет установление точного диагноза. Кроме того, у людей с ожирением уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника NT-proBNP обычно не отражают реальное состояние, снижая диагностическую ценность этих биомаркеров, а ЛЖ, как правило, не расширен, но часто отмечается увеличение толщины его стенок и/или увеличение левого предсердия (ЛП), как признак повышенного давления наполнения. Поэтому решающую роль в постановке диагноза играют объективные доказательства диастолической дисфункции ЛЖ в покое и/или при нагрузке. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.), диагностика СНсФВ основана на выявлении характерных клинических признаков, сохраненной ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ); наличии структурно-функциональных изменений левых отделов сердца (увеличение давления наполнения левого предсердия, диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ). А при неубедительных клинико-инструментальных признаках СНсФВ в покое показан диастолический стресс-тест с физической нагрузкой или инвазивный метод оценки давления наполнения ЛЖ [155].

Ассоциация Сердечной Недостаточности ESC в 2019 году опубликовала обновленный диагностический алгоритм СНсФВ [153], включающий в себя 4 шага:

- 1-й – оценка симптомов и/или признаков ХСН, факторов риска и сопутствующих заболеваний, проведение ЭКГ, стандартной эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое, клинический анализ крови, определение BNP, проведение 6-ти минутного теста ходьбы и кардиопульмонального тестирования. Данный этап проводится всем пациентам с клиническими признаками ХСН.

- 2-й – выполнение расширенного протокола ЭхоКГ и установление более высоких порогов уровня BNP. Оценка проводится по 6-и балльной шкале.

Если набрано  $\geq 5$  баллов, то устанавливается диагноз СНсФВ. Если набрано 2-4 балла переходят к следующему шагу исследования.

- 3-й – проведение стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой (диастолический стресс-тест) и инвазивной гемодинамической оценкой. Если суммарный балл 2-го и 3-го шагов составляет  $>5$  баллов, диагноз СНсФВ подтвержден.
- 4-й – проведение МРТ, сцинтиграфии, КТ сердца, генетического теста или биопсии миокарда для определения этиопатогенеза ХСН.

### **1.5.1 Лабораторная диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Диагностика ХСН в значительной степени опирается на определение плазменных биомаркеров. На сегодняшний день не существует идеального лабораторного критерия ХСН, но несмотря на это, некоторые из них представляют особый интерес для диагностики СНсФВ. Они могут помочь в стратификации риска, прогнозировании, а также способствуют лучшему пониманию механизмов развития заболевания. Принимая во внимание различную патофизиологическую основу СНсФВ, определение биомаркеров может сыграть важную роль в лечении и прогнозировании данной патологии у каждого конкретного пациента. Кроме того, поскольку клинические проявления СНсФВ чаще всего становятся очевидными на поздней стадии развития заболевания, существует потребность в маркерах, верифицирующих заболевание на самом раннем этапе его возникновения.

Полезность натрийуретических пептидов (NPs) в диагностике СНсФВ остается неопределенной в связи с высокой распространенностью многочисленных сопутствующих болезней, при которых уровень NPs может быть высоким (заболевания ССС - ОКС, тромбоэмболия легочной артерии, ФП, клапанные пороки, гипертрофия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные заболевания сердца, легочная гипертензия, а также экстракардиальные заболевания

- ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, болезни почек, печени, паранеопластический синдром, ХОБЛ, тяжелые инфекционные заболевания, в том числе пневмония и сепсис, анемия и др.) или низким (ожирение) [60, 70, 177]. К тому же, концентрация BNP может увеличиваться у здоровых пожилых пациентов, а также женщин [162]. Более того, даже при инвазивно подтвержденной СНсФВ, уровень BNP может быть в пределах нормальных значений [153]. Тем не менее, показатели BNP, обычно, выше у пациентов с СНсФВ в отличие от лиц, не страдающих ХСН, и ниже, чем у пациентов с СНнФВ [52, 165, 194].

В недавнем проспективном исследовании, было показано, что при проведении кардиопульмонального тестирования у пациентов, страдающих ожирением, независимо от уровня NT-proBNP, выявлялись признаки нарушения структуры и диастолическая дисфункция ЛЖ, а также снижение толерантности к физической нагрузке [57]. Но тем не менее, те же авторы отмечали, что у пациентов с высокими показателями NT-proBNP структурные нарушения сердца были более выраженными, по сравнению с группой пациентов с низким уровнем NT-proBNP [104]. Величина уровней NPs является важным прогностическим критерием у пациентов, страдающих ХСН [57, 104, 131, 194, 204]. В исследовании DJ van Veldhuisen и соавт. при обследовании 615 пациентов было отмечено, что BNP гораздо сильнее коррелировал с неблагоприятными исходами, нежели ФВ ЛЖ [194]. Более того, измерение BNP каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в исследовании WL Miller и соавт. [131] показало, что повышение этого натрийуретического пептида в значительной степени ассоциировалось с наиболее неблагоприятными исходами заболевания (госпитализация в связи с декомпенсацией, пересадка сердца, летальный исход).

Растворимый ингибитор онкогенности (sST2) относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), также известен, как стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2. Его естественным лигандом выступает интерлейкин-33 (IL-33), представляющий собой провоспалительный высокоорганический белок, секретируемый кардиомиоцитами и фиброластами в

ответ на напряжение миокарда [102]. Кроме того, IL-33 является частью кардиопротекторной сигнальной системы IL-33/ST2. Однако роль sST2 в диагностике СНсФВ изучена недостаточно. Имеющиеся в настоящее время данные немногочисленных исследований являются неоднозначными и неубедительными. В отличие от NPs, концентрация sST2 у пациентов с СНсФВ не зависит от половозрастных признаков, ИМТ, ЧСС, наличия ФП [89, 200]. В исследовании KB Shah и соавт. [172] было показано, что концентрация sST2, в отличие от уровня NT-proBNP, слабо или вообще не коррелировала с эхокардиографическими параметрами систолической и диастолической дисфункции. Авторы предположили, что эти данные могут свидетельствовать о том, что патофизиологические механизмы, приводящие к повышению уровня sST2, несколько отличаются от тех, которые индуцируют высвобождение NPs, а секреция sST2 может быть модулирована механизмами, отличными от таковых при структурных заболеваниях сердца, сопровождающихся растяжением миокарда. sST2, по сравнению с другими маркерами воспаления, является наиболее сильным и клинически значимым прогностическим предиктором кардиоваскулярных событий и смертности [16]. В том же исследовании KB Shah и соавт. [172], было показано, что увеличение sST2, но не NT-proBNP, было мощным независимым прогностическим фактором смертности у пациентов с СНсФВ. Помимо этого, показатели sST2 независимо предсказывают 1-летнюю смертность и предоставляют исследователям более обширную информацию в отличие от NPs [68].

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) принадлежит к суперсемейству рецепторов трансформирующего фактора роста  $\beta$ -цитокинов (TGF- $\beta$ ). Уровни экспрессии GDF-15 в таких клетках, как кардиомиоциты, фибробласты, значительно повышаются в ответ на сердечно-сосудистые повреждения в виде перегрузки давлением, ХСН, ишемии, атеросклероза, а также при патологических ситуациях, связанных с воспалением и ремоделированием ЛЖ. Высокий показатель GDF-15 в плазме положительно коррелирует с массой ЛЖ у пожилых людей, а также является независимым предиктором ГЛЖ у гипертоников

[203]. В исследовании DIAST-CHF, включавшем 1935 пациентов, было обнаружено, что уровень GDF-15 имеет значимую связь с эхокардиографическими параметрами, указывающими на диастолическую дисфункцию и повышенное давление наполнения левого желудочка. В частности, этот биомаркер коррелировал с индексом массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ), индексированным объемом левого предсердия (иЛП) и отношением E/e', которые служат ключевыми показателями функции диастолы. При этом, в отличие от sST2, концентрация GDF-15 проявляет более тесную зависимость от этих эхокардиографических характеристик. Помимо этого, GDF-15 может служить в качестве биомаркера для дифференцировки фенотипов ХСН. В том же исследовании авторы предположили, что комбинация GDF-15 и NT-proBNP является более привлекательной для диагностики ХСН, поскольку первый может указывать на заметную роль системного воспаления, а второй связан с напряжением стенок ЛЖ [178]. Кроме того, комбинация этих биомаркеров обеспечивает лучшую дифференциальную диагностику между СНсФВ и СНнФВ [166].

Галектин-3 (GAL-3) представляет собой растворимый β- галактозид-связывающий лектин, значительная экспрессия которого происходит при дифференцировке моноцитов в макрофаги [125]. Он выделяется активированными макрофагами и участвует в регуляции нескольких физиологических и патологических процессов, лежащих в основе развития СНсФВ, включая иммунное воспаление и фиброз [209]. GAL-3 может выступать в роли биомаркера, отражающего повреждение тканей, независимо от степени напряжения миокарда, а также его фиброза [61, 209]. При метаболических заболеваниях, которые типичны для пациентов СНсФВ, возможность GAL-3 диагностировать СНсФВ не всегда может быть связана с воспалением. J. Weigert и соавт. в своём исследовании обнаружили, что при ожирении GAL-3 повышается, а висцеральный жир может способствовать более высокой его концентрации в воротной вене [196]. В работе СК Wu и соавт. исследователи обнаружили значительную корреляцию уровней GAL-3 со степенью диастолической дисфункции [202]. В исследовании RELAX

[35] анализировался уровень GAL-3 у 216 пациентов с СНсФВ, при этом было отмечено значительное его повышение у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ. Однако никакой связи между показателями GAL-3 и тяжестью гипертрофии ЛЖ, систолической или диастолической дисфункцией обнаружено не было. Связь с концентрическим ремоделированием стала менее очевидной после коррекции фокуса на половозрастные критерии и/или цистатин С.

В некоторых исследованиях отмечается роль GAL-3 в качестве нового независимого предиктора смертности у пациентов с СНсФВ [69, 78, 125, 173, 191]. В крупном исследовании (1023 пациента) СК de Voer и соавт. определяли базовые уровни GAL-3 в плазме для прогнозирования исходов при различных фенотипах ХСН. При этом было показано, что GAL-3 являлся независимым маркером неблагоприятного прогноза, а его уровень был значительно выше в группе больных с СНсФВ в сравнении с группой пациентов с СНнФВ [69].

Поскольку симптомы при СНсФВ и СНнФВ схожи, особенно при наличии ожирения у первых, предпочтительными для диагностики являются визуализирующие методы обследования [155], основанные на выявлении прямых или косвенных признаков повышенного давления наполнения (ДН) ЛЖ.

## **1.6 Эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Всем пациентам с одышкой рекомендовано проведение стандартной ЭхоКГ в покое для определения величины ФВ ЛЖ, диастолической дисфункции и изменений геометрических характеристик ЛЖ у больных, а также для исключения других причин одышки, например, СНнФВ, клапанных заболеваний сердца, первичной легочной гипертензии [99].

### **1.6.1 Стресс-эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Проведение стандартной ЭхоКГ в покое может быть недостаточным для диагностики СНсФВ, поскольку одышка у части больных с этим фенотипом ХСН проявляется только во время физической нагрузки [79]. Значение  $E/e' > 15$  подтверждает наличие диастолической дисфункции (ДД) у пациентов с СНсФВ [11]. Но при величине  $E/e'$  8-15 пациенты с признаками и симптомами СНсФВ попадают в «серую зону». В этой связи, в соответствии с последними рекомендациями ESC, в случае выявления неопределенных данных при ЭхоКГ в покое, для получения дополнительной информации рекомендовано использование диастолического стресс-теста, особенно у пациентов на раннем этапе развития СНсФВ [153].

В ряде исследований с участием пациентов с СНсФВ продемонстрированы более заметные нарушения диастолической функции во время физической нагрузки, чем в покое [79, 183]. Основными параметрами ЭхоКГ при проведении стресс-теста являются  $E/e'$  и максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR), а их комбинация может иметь важное клиническое значение у пациентов с подозрением на СНсФВ. В исследовании Donal и соавт. скорость  $E/e'$  и TR, зарегистрированные во время упражнений, продемонстрировали прогностическую ценность. Стресс-ЭхоКГ может считаться положительной, если  $E/e'$  увеличивается до  $\geq 15$  в сочетании с или без максимальной скорости TR  $> 3,4$  м/с [73]. Однако, увеличение только максимальной скорости TR не следует использовать для диагностики СНсФВ поскольку это может быть вызвано нормальным гипердинамическим ответом на физическую нагрузку [140].

## **1.6.2 Кардиопульмональное тестирование в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Еще одним исследованием, которое может применяться у пациентов с СНсФВ, но не включенным в диагностические руководства, является кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ). Тем не менее, поскольку больные ХСН и ожирением имеют низкую толерантность к нагрузке и хуже переносят ее, в отличие от здоровых лиц, КПНТ может применяться как метод объективной оценки уровня физической работоспособности и определения задействованных патогенетических механизмов, приводящих к ее снижению [14, 152]. Также использование КПНТ способно разграничить причины одышки у пациентов с СНсФВ, например, детренированность, скрытые ССЗ, ожирение. Основными параметрами, имеющими диагностическое и прогностическое значение для данной группы больных, являются метаболические показатели, такие как потребление кислорода ( $VO_2$ ), выделение углекислого газа ( $VCO_2$ ), коэффициент легочного газообмена (RER), вентиляционный анаэробный порог (ВАП), вентиляционные показатели - минутная вентиляция легких (VE), дыхательный объем (VT), параметры легочного газообмена - отношение VE к объему выделенного  $CO_2$ , пиковое потребление кислорода ( $maxVO_2$ ) [14]. В настоящее время существует небольшое количество данных о диагностической полезности КПНТ при СНсФВ, а большинство исследований было сосредоточено на его прогностической роли. Сообщается, что у больных СНсФВ выявляется пониженный уровень  $VO_2$ , что характеризуется нарушением пикового сердечного выброса и ударного объема [93]. Индексирование этого параметра к массе тела улучшает прогнозирование риска у больных СНсФВ и ожирением. В исследовании З.М. Гиевой и А.Р. Богданова у пациентов с ожирением 1-2 ст, но без ХСН, толерантность к нагрузке не была нарушена, а  $VO_2$  было в пределах нормальных показателей [12]. Больные с ожирением и СНсФВ характеризовались достоверно более выраженным снижением толерантности к нагрузке и  $VO_2$ . Эти результаты

показали, что у больных СНсФВ и ожирением происходит нарушение насосной функции сердца, чего достаточно для развития недостаточной альвеолярной вентиляции и снижения аэробной мощности мышц. Такие изменения впоследствии приводят к ограничению физической нагрузки, что может быть причиной прогрессирования ожирения.

В исследование W. Nadruz и соавт. было включено 973 пациента, при этом оценивалось прогностическое значение  $VO_2$  и кривой  $VE/VCO_2$  в трех группах больных ХСН: СНсФВ, СНпФВ, СНнФВ [139]. Результаты анализа показали, что оба этих параметра имеют независимую прогностическую ценность в отношении госпитализаций и всех причин смертности в группе СНсФВ. Также величины этих параметров ассоциировались с большим количеством неблагоприятных исходов в группе СНсФВ, по сравнению с СНнФВ, что обеспечивало более точное определение риска в этих двух группах.

В другом исследовании J. Yan и соавт. [204] сообщили, что кривая  $VE/VCO_2$ , но не  $VO_2$ , была связана со смертностью от любых причин даже после поправки на клинические параметры и уровни NPs, что расходится с результатами исследования A. Shafiq и соавт. [170], в котором у 173 пациентов с СНсФВ, наблюдавшихся в течение 5,2 лет,  $VO_2$  в отличие от  $VE/VCO_2$  был связан со смертностью от различных групп причин или трансплантацией сердца после установления фокуса на половозрастные критерии и терапию  $\beta$ -блокаторами.

### **1.6.3 Speckle-tracking эхокардиография в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

В ходе сокращения ЛЖ перемещается в радиальном, продольном и окружностном направлениях с реверсивным вращением верхушки и базальных отделов. За счет скоординированного сокращения всех слоев в здоровом сердце достигается максимально адекватный сердечный выброс. Особая ультразвуковая технология под названием «speckle tracking» (в переводе с англ. – отслеживание пятнистых структур), делает возможным изучение амплитуды движения

естественных акустических маркеров – так называемых пятнистых структур в миокарде. Данные акустические маркеры размерами от 20 до 40 пикселей произвольно и в равной мере рассредоточены по всему миокарду. Изменение расстояния между пятнами в ходе сокращения миокарда, которое отражает колебание длины лоцируемого участка сердца касательно изначального значения в процентах, носит название деформация [8].

Speckle-tracking эхокардиография – это относительно новый метод, позволяющий количественно оценить деформацию миокарда в нескольких плоскостях, обеспечивая более точную оценку локальной и глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ [53].

Визуализация деформации миокарда внедрена в клиническую практику главным образом для выявления дисфункции камер сердца. Деформацию можно определить при ЭхоКГ-исследовании с использованием тканевой доплерографии, но предпочтительной методикой является ЭхоКГ технология Speckle Tracking [136].

Также эту методику используют в качестве диагностического инструмента для оценки изменений в миокарде на ранних стадиях заболевания. У пациентов с СНсФВ эта методика может быть полезна для мониторинга эффективности лечения. При использовании этого метода исследования оцениваются такие параметры миокардиального сокращения, как продольная деформация (GLS), скорость деформации (SR) и радиальная деформация (GRS) [95]. Несмотря на сохраненную систолическую функцию ЛЖ, у пациентов с СНсФВ выявляются значимые нарушения параметров деформации [114, 137]. GLS подвержена более быстрым изменениям, чем циркулярная или радиальная деформация [29]. Мета-анализ 22 исследований показал, что у пациентов СНсФВ GLS была значительно ниже, чем у лиц в контрольной группе, а низкие уровни GLS были распространены только среди пациентов СНсФВ [137]. В исследовании Z Gregorova и соавт. пациенты СНсФВ имели худшие показатели GLS и циркулярной деформации, по сравнению с группой пациентов без ХСН [88]. Низкие показатели GLS

ассоциированы с сердечной-сосудистой смертностью и госпитализацией по поводу ХСН [137].

Кроме оценки функции ЛЖ, применение STE также может быть полезно и в оценке функции ЛП. М. Cameli и соавт. показали, что деформация ЛП обладает самой высокой диагностической точностью, чувствительностью и специфичностью в прогнозировании повышенного давления наполнения ЛЖ и является лучшей детерминантой легочного капиллярного давления и соответственно, предиктором СНсФВ [59]. Помимо этого, деформация ЛП позволяет дифференцировать пациентов с СНсФВ. М. Kurt и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СНсФВ деформация ЛП значительно ниже, в сравнении с контрольной группой [115].

### **1.7 Лечение больных хронической сердечной недостаточностью сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Высокая распространенность СНсФВ диктует растущую потребность в эффективном методе лечения этой группы населения. Однако на сегодняшний день эффективных средств терапии данного фенотипа ХСН не имеется. Препараты, улучшающие прогноз при СНсФВ, не смогли доказать свою результативность при СНсФВ, это объясняется совершенно иными механизмами развития данного заболевания [149].

В настоящее время для лечения СНсФВ рекомендованы основные классы препаратов, используемых при лечении СНсФВ, но они не доказали своей эффективности у данного фенотипа СН. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у этих пациентов продемонстрировало либо противоречивые, либо нейтральные результаты [150]. Так, например, по результатам мета-анализа 25 рандомизированных контролируемых испытаний (всего 18101 пациентов) при применении  $\beta$ -блокаторов было показано значительное снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистой

смертности, в то время как антагонисты РААС не продемонстрировали влияния на смертность [210]. Данные исследования TOPCAT [154], в котором для лечения СНсФВ применялся спиронолактон, не показали значительного улучшения исходов у данных больных. Однако, в рандомизированном исследовании SHARM, в котором в качестве основного препарата лечения применялся кандесартан, у пациентов СНсФВ было отмечено снижение частоты госпитализаций в связи с ее декомпенсацией, но также не наблюдалось влияния препарата на сердечно-сосудистую смертность [208].

Исходя из последних данных, согласно которым центральную патогенетическую роль в развитии данного фенотипа СН играет иммунное воспаление, вполне логичным представлялся выбор препаратов из группы статинов из-за их плеiotропного противовоспалительного эффекта. В ряде исследований статины показали положительные результаты у больных СНсФВ [40, 193]. Они способны улучшить окислительно-восстановительный баланс эндотелия и восстановить биодоступность NO [40]. В ретроспективном анализе L.Van Heerebeek и соавт. было показано, что у пациентов, принимавших статины, снижался уровень нитротирозина в миокарде, повышалась активность протеинкиназы G (PKG) и уменьшалась гипертрофия кардиомиоцитов [193]. Помимо этого, было отмечено, что терапия статинами не только снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но также оказывает благоприятное влияние на пролиферацию гладких мышц сосудов, эндотелиальную дисфункцию и снижает воспаление в сосудистой стенке [122].

В некоторых исследованиях было показано, что терапия статинами ассоциируется с уменьшением всех причин смертности и снижением госпитализации у пациентов с СНсФВ [120, 190]. В недавно опубликованном мета-анализе 15 исследований (более 75000 пациентов), сравнивались группы больных, принимавших и не принимавших статины. Авторами исследования было показано, что в первой группе риск смертности от всех причин существенно снижался [49]. Однако не все статины продемонстрировали свою высокую эффективность. По результатам мета-анализа 13 РКИ (всего 10966 пациентов) было показано, что

липофильные статины имеют преимущество перед гидрофильным розувастатином [54]. Лечение липофильными статинами значительно понижало смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту госпитализаций в связи с нарастанием тяжести ХСН по сравнению с лечением розувастатином [54].

А в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GISSI HF, назначенный пациентам с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ розувастатин никак не повлиял на клинические исходы заболевания [186]. Однако сведения о эффективности и безопасности статинов при СНсФВ немногочисленны, противоречивы и носят лишь отрывочный характер.

Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики и эффективного лечения СНсФВ несомненна. Однако необходимо констатировать наличие ряда нерешенных вопросов и противоречий, обусловленных, прежде всего, малочисленностью небольших пилотных, в т.ч. ретроспективных исследований и мета-анализов.

При отсутствии убедительных клинико-инструментальных и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии СНсФВ, определенные надежды связываются с проведением в таких случаях диастолического стресс-теста. Однако количество исследований, посвященных выявлению субклинической ХСН с сохраненной ФВ при стресс-ЭхоКГ и кардиопульмональном тестировании, крайне ограничено, а полученные в них результаты носят предварительный характер, также весьма противоречивы и требуют уточнения. Данное обстоятельство явилось главной причиной для проведения этого исследования.

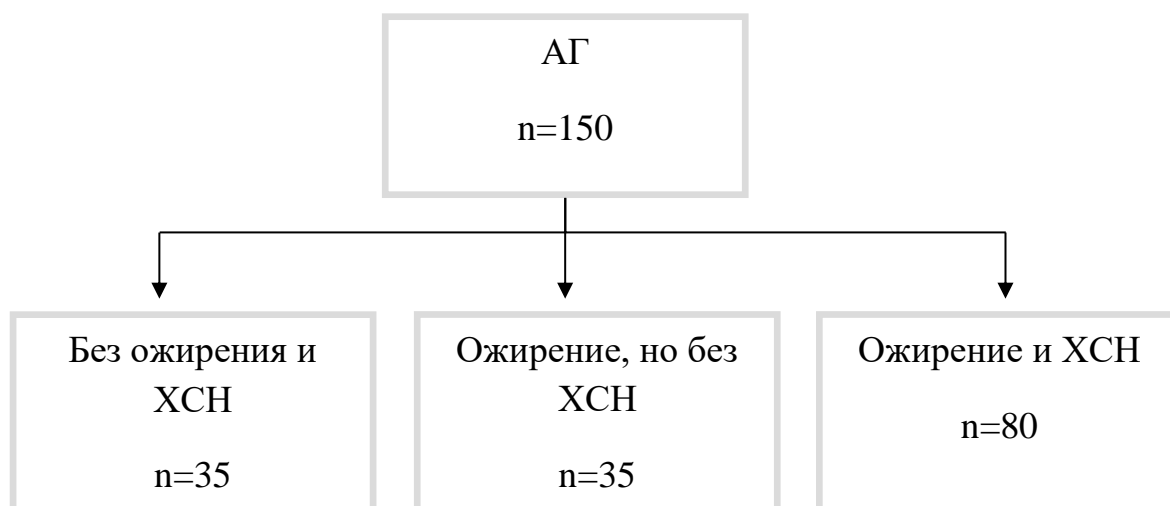
## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

### Дизайн исследования:

Исследование было выполнено на кафедре госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Обследование проводилось пациентам, госпитализированным в терапевтическое отделение ГКБ имени братьев Бахрушиных г. Москвы в период с 2017 по 2019 год.

В исследование включались пациенты:

- подписавшие информированное согласие;
- в возрасте 30-80 лет;
- с АГ (офисное АД  $\geq 140/80$  мм рт. ст.), в сочетании с ожирением (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ;
- с АГ с ожирением, но без ХСН;
- с АГ, но без ожирения и ХСН.



Критериями невключения в исследование являлись:

- отказ пациента участвовать в исследовании;
- наличие у пациента в анамнезе:
  - ИБС

- ОНМК;
- фибрилляции предсердий;
- тяжелой почечной и печеночной недостаточности;
- остеопороза;
- любого соматического заболевания в стадии декомпенсации;
- онкологических заболеваний;
- алкогольной или наркотической зависимости;
- психических расстройств.

После подписания информированного согласия пациентам, включившимся в исследование, осуществлялось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, которое включало сбор анамнеза с изучением длительности АГ, ожирения, предшествующего лечения; антропометрические измерения (рост, вес, расчет массы тела по индексу Кетле, окружность талии, окружность бедер), физикальное исследование, определение наличия и тяжести хронической сердечной недостаточности по шкале оценки клинического состояния больных ХСН (R. Cody, 1993 в модификации В.Ю. Мареева, 2000), офисное измерение АД, тест 6-и минутной ходьбы для определения ФК СН и толерантности к физической нагрузке, электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, суточное мониторирование АД (СМАД) с анализом центрального АД и ключевых показателей ригидности аорты, стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой, кардио-пульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), определение глобальной продольной деформации ЛЖ с помощью методики Speckle Tracking.

Всем пациентам проводился биохимический анализ крови с оцениванием липидного профиля, уровня глюкозы, креатинина, электролитов, а пациентам основной группы дополнительно проводилось измерение уровня BNP в плазме.

Все включенные в исследование больные при отсутствии противопоказаний принимали стандартную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β-блокаторы). Всем

пациентам основной группы была назначена стандартная терапия ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями ОССН-РКО-РНМОТ 2018 г., после чего они были разделены на две подгруппы. Пациентам 1-й подгруппы в связи с дислипидемией помимо стандартной терапии АГ и ХСН был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут., с последующе титрацией до рекомендуемых или максимально переносимых доз. Средняя его доза составила 36,7 мг/сут. Пациенты 2-й подгруппы от приема статинов отказались, либо имели противопоказания к их назначению и в этой связи получали только стандартную терапию АГ и ХСН.

В течение 12 месяцев участники исследования находились под наблюдением, которое включало пять запланированных визитов: визит включения, а затем контрольные – спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев (табл. 1). На втором и четвертом визитах было проведено только контрольное измерение АД, повторное определение массы тела и коррекция антигипертензивной терапии.

**Таблица №1.**

**Период наблюдения и методы исследования больных с АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Методы	Включение	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	Финальный визит (12 мес.)
ЭКГ	+	-	+	-	+
СМАД	+	-	+	-	+
ЭхоКГ в покое	+	-	+	-	+
Стресс-ЭхоКГ	+	-	+	-	+
КПТ	+	-	+	-	+
Speckle tracking	+	-	+	-	+

## 2.1 Общая характеристика больных

Всего в исследовании приняли участие 150 больных с АГ, ожирением из которых 39 мужчин (26%) и 111 женщин (74%). Средний показатель возраста у пациентов составил  $58,2 \pm 10,8$  лет. У 54 (36%) пациентов, набранных в исследование, отмечена АГ 1-й степени, у 31 (20,7%) – 2-й степени, у 65 (43,3%) – 3-й степени. Средняя длительность АГ у всех больных составила  $12,7 \pm 10,4$  лет.

ХСН была выявлена у 80 (53,4%) больных. По степени выраженности ХСН пациенты были распределены таким образом: ФК I – 25 (31,3%), ФК II – 43 (53,7%), ФК III – 12 (15,0%). Причиной развития СН у 80 (53,4%) пациентов была АГ в сочетании с одним или несколькими коморбидными заболеваниями, такими как ожирение, СД2, ХБП. Диагноз СНсФВ устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.).

Ожирение было выявлено у 115 (76,7%) пациентов, а 35 (23,3%) больных имели нормальную массу тела. У 64 (42,7%) больных диагностировано ожирение 1-й степени, у 33 (22,0%) – 2-й степени, у 18 (12,0%) – 3-й степени. Средняя длительность ожирения составила  $20,4 \pm 11,9$  лет.

В подгруппе пациентов с 1-й степенью ожирения среднее значение индексированной массы тела составило  $31,9 \pm 2,7$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ –  $106,0 \pm 7,1$  см, ОБ –  $112,9 \pm 7,1$  см. Соотношение ОТ к ОБ составило  $0,94 \pm 0,06$  см, что указывало об абдоминальном ожирении.

В группе больных с ожирением 2-й степени ИМТ составил  $37,0 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>. Значение ОТ составило  $115,3 \pm 8,7$  см, ОБ –  $121,5 \pm 5,8$  см. Отношение ОТ к ОБ составило  $0,95 \pm 0,08$  см, что также соответствовало абдоминальному ожирению.

Средний ИМТ у пациентов с ожирением 3-й степени в целом по подгруппе составил  $43,9 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>. ОТ в группе составил  $124,5 \pm 8,1$  см, ОБ –  $134,2 \pm 10,5$  см, а отношение ОТ/ОБ –  $0,93 \pm 0,09$  см, что свидетельствовало об абдоминальном ожирении.

При общеклиническом обследовании 84 (56,0%) пациентов жаловались на одышку при физической нагрузке, 6 (4%) – отмечали одышку в покое, 16 (10,7%) – одышку в ночное время; 62 (41,3%) больных предъявляли жалобы на слабость, 32 (21,3%) пациент отмечал перебои в работе сердца, 59 (39,3%) – сердцебиение, 21 (14,0%) – ночной кашель; у 28 (18,7%) пациентов выявлена пастозность стоп и голеней, у 37 (24,7%) – отеки.

В среднем за 6-ти минутный тест ходьбы испытуемые преодолевали расстояние 326,9 м. Ночной храп был отмечен у 91 больных (60,7%).

У пациентов выявлялись такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как: курение – у 30 (20%) больных, дислипидемия – у 46 (30,7%), сахарный диабет (СД) или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 38 (25,3%) больных. Отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям был выявлен у 86 (57,3%) больных. ЧСС более 80 уд/мин в покое выявлено у 30 (20%) больных.

Наблюдение велось на протяжении 12 месяцев, в течение которого не было зарегистрировано ни ухудшения сопутствующих патологий, ни случаев смертельного исхода.

## **2.2 Методы исследования**

**Офисное измерение АД** проводилось у всех пациентов, участвовавших в исследовании, в положении сидя после 5 минут покоя. Использовался автоматический тонометр Omron 5 (Япония). За час до процедуры участникам рекомендовалось воздержаться от приема пищи, а также не курить в течение 1,5-2 часов. Кроме того, исключался прием тонизирующих напитков, включая кофе и алкоголь, чтобы избежать влияния внешних факторов на результаты.

На первом визите давление измерялось на обеих руках для выявления возможной значимой асимметрии. Если при измерении АД обнаруживалась разница свыше 10 мм рт. ст. между руками, дальнейшие процедуры проводились исключительно на той руке, где показатели были выше. Каждое измерение состояло из трёх последовательных замеров, между которыми выдерживалась

пауза не менее двух минут. Первый замер не учитывался при окончательном расчёте, а для анализа брали усреднённое значение второго и третьего результатов. В соответствии с установленными стандартами, АД считалось в пределах нормы, если его показатели не превышали 140/80 мм рт. ст.

**Антропометрические параметры.** Измерение роста пациента проводилось в положении стоя однократно с использованием ростомера. Вес пациента регистрировали на каждом этапе обследования с помощью электронных весов. ИМТ рассчитывали у каждого участника исследования по индексу Кетле (ИМТ = масса тела (кг)/[рост (м)]<sup>2</sup>). В зависимости от ИМТ пациенты разделялись на группы:

- нормальная масса тела (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение I степени (30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение II степени (35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение III степени (более 40,0 кг/м<sup>2</sup>).

Окружность талии (ОТ) измеряли по выступающей части живота на уровне пупка. Измерение окружности бедер (ОБ) проводилось ниже больших бедренных бугров. Нормальными значениями ОТ полагали до 102 см у мужчин, 88 см у женщин. Нормальными значениями соотношения ОТ/ОБ полагали до 0,9 у мужчин, 0,85 у женщин.

**Тест 6-минутной ходьбы.** Пациент должен был пройти по больничному коридору, длина которого составляла 25 метров, в течение 6-и минут, прилагая усилия для преодоления максимальной дистанции. Больной по своему усмотрению мог сбавлять темп ходьбы или прекращать ходьбу при ухудшении самочувствия, ограничивающих больного. Время на необходимый для пациента отдых входило в установленные шесть минут. Критерием для оценки являлось количество пройденных метров за отведенное время.

В целях объективизации функционального класса (ФК) ХСН оценка результатов теста проводилась по критериям:

I ФК ХСН – пройденное расстояние в 425-550 м

II ФК ХСН – пройденная дистанция в 301-425 м

III ФК ХСН – пройденный путь в 151-300 м

IV ФК ХСН – пройденная дистанция не превышала 150 м.

**Лабораторное исследование.** В ходе лабораторных исследований осуществлялся комплексный анализ крови с целью определения различных биохимических параметров: определение показателей липидного спектра крови: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), глюкозы, креатинина, электролитов ( $K^+$ ,  $Na^{2+}$ ), печеночных трансаминаз (АсТ, АлТ), общего билирубина. Для подтверждения ХСН пациентам измерялся уровень мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP) цельной крови или плазмы с помощью экспресс-анализатора Triage MeterPro. Пороговыми значениями BNP считали 35 пг/мл.

**Электрокардиография.** Для записи электрокардиограммы применялся американский прибор GE Mac 600. Пациенты находились в положении лежа на спине, а лента аппарата двигалась со скоростью 25 мм в секунду. Анализ ЭКГ охватывал оценку сердечного ритма, частоты сокращений, ориентации электрической оси сердца, а также измерение временных параметров — длительности комплекса QRS и интервала PQ. Коррекция интервала QT осуществлялась с использованием формулы Базетта. При выявлении гипертрофии левого желудочка опирались на классические количественные показатели: индекс Соколова-Лайона, Корнельский индекс и произведение Корнеля. Помимо этого, ЭКГ служила для исключения ишемии миокарда, обнаружения гипертрофии миокарда и диагностики нарушений ритма и проводимости у всех участников исследования.

**Суточное мониторирование АД (СМАД)** и связанных с ним параметров выполнялись при помощи программно-аппаратного комплекса VPLab Vasotens, разработанного российской компанией «Петр Телегин». Этот комплекс обеспечивал круглосуточный мониторинг АД без инвазивного вмешательства. Помимо регистрации периферического давления, устройство также позволяло анализировать показатели центрального артериального давления, частоту пульса и

жесткости сосудистой стенки. Для обработки собранной информации использовалось специализированное программное обеспечение, основанное на технологии Vasotens, что обеспечивало точную интерпретацию результатов.

Перед началом проведения мониторинга пациентам выдавали подробные инструкции по ведению дневника, в котором необходимо было фиксировать важные события суток на время исследования: периоды активности, время сна и пробуждения, особенности сна, прием пищи и лекарств, а также любые появившиеся симптомы. Измерения артериального давления осуществлялись на нерабочей руке в течение суток с определённой периодичностью — каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью. Для сохранения точности результатов разрешалось допускать не более 15% пропущенных или некорректных измерений. Для того, чтобы определить показатели центральной гемодинамики, включая скорость пульсовой волны (СПВ), измерялась длина аорты при помощи обычной сантиметровой ленты. В качестве эталонного значения длины аорты использовали расстояние от верхней части грудины до лонной кости, выраженное в сантиметрах.

Для изучения ключевых параметров артериального давления в центральных и периферических сосудах использовали суточное мониторирование давления (СМАД) (приложение №1).

**Эхокардиография.** Для выполнения стандартного эхокардиографического исследования применялся аппарат высокого класса VIVID 7 производства компании General Electric (США) в М-, В- и доплеровских режимах в соответствии с американскими и европейскими рекомендациями (2012). Пациент находился в положении на левом боку, при этом одновременно регистрировалась электрокардиограмма. Все измерения выполнялись из стандартных эхокардиографических точек доступа.

Линейные показатели оценивались на основе изображений, полученных в В- и М- режимах в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ. При анализе учитывались такие параметры, как толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, продольный размер ЛП в

конце систолы желудочков. В этой позиции также измерялась толщина эпикардального жира (ЭПЖ) перпендикулярно свободной стенке ЛЖ в конце диастолы. Измерения проводили в нескольких сердечных циклах с их последующим усреднением.

Определялась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) с последующей индексацией на площадь поверхности тела (иММЛЖ) или рост<sup>2,7</sup> (иММЛЖр) у пациентов с ожирением. ММЛЖ рассчитывалась с использованием рекомендованной ASE формулы для оценки массы ЛЖ:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * (1,04 * [1,04 * (\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ грамм.}$$

Рассчитывали показатель относительной толщины стенок по общепринятой формуле:

$$\text{ИОТ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})/\text{КДРЛЖ}.$$

Оценивали ИОТ < 0,42 как норму.

Учитывая иММЛЖ и ИОТ определяли типы ремоделирования ЛЖ (рис.1):

1. Нормальная геометрия (значения иММЛЖ и ИОТ в пределах нормы)
2. Концентрическое ремоделирование (нормальная иММЛЖ и ИОТ > 0,42)
3. Концентрическая гипертрофия (повышенные значения иММЛЖ и ИОТ > 0,42)
4. Эксцентрическая гипертрофия (повышенные значения иММЛЖ и ИОТ < 0,42).

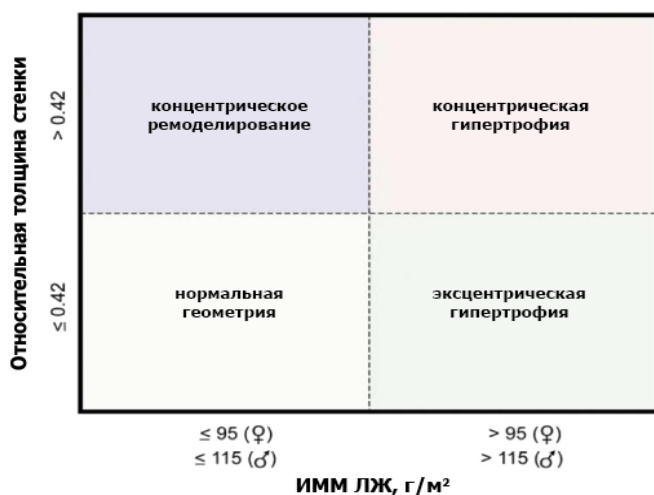


Рис.1 Типы ремоделирования

Для оценки объемов сократительной способности и ЛЖ применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиции в конце диастолы и в конце систолы. Оценивались такие показатели как:

1. Конечный диастолический объем (КДО, мл) и конечный систолический объем (КСО, мл).
2. Ударный объем (УО, мл) определялся как разница между КДО и КСО.
3. ФВ, (%) – соотношение ударного объема (УО, мл) и конечно-диастолического объемов (КДО) ЛЖ.

$$\text{ФВ} = \text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО}$$

Помимо этого, рассчитывали объем ЛП также по биплановому методу дисков, площадь и объем ПП. Индексированный объем ЛП (иЛП) определялся как отношение объема ЛП к ППТ.

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (АОЭ) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ) 2016 г. Оценка ДФ ЛЖ проводилась из апикальной четырехкамерной позиции с использованием импульсно-волновой доплерографии для трансмитрального потока. Контрольный объем RW устанавливался на кончиках створок МК после чего анализировались:

1. Пик E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ;
2. Пик A – максимальная скорость наполнения систолы левого предсердия;
3. Соотношение пиков E/A;
4. Продолжительность волны A;
5. Время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ – измерялось от вершины пика E до пересечения нисходящей части спектра раннего трансмитрального кровотока.

Для оценки времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР) использовался постоянно-волновой доплер (CW) в апикальной пятикамерной позиции. Данный показатель определялся как промежуток времени от момента закрытия аортального или пульмонального клапана и началом пика E

трансмитрального кровотока. При этом контрольный объем доплера располагался в выносящем тракте левого желудочка, между митральным и аортальным клапанами.

При использовании импульсно-волновой тканевой доплерографии (TDI) проводили измерения максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в его медиальной (e' септ) и латеральной (e' лат) областях, определяли средний показатель отношения E/e' и скорость пиковой систолической волны кровотока (пик S). Значения e' септ выше 7 см/с и e' лат выше 10 см/с рассматривались как референсные нормы.

Для определения степени недостаточности на трикуспидальном клапане применяли постоянно-волновую доплерографию (CW), позволяющую измерить максимальную скорость регургитации. По полученным данным вычисляли величину систолического давления в легочной артерии (мм рт. ст.).

Кроме этого, были оценены дополнительные параметры, отражающие наличие повышенного давления наполнения (ДН) ЛЖ. Оценка кровотока в легочных венах проводилась с помощью PW в апикальной четырехкамерной позиции. Анализировали продолжительность волны Ag кровотока в легочных венах и разницу продолжительности волн A и Ag.

Также рассчитывали соотношение ВИВР и интервала между началом трансмитрального кровотока и началом диастолического подъема основания ЛЖ (TE-e'). Кроме того, определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), проводили расчет индекса Tei (миокардиальный рабочий индекс, МРИ) в режиме PW трансмитрального потока в апикальной пятикамерной позиции. Контрольный объем устанавливали в выносящем тракте ЛЖ ближе к передней створке МК. Для определения МРИ измеряли время между окончанием предыдущего и началом последующего трансмитрального потока (T) и время изгнания крови в аорту (ET). МРИ рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{МРИ} = T - \text{ET}/\text{ET}$$

Для оценки диастолической функции правого желудочка применялись описанные ранее методы сканирования. Из апикального четырехкамерного

доступа с помощью импульсно-волнового доплера определяли характеристики кровотока через трикуспидальный клапан, включая максимальные значения волн E и A, их соотношение (E/A), а также DT. Кроме того, в тканевом доплеровском режиме фиксировали скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (e'). Все ЭхоКГ исследования в динамике проводились диссертантом лично на одной и той же ультразвуковой диагностической системе.

По рекомендациям Американского общества эхокардиографии (АОЭ) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ) 2016 г. ДФ ЛЖ оценивают по 4 основным признакам: 1. отношение  $E/e'_{ср} > 14$ ; 2.  $e'_{септ} < 7$  см/с,  $e'_{лат} < 10$  см/с; 3.  $V_{max} TP > 2,8$  м/с; 4. иЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>). При выявлении у пациента 3 и более признаков, диагностировалась ДД ЛЖ. При выявлении только 1 признака, ДД ЛЖ исключалась. При выявлении 2 признаков, результат расценивался как неопределенный.

### **Стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой**

Всем пациентам была проведена стресс-ЭхоКГ с дозированной, ступенчато возрастающей физической нагрузкой в соответствии с рекомендациями Европейской Эхокардиографической Ассоциации [26] на горизонтальном велоэргометре Ergoline (Германия) с программным обеспечением MetaControl 3000 и блоком нагрузочного газоанализа. Положение пациента во время исследования полулежа с левым поворотом на 10-45°. В начале эксперимента испытуемый осуществлял педалирование в течение одной минуты без применения сопротивления, что служило этапом разогрева. Частота вращения педалей при этом находилась в диапазоне 35-40 оборотов в минуту. После этого нагрузка стартовала с 25 Вт и постепенно возрастала на 25 Вт каждые 3 мин до достижения субмаксимума ЧСС, определяемого по формуле Shepherd [20] или возникновения критериев прекращения пробы (нарастающая одышка, резкое утомление больного, боль и слабость в мышцах ног, отказ от дальнейшего продолжения исследования, признаки периферической гипоперфузии, гипертоническая реакция с достижением систолического АД до 200 мм рт. ст., возникновение более средней и выраженной

интенсивности за грудиной, ишемические изменения на ЭКГ, устойчивая желудочковая аритмия).

Длительность периода восстановления составляла 6 минут. В течение всего исследования регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЧСС и измеряли АД каждые 3 минуты как при физической нагрузке, так и в период восстановления. Нагрузка увеличивалась ступенчато с одновременным выполнением ЭхоКГ. На каждой ступени оценивалась степень одышки и усталости пациента по шкале Борга.

Эхокардиографические параметры измерялись в исходном состоянии, на ступени нагрузки 50 Вт, при достижении анаэробного порога и/или субмаксимальных показателей ЧСС, а также в периоде восстановления. Основные измеряемые параметры были пики E и A, E/A, DT, e'септ, e'лат, E/e', Vmax TP. Регистрировали изображения, полученные в апикальных четырех-, двух- и трехкамерной позициях и сохраняли их для дальнейшего анализа деформации миокарда во время нагрузки.

### **Кардиопульмональное нагрузочное тестирование**

У всех пациентов во время КПНТ анализировались параметры газообмена в состоянии покоя, во время нагрузки и в период восстановления. Перед проведением исследования оборудование калибровалось в соответствии с рекомендациями производителя. В базу данных системы вносили информацию о пациенте. На лице пациента закрепляли специальную маску с откалиброванным датчиком потока и системой забора газов для анализа. Оценивали ряд основных показателей:  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , VE, соотношение  $VE/VO_2$ , соотношение  $VE/VCO_2$ , VT (дыхательный объем) и BR (дыхательный резерв).

1. Потребление кислорода ( $VO_2$ ) – количество кислорода, потребляемого пациентом каждую минуту. Пиковое потребление кислорода определяли на заключительной ступени нагрузки. На основании антропометрических данных и

возраста по методу Astrand-Ryhming (Astrand, P.-O. & Ryhming, I, 1954) определяли  $\max \text{VO}_2$  от должного.

2. Продукция углекислого газа ( $\text{VCO}_2$ ) – количество  $\text{CO}_2$ , вырабатываемого организмом каждую минуту, рассчитывалась, исходя из концентрации углекислого газа на вдохе и выдохе.

3. Анаэробный порог – период нагрузки, при которой энергетическая потребность тканей в кислороде начинает превышать уровень его потребления, что сопровождается увеличением уровня лактата в крови. Для определения анаэробного порога оценивали 2 основные точки:

1. от начала непрерывного возрастания вентиляционного эквивалента по кислороду и парциального давления кислорода в конечной порции выдыхаемого воздуха;

2. от момента последовательного и непрерывного снижения вентиляционного эквивалента по углекислому газу и парциальному давлению углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха. Фиксировали время возникновения анаэробного перехода.

4. Минутная вентиляция ( $\text{VE}$ ) – объем воздуха, который пациент выдыхает каждую минуту, выраженный в литрах в минуту.

5. Отношение минутной вентиляции к объему выделенного  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) отражает начало компенсаторной гипервентиляции и сопровождается снижением парциального давления  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе.

### **Speckle-tracking эхокардиография**

Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS), скорость деформации (SR) ЛЖ были определены с использованием технологии Speckle Tracking ЭхоКГ при помощи программного обеспечения EchoPAC всем пациентам исследования. Для анализа были записаны видеопетли апикальных сечений в двухмерном ультразвуковом режиме со стабильной ЭКГ картиной. Для повышения точности трекинга выполняли запись во время вдоха или выдоха пациента в зависимости от качества изображения с оптимальной частотой кадров от 60 до 90 в сек. Как только

производилась разметка точками спекла по линии эпикарда и миокарда, активировался программный алгоритм слежения акустических пятен и генерировало топографическое представление всех 17 проанализированных сегментов (bull's eye), а также графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ и его сегментов. При необходимости производили коррекцию точек слежения. По итогам анализа всех трех поперечных сечений получали данные о продольной деформации миокарда, представленных как в виде усредненных значений, так и по отдельным сегментам ЛЖ. Изображения с неоптимальной визуализацией были исключены из анализа. Нормальные значения GLS были определены как  $>-18\%$ , значения GLS от  $-16$  до  $-18$  считали нижнепороговыми или в «серой зоне».

### **Статистический анализ**

Для статистической обработки материала использовался лицензионный пакет программ "Stastica 10.0" (StatSoft, США). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n,%), а для количественных признаков с нормальным распределением, приводилось среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). При неверном распределении количественного признака рассчитывалась медиана, верхний и нижний квартиль ( $M_e$  [25%; 75%]). Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением, использовались параметрические методы, в остальных случаях – непараметрические. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, а по качественным показателям — с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера.

Исследование проведено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Этическим Комитетом.

## **ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

### **3.1 Клинико-анамнестические данные больных**

Для изучения влияния ожирения на развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) все больные с артериальной гипертонией (АГ) были разделены на 3 группы: в 1-ю группу входило 35 пациентов с нормальной или незначительно сниженной массой тела и АГ, 2-ю – 35 пациентов с АГ и ожирением, в 3-ю группу вошли 80 пациентов с АГ, ожирением и СНсФВ. Общая характеристика включенных больных представлена в табл. 7. Согласно полученным данным, в группе больных СНсФВ достоверно чаще встречались женщины, тогда как в других группах существенной разницы по этому признаку выявлено не было. Средний возраст больных в 3-й группе был значительно выше, чем в 1-й и 2-й группах, в которых пациенты были сопоставимы по возрасту. Ожирение 3 степени наиболее часто верифицировалось у больных СНсФВ и обосновано сопровождалось достоверным увеличением окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ/ОБ, по сравнению с тучными пациентами без сердечной недостаточности, что свидетельствовало о более выраженном абдоминальном распределении жировой ткани. В группе пациентов с СНсФВ отмечалось более длительное течение АГ, среди этих больных чаще диагностировалась АГ 3 степени. У больных с ожирением АГ имела более тяжелое течение, чем у пациентов с нормальной массой тела, однако достоверных различий по продолжительности и уровню АД между данными группами не обнаружено. При анализе анамнестических данных у больных СНсФВ чаще других выявлялись такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, отягощенная наследственность.

Таблица 7.

Клинико-anamнестические данные и факторы риска у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование

Показатели		1-я группа, АГ (n=35)	2-я группа, АГ+ожирение (n=35)	3-я группа, СНсФВ+АГ+ ожирение (n=80)
Пол (%)	Муж.	13 (37,1%)	17 (48,6%)	10 (12,5%)*#
	Жен.	22 (62,9%)	18 (51,4%)	70 (87,5%)*#
Возраст (годы) M±SD		49,0±7,3	48,2±6,0	66,2±6,0*#
Длительность ожирения (годы) M±SD		-	14,7±10,5	22,4±11,9
Степень ожирения (%)	1-я	-	21 (60%)	42 (52,5%)
	2-я	-	11 (31,4%)	22 (27,5%)
	3-я	-	3 (8,6%)	16 (20%)#
Окружность талии, см (M±SD)	Муж.	90,4±6,8	106,3±14,8*	121,8±9,6*#
	Жен.	81,6±10,3	98,9±16,4*	111,2±10,3*#
Отношение ОТ/ОБ (M±SD)	Муж.	0,86±0,04	0,97±0,05*	1,04±0,05*#
	Жен.	0,79±0,05	0,88±0,09*	0,92±0,06*#
Длительность АГ (годы) Med.(25%-75%)		2,0 (1,0-6,0)	4,5 (2,0-10,0)	16,0 (10,0-25,0)*#
Степень АГ (%)	1-я	29 (82,9%)	24 (68,6%)	1 (1,3%)
	2-я	6 (17,1%)	10 (28,6%)	14 (17,5%)
	3-я	0	1 (2,8%)	65 (81,2%)
Факторы сердечно-сосудистого риска (%)	Курение	7 (20,0%)	14 (40,0%)*	9 (11,3%)#
	Дислипидемия	8 (22,9%)	9 (25,7%)	40 (50,0%)*#
	СД	0	4 (11,0%)	38 (47,5%)#
	Отягощенный анамнез	14 (40,0%)	4 (11,4%)*	69 (86,3%)*#
Храп в ночное время (%)		9 (25,7%)	20 (57,1%)*	63 (78,8%)*
Одышка при физической нагрузке (%)		0	6 (17,1%)	72 (90%)*#
6-ти минутный тест ходьбы, м Med.(25%-75%)		475,0 (465,0-575,0)	425,0 (375,0-430,0)	337,5*# (250,0-370,0)
Заболевания периферических артерий		2 (5,7%)	5 (14,3%)	15 (18,9%)
Заболевания почек		1 (2,9%)	3 (8,6%)	16 (20,0%)*#
Заболевания щитовидной железы		5 (16,7%)	1 (3,3%)	25 (31,3%)*#

\* - p<0,05 в сравнении с 1-й группой, # - p<0,05 в сравнении с 2-й группой.

*Примечание: СД – сахарный диабет, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.*

Пациенты 3-й группы значительно чаще жаловались на одышку при минимальной физической нагрузке и демонстрировали низкие результаты в 6-ти минутном тесте ходьбы. Наличие обструктивного апноэ сна, проявляющегося храпом в ночное время и тем самым усугубляющего течение АГ, чаще выявлялось у лиц с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Кроме того, такие сопутствующие патологии, как атеросклероз периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и заболевания щитовидной железы, выявлялись преимущественно у пациентов с ожирением, особенно у тех, кто страдал СНсФВ.

*Таким образом, СНсФВ чаще выявлялась у женщин более старшего возраста, с длительным неблагоприятным течением АГ и выраженным ожирением, что подтверждалось достоверным увеличением показателей абдоминального распределения жировой ткани. У тучных пациентов чаще выявлялись факторы сердечно-сосудистого риска и сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек, атеросклероз периферических артерий, отмечалось более тяжелое течение АГ, по сравнению с гипертониками, имеющими нормальную массу тела.*

### **3.2 Данные суточного мониторинга АД и основных показателей сосудистой жесткости у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Согласно полученным данным (табл. 8) во всех группах отмечалось повышение среднего суточного и дневного САД и ДАД, более выраженное в группе больных СНсФВ. У пациентов с АГ без сопутствующих заболеваний отмечалась нормализация среднего ночного САД, тогда как в группах больных с ожирением этот показатель оказался достоверно выше, что, возможно, связывается с трудностями достижения контроля АД в течение суток у данной категории пациентов. Достоверно более высокое значение среднего суточного, дневного и ночного ПАД, а также более низкие уровни ДАД могут свидетельствовать о преобладании в группе больных СНсФВ изолированной систолической АГ,

которая имеет неблагоприятное прогностическое значение и характеризуется повышенной аортальной жесткостью.

**Таблица 8.**

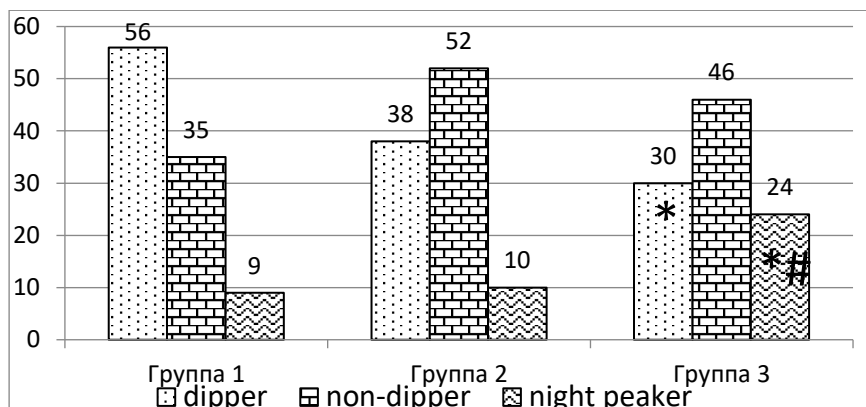
**Основные параметры СМАД у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Параметры		1-я группа, АГ (n=35)	2-я группа, АГ+ожирение (n=35)	3-я группа, СНсФВ+АГ+ ожирение (n=80)
Среднее САД (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	133,0±6,3	133,8±26,3	138,1±16,4
	День	138,5±5,6	142,8±11,5	139,9±16,4
	Ночь	117,2±3,2	127,9±10,8*	131,8±17,9*
Среднее ДАД (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	85,7±6,2	89,0±6,7	77,9±9,9*#
	День	87,8±6,4	92,6±7,4	80,1±9,5*#
	Ночь	74,0±9,8	79,5±8,9	71,4±9,9#
Среднее ПАД (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	43,8±3,6	49,7±7,9	60,3±13,5*#
	День	44,3±6,1	50,2±8,8	59,4±12,6*#
	Ночь	41,6±8,0	48,4±6,7*	59,7±12,9*#
ИВ САД Med. (25%-75%)	Сутки	43 (33-61)	72,5 (47-85)*	59 (38-84)
	День	48 (33-53)	69 (36-89)*	51,5 (34-78)
	Ночь	25 (12-63)	59 (47-94)*	69 (44-94)
ИВ ДАД Med. (25%-75%)	Сутки	66 (45-72)	74 (59-88)	27 (12-60)*#
	День	65 (35-72)	74,5 (56-91)	18 (8-55,5)*#
	Ночь	55 (47-84)	72 (57,5-92,5)	50 (25-75)*#
Средняя степень ночного снижения САД Med. (25%-75%)		12,5 (7-15)	7 (2-12)	7 (1-10)

\* p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, # < 0,05 в сравнении с 2-й группой.

*Примечание. ПАД – пульсовое АД; ИВ САД – индекс времени систолического АД; ИВ ДАД – индекс времени диастолического АД.*

При анализе суточных колебаний АД (рис. 2) было выявлено существенное преобладание нормального типа суточной кривой (dipper) в группе больных АГ без сопутствующей патологии, тогда как у пациентов с ожирением чаще выявлялось недостаточное снижение АД в ночное время (non-dipper). Также у тучных пациентов с СНсФВ достоверно чаще выявлялось нарушение суточного графика АД по типу night peaker с регистрацией более высоких значений в ночное время.



\* -  $p > 0,05$  в сравнении с 1-й группой, # -  $p < 0,05$  в сравнении с 2-й группой.

## Рисунок 2. Суточные колебания АД по данным СМАД у больных с АГ без/или ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование (%).

В ходе оценки суточных показателей жесткости аорты (см. табл. 9) во всех изученных группах было зафиксировано, что центральное систолическое артериальное давление (САД) превышало 120 мм рт. ст., а скорость пульсовой волны (СПВ) была выше 10 м/с. Наиболее значительные отклонения от нормы отмечались у больных СНсФВ.

Суточный аортальный индекс аугментации (AIx ao) в этой группе также превышал предполагаемую норму ( $< 30\%$ ), тогда как в других группах он был достоверно ниже. У пациентов, страдающих СНсФВ, был выявлен заметный подъем центрального пульсового артериального давления, что полностью соответствовало результатам мониторинга, выполненного на уровне плечевой артерии. В свою очередь, среди лиц с АГ и нормальной массой тела центральное систолическое артериальное давление в ночное время оказалось минимальным по сравнению с показателями у пациентов с избыточным весом, что вместе с данными обследования периферических артерий может свидетельствовать об ухудшении контроля АД в течение суток при наличии ожирения. Данные результаты опубликованы в журнале Кардиология [9].

*Таким образом, при анализе данных суточного мониторирования периферического и центрального АД было показано, что ожирение усугубляет течение АГ, нарушает суточные колебания АД, повышая его ночные значения. У пациентов с СНсФВ отмечается существенное увеличение центрального и*

периферического пульсового АД, аортальной скорости пульсовой волны и индекса аугментации, что свидетельствует о совместном неблагоприятном влиянии длительно существующей АГ и ожирения на жесткость аорты.

**Таблица 9.**

**Показатели суточного измерения жесткости аорты у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ**

Параметры		1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
САД ао (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	122,1±5,9	129,2±8,9*	128,3±15,3
	День	124,4±7,5	132,5±10,4	129,9±15,4
	Ночь	109,6±9,2	119,9±10,2*	123,2±16,7*
ПАД ао (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	35,0±4,2	37,3±6,5	47,4±10,5*#
	День	35,3±4,6	36,9±7,2	46,9±8,5*#
	Ночь	36,1±6,2	38,2±5,5	49,2±10,7*#
СПВ (м/с) (M±SD)	Сутки	10,3±1,4	10,6±1,1	11,2±1,2*#
	День	9,8±1,1	10,5±0,9	11,3±1,2*#
	Ночь	9,1±1,4	10,0±1,0	10,7±1,3*#
AIx ао (%) Med.(25%-75%)	Сутки	24 (17-36)	27 (18-33)	33 (28-42)*#
	День	31 (14-37)	25 (15-34)	31 (24-40)#
	Ночь	33 (26-41)	32 (24-38)	38 (32-44)#

\* p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, # < 0,05 в сравнении с 2-й группой.

Примечание. ПАД – пульсовое АД; СПВ – скорость пульсовой волны; AIx ао – индекс аугментации в аорте.

### **3.3 Структурно-функциональные параметры сердца у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

На основании анализа стандартной ЭКГ у всех пациентов, включенных в исследование, были зафиксированы показатели ЧСС, длительности интервалов PQ и QTc, а также ширины комплекса QRS, соответствующие нормальным значениям (табл.10). У всех пациентов были проанализированы основные амплитудные критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): индекс Соколова-Лайона, суммарный индекс Корнельского университета, корнельское произведение. Во

всех группах средние значения амплитудных индексов оказались в пределах нормы, что может свидетельствовать о недостаточной информативности ЭКГ для диагностики ГЛЖ.

**Таблица 10.**

**Данные стандартной ЭКГ у больных АГ без/или с ожирением, а также СНсФВ**

Параметры	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
ЧСС (уд. в мин.)	66,6±10,8	70,2±10,2	65,7±10,7
PQ (мс)	0,15 (0,14-0,16)	0,16 (0,15-0,17)	0,16 (0,16-0,19)
QRS (мс)	0,09 (0,08-0,09)	0,08 (0,08-0,09)	0,08 (0,08-0,09)
QTc (мс)	427,5±20,8	422,7±21,6	423,4±51,9
SV <sub>1</sub> +R V <sub>5</sub> (мм)	27,1±7,3	21,2±6,7*	22,1±8,1*
RaVL+SV <sub>3</sub> (мм)	муж.	11,5 (8,0-16,0)	17,0 (14,0-20,0)
	жен.	14,0 (12,0-21,0)	15,0 (12,0-17,0)
Корнельское произведение	1290 (960-1600)	1385 (1080-1600)	1380 (960-1620)
ГЛЖ (%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	16 (20,0%)*#

\*  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой.

*Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.*

Однако наибольшее количество пациентов с подтвержденной ГЛЖ (20%) было выявлено в группе больных с СНсФВ, по сравнению с 9% и 6% в других группах.

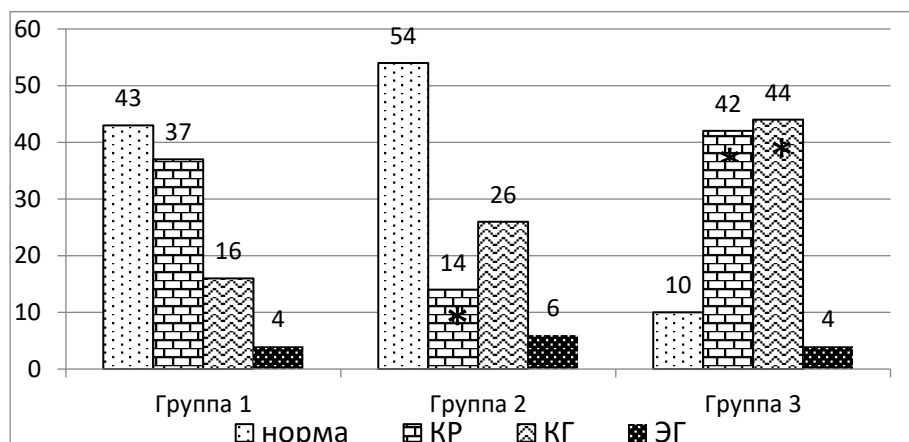
При анализе данных ЭхоКГ в покое в группе пациентов с СНсФВ было выявлено достоверное увеличение диаметра и объема левого предсердия, в сравнении с остальными группами, что является одним из диагностических критериев диастолической дисфункции (табл. 11). Также у данных пациентов отмечалось более значимое утолщение МЖП и ЗСЛЖ, повышение индексированной массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) и индекса относительной толщины (ИОТ). Обращает на себя внимание некоторое увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ у больных с ожирением без признаков СНсФВ, что привело к более низкому значению ИОТ. Однако заметное утолщение стенок ЛЖ, сопровождалось нарушением геометрии ЛЖ у большего числа тучных пациентов,

чем у пациентов с нормальной массой тела. В каждой группе конечно-диастолический и систолический объемы ЛЖ, а также линейные размеры правого желудочка (ПЖ) не выходили за пределы нормальных значений.

У тучных пациентов регистрировались самые большие значения КДО и КСО, в сравнении с остальными группами, что может быть связано с перегрузкой ЛЖ при ожирении.

Проведенный анализ систолической функции ЛЖ с использованием технологии Speckle Tracking выявил некоторое снижение глобальной продольной деформации ЛЖ у больных с ожирением, что может быть ранним признаком нарушения сократимости миокарда, вызванного избыточным накоплением эпикардиальной жировой ткани. При этом систолическая функция ПЖ, определенная с помощью показателя TAPSE, оказалась сохраненной.

Невзирая на то, что во всех группах средние значения иММЛЖ были в пределах нормы, более детальный анализ типов ремоделирования ЛЖ (рис. 3) показал, что подавляющее большинство пациентов с СНсФВ имели нарушенную геометрию ЛЖ в виде концентрического ремоделирования (КР) или концентрической гипертрофии (КГ), тогда как в других группах преобладали пациенты с нормальной геометрией ЛЖ. Следует отметить, что в 3-й группе чаще всего (44%) выявлялась КГ - наиболее неблагоприятный тип структурно-функционального нарушения ЛЖ.



\*  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой

Примечание: КР – концентрическое ремоделирование; КГ – концентрическая гипертрофия; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

**Рисунок 3. Типы ремоделирования левого желудочка у больных АГ без/или с ожирением, а также СНсФВ (%)**

**Таблица 11.**

**Данные ЭхоКГ оценки камер сердца в покое у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Параметр		1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
Просвет левого предсердия (см)	М.	3,8±0,3	3,8±0,3	4,4±0,3*#
	Ж.	3,2±0,3	3,7±0,3*	4,0±0,3*#
Объем левого предсердия (мл)	М.	58,5±9,1	61,3±12,7	86,8±13,6*#
	Ж.	45,1±8,8	53,7±12,9*	75,4±12,2*#
МЖП (см)	М.	1,08±0,1	1,19±0,09*	1,25±0,05*#
	Ж.	1,0±0,1	1,1±0,07*	1,17±0,1*#
ЗСЛЖ (см)	М.	0,96±0,1	0,99±0,1	1,2±0,09*#
	Ж.	0,92±0,1=08	0,93±0,1	1,06±0,1*#
КДР	М.	4,8±0,3	5,1±0,6	5,1±0,6
	Ж.	4,2±0,5	4,8±0,4*	4,5±0,3*#
иММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	М.	90,3±16,6	99,7±19,1	113,8±22,8*
	Ж.	76,7±17,9	87,7±13,9	93,2±15,6*
ИОТ		0,42±0,06	0,39±0,05*	0,48±0,06*#
КДО (мл)	М.	118,7±15,7	130,6±17,9	127,0±19,7
	Ж.	85,1±12,2	115,8±22,7*	91,2±15,9#
иКДО (мл/м <sup>2</sup> )	М.	58,6±5,6	60,7±5,0	56,1±8,2
	Ж.	48,8±6,2	55,6±9,0*	47,3±7,4
КСО (мл)	М.	42,3±6,9	49,2±11,1	44,5±8,7
	Ж.	31,8±5,1	38,8±7,0*	30,9±6,5#
ФВ ЛЖ (%)		63,2±3,5	64,1±4,6	64,1±2,9
GLS ЛЖ (%)		-19,4±1,4	-18,2±1,1*	-18,4±1,9*
иПП (мл/м <sup>2</sup> )	М.	22,7±5,5	23,3±6,7	25,4±8,3
	Ж.	20,3±5,0	19,3±4,1	25,3±5,3*#
Диаметр выносящего тракта ПЖ (см)		2,8±0,4	2,9±0,3	3,1±0,3*#
Базальный диаметр ПЖ (см)		3,4±0,4	3,4±0,5	3,7±0,3*#
TAPSE		2,1±0,3	2,1±0,3	2,3±0,3*#
тЭЖ (см)		2,9±0,9	4,3±1,1*	5,1±1,0*#

\* p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, # p < 0,05 в сравнении с 2-й группой.

*Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем; иКДО – индексированный конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; ПЖ – правый желудочек; иПП – индексированный объем правого предсердия; TAPSE – систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана; тЭЖ – толщина эпикардального жира.*

Основные показатели диастолической функции ЛЖ были оценены с помощью импульсно-волновой и тканевой доплерографии и приведены в табл. 12.

При нарушении релаксации ЛЖ происходит снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (пик E), что приводит к увеличению давления наполнения и скорости сокращения ЛП (пик A). По нашим данным, соотношение данных скоростей (E/A) было достоверно ниже в группе больных СНсФВ за счет увеличения пика A.

При анализе данных ЭхоКГ и тканевой доплерографии были выявлены достоверные признаки диастолической дисфункции в группе больных с СНсФВ: снижение максимальной скорости движения септального и латерального участка фиброзного кольца митрального клапана, увеличение соотношения E/e', максимальной скорости трикуспидальной регургитации, а также существенное увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП).

Следует отметить, что у больных с ожирением без СНсФВ было выявлено снижение некоторых показателей тканевой доплерографии, а также достоверное увеличение соотношения E/e', по сравнению с пациентами с АГ и нормальным весом. Возможно, это связано с неблагоприятным влиянием ожирения на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ.

Таблица 12.

**Диастолическая функция левого желудочка по данным ЭхоКГ у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Параметр	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
E (см/с) (M±SD)	71,3±19,1	76,3±16,4	78,7±17,6
A (см/с) (M±SD)	60,9±12,2	67,4±14,9	87,7±26,7*#
E/A (M±SD)	1,19±0,3	1,16±0,2	0,87±0,2*#
e' септ. (см/с) (M±SD)	8,6±1,9	7,5±1,1*	5,2±1,1*#
e' лат. (см/с) (M±SD)	11,6±2,5	10,9±1,9	7,3±1,4*#
e' сред. (см/с) (M±SD)	10,1±1,9	9,5±1,5	6,3±1,1*#
E/e' сред. (M±SD)	7,1±1,5	8,4±1,7*	12,8±2,8*#
VmaxTP (м/с) (M±SD)	2,1±0,4	1,7±0,5	2,6±0,3*#
иЛП (мл/м <sup>2</sup> ) (M±SD)	27,2±4,8	27,0±4,8	39,2±6,2*#

\* p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, # p < 0,05 в сравнении с 2-й группой.

*Примечание: E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости наполнения левого желудочка в систолу предсердий, e' септ. – скорость диастолического подъема септальной части фиброзного кольца митрального клапана, e' лат. – скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, VmaxTP – макс скорость регургитации на трикуспидальном клапане; иЛП – индексированный объем левого предсердия*

При анализе дополнительных ЭхоКГ параметров диастолической функции ЛЖ (табл. 13) было выявлено существенное увеличение продолжительности трансмитрального пика A в группе больных СНсФВ.

У тучных пациентов отмечалась тенденция к увеличению этого показателя, что свидетельствовало о повышении давления в ЛП у больных с ожирением. Ранним признаком нарушения релаксации ЛЖ является удлинение времени

извольнометрического расслабления (IVRT), которое определяется как временной интервал между закрытием аортального и открытием митрального клапана.

**Таблица 13.**

**Дополнительные показатели давления наполнения ЛЖ по данным ЭхоКГ у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Параметр	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
MVA <sub>dur</sub> (мс) (M±SD)	121,1±17,7	129,6±22,6	141,7±21,4*#
IVRT (мс) (M±SD)	97,2±18,6	111±24,0*	100,7±18,3#
IVRT/TE-e' (Med 25%-75%)	6,0 (4,0-14,7)	4,9 (2,1-10,1)	4,0 (2,0-5,2)*

\* p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, # p < 0,05 в сравнении с 2-й группой.

В норме этот показатель составляет 70 и менее мс, при нарушении релаксации ЛЖ IVRT удлиняется, а при повышении давления в ЛП снова укорачивается. Согласно нашим данным, у всех больных было выявлено увеличение IVRT. У тучных пациентов без признаков СНсФВ определялось наибольшее значение IVRT, тогда как у больных СНсФВ на фоне увеличения иЛП, расширения пика А и изменения скоростных параметров трансмитрального кровотока этот показатель достоверно снижался.

Еще одним критерием, используемым для оценки давления наполнения ЛЖ, является соотношение IVRT и интервала между началом трансмитрального кровотока и диастолическим подъемом основания ЛЖ (TE-e') (IVRT/TE-e'). При замедленном расслаблении ЛЖ происходит запаздывание растяжения миокарда, что отражается в большем отставании волны e' от волны E. При развитии диастолической дисфункции ЛЖ происходит удлинение интервала TE-e', а отношение IVRT/TE-e' снижается, что указывает на повышение давления наполнения ЛЖ.

По результатам нашего исследования наличие ожирения сопровождалось снижением  $IVRT/TE-e'$ , наиболее выраженным у больных СНсФВ, что может указывать на повышение давления наполнения ЛЖ и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ у данной категории пациентов.

По результатам нашего исследования наличие ожирения сопровождалось снижением  $IVRT/TE-e'$ , наиболее выраженным у больных СНсФВ, что может указывать на повышение давления наполнения ЛЖ и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ у данной категории пациентов.

Для выявления диастолической дисфункции использовались 4 основных критерия, предложенные Американским обществом эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) в 2016 г.:

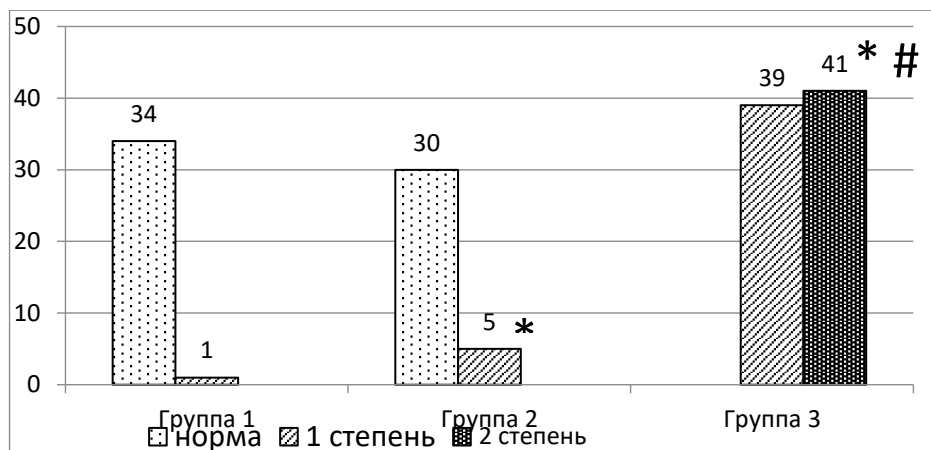
1. Отношение  $E/e'_{ср} > 14$ ;
2.  $e'_{септ} < 7$  см/с,  $e'_{лат} < 10$  см/с;
3.  $V_{max} TP > 2,8$  м/с;
4.  $иЛП > 34$  мл/м<sup>2</sup>.

Подтверждение наличия диастолической дисфункции достигалось при соблюдении более половины из представленных критериев. Диастолическое нарушение функции, связанное с замедлением релаксации (I степень), определялось при сочетании сниженного соотношения  $E/A < 0,8$  и скорости пика  $E \leq 50$  см/с. Для верификации 2 степени диастолической дисфункции (псевдонормализация) определяли  $E/A < 0,8$  и пиковую скорость  $E > 50$  см/с или  $E/A > 0,8 < 2$  в сочетании с такими критериями, как среднее  $E/e' > 14$ ,  $V_{max} TP > 2,8$  м/с,  $иЛП > 34$  мл/м<sup>2</sup>. Если два или три критерия были отрицательными, то пациент имел нормальное давление наполнения ЛЖ и I степень диастолической дисфункции. При наличии одного положительного из критериев, одного отрицательного и одного неопределенного пациент попадал в неопределенную категорию. В случае выявления двух или трех положительных критериев давление наполнения ЛЖ считали повышенным, что соответствовало II степени диастолической дисфункции. Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (III степень) определялся при соотношении  $E/A > 2$  без оценки дополнительных критериев. На

рис. 4 показано распределение степени выраженности диастолической дисфункции ЛЖ среди всех включенных в исследование пациентов.

Обращает на себя внимание выраженное преобладание диастолической дисфункции 1-2 степени у больных с СНсФВ, в сравнении с остальными группами.

Наличие ожирения являлось фактором, способствующим нарушению расслабления ЛЖ, тогда как у гипертоников с нормальной массой тела признаки диастолической дисфункции практически не выявлялись.



\*  $p < 0,05$  в сравнении с группой 1, #  $p < 0,05$  в сравнении с группой 2.

#### **Рисунок 4. Степень выраженности диастолической дисфункции у пациентов с АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

*Из изложенного следует, что с помощью анализа полученных данных удалось установить, что большинство пациентов с СНсФВ имеют структурно-функциональные изменения миокарда в виде его концентрической гипертрофии или ремоделирования. Выявленные по данным ЭхоКГ изменения подтвердились на ЭКГ только у 20% пациентов, что свидетельствует о невысокой чувствительности метода в диагностике гипертрофии левого желудочка. Диастолическая дисфункция у больных СНсФВ была подтверждена по всем рекомендованным критериям ЭхоКГ и тканевой доплерографии.*

*Помимо традиционных показателей, были проанализированы дополнительные критерии диастолической дисфункции, такие как продолжительность пика А (MVA<sub>dur</sub>), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), его соотношение с интервалом TE-e'. Анализ этих показателей у*

*больных с ожирением позволяет выявить ранние признаки диастолической дисфункции. Наличие ожирения также сопровождается незначительным снижением систолической функции ЛЖ вследствие его перегрузки, нарушением геометрии с более частым развитием концентрической гипертрофии.*

### **3.4 Диастолическая функция левого желудочка у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ на фоне дозированной физической нагрузки**

Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием (КПНТ) был проведен 123 включенным пациентам до назначения терапии. Основными причинами отказа от проведения нагрузочной пробы были заболевания опорно-двигательной системы (остеохондроз, артриты), наличие болевого синдрома при педалировании без нагрузки. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на уровне 50 Вт, при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной ЧСС, в период восстановления. Критерием достижения АП являлось: преобладание выделения  $\text{CO}_2$  над потреблением  $\text{O}_2$  в выдыхаемом воздухе, превышение вентиляторного эквивалента по  $\text{O}_2$  ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) над вентиляторным эквивалентом по  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), повышение дыхательного обменного коэффициента (RER) более 1. Для выявления диастолической дисфункции оценивались параметры трансмитрального доплеровского спектра, тканевой доплерографии, максимальная скорость регургитации на трикуспидальном клапане ( $\text{Vmax TP}$ ). Диастолический стресс-тест считался положительным при увеличении  $\text{E}/\text{e}' \geq 15$ ,  $\text{Vmax TP} > 3,4$  м/с. При анализе изменений трансмитрального кровотока на начальной ступени нагрузки (50 Вт) было выявлено существенное увеличение скорости наполнения ЛЖ в диастолу и систолу предсердий (пики E и A) у больных СНсФВ, в сравнении с остальными группами, что может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов к физической нагрузке (табл. 14).

У тучных пациентов без признаков СН было выявлено наименьшее соотношение пиков E/A, что характерно для диастолической дисфункции 1 степени.

**Таблица 14.**

**Диастолическая функция левого желудочка по данным стресс-ЭхоКГ у больных АГ без/или с ожирением, а также с СНсСФ при включении в исследование**

<b>Параметр</b>	<b>1-я группа (n=31)</b>	<b>2-я группа (n=28)</b>	<b>3-я группа (n=64)</b>
E 50 Вг (см/с) (M±SD)	85,8±10,4	74,7±13,9	100,6±17,5*#
A 50 Вг (см/с) (M±SD)	79,4±15,7	80,6±12,0	104,7±18,2*#
E/A 50 Вг (M±SD)	1,12±0,3	0,90±0,2*	0,97±0,2
e' септ. (см/с) 50 Вг (M±SD)	10,7±1,6	9,4±2,3	8,1±1,7*
e' лат. (см/с) 50 Вг (M±SD)	15,6±2,8	14,4±3,2	10,7±2,2*#
E/e' сред. 50 Вг (M±SD)	6,6±1,1	6,7±0,9	11,1±3,1*#
Vmax TP (м/с) 50 Вг (M±SD)	1,75±0,5	1,70±0,3	3,0±0,4*#
e' септ. (см/с) АП (M±SD)	12,6±3,3	14,3±3,5	9,6±1,5*#
e' лат. (см/с) АП (M±SD)	16,7±3,2	16,5±4,6	12,1±2,1*#
Vmax TP (м/с) АП (M±SD)	2,17±0,2	2,10±0,2	3,22±0,2*#
e' септ. (см/с) субмЧСС (M±SD)	14,8±3,6	18,3±2,1	9,0±1,9*#
e' лат. (см/с) субмЧСС (M±SD)	17,7±3,3	20,3±2,5	11,4±3,1*#
E восст. (см/с) (M±SD)	79,5±10,8	80,8±18,1	92,4±18,3*
A восст. (см/с) (M±SD)	80,6±14,8	85,3±10,7	98,7±17,9*#
E/A восст. (M±SD)	0,99±0,2	0,94±0,2*	0,94±0,2*
e' септ. (см/с) восст. (M±SD)	9,6±1,1	8,8±1,3	6,7±1,4*

e' лат. (см/с) восст. (M±SD)	13,1±3,1	13,5±1,7	9,2±1,8*#
E/e' сред. восст. (M±SD)	6,8±1,1	7,2±1,7	13,0±2,8*#
Vmax TP (м/с) восст. (M±SD)	1,7±0,2	1,8±0,2	2,5±0,5*#

\* p < 0,05 в сравнении с группой 1, # p < 0,05 в сравнении с группой 2.

*Примечание: E/A – соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости наполнения левого желудочка в систолу предсердий, e' септ. – скорость диастолического подъема септальной части фиброзного кольца митрального клапана, e' лат. – скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, Vmax TP – max скорость регургитации на трикуспидальном клапане.*

Дальнейшее увеличение нагрузки приводило к увеличению ЧСС и слиянию пиков E и A, что не позволяло анализировать трансмитральный доплеровский спектр.

Оценка пиков E и A в период восстановления подтверждала выявленные на начальном этапе нагрузки изменения: у больных СНсФВ скоростные показатели наполнения ЛЖ остались достоверно самыми высокими, а соотношение пиков E/A у тучных пациентов, независимо от наличия СН, достоверно ниже, чем у гипертоников с нормальной массой тела. При анализе динамики показателей тканевой доплерографии у больных СНсФВ были выявлены достоверно более низкие значения скорости движения септальной и латеральной части фиброзного кольца МК на всех этапах физической нагрузки, в сравнении с остальными группами. При этом e' септ. и e' лат. увеличивались по мере достижения анаэробного порога (АП), дальнейшее увеличение физической нагрузки не сопровождалось повышением данных показателей и на уровне субмаксимальной ЧСС они, наоборот, снизились. У больных СНсФВ были выявлены максимальные значения соотношения E/e' на уровне 50 Вт нагрузки и в период восстановления, что являлось важным диагностическим критерием. Также в группе больных СНсФВ было выявлено достоверное увеличение максимальной скорости регургитации на ТК (VmaxTP), по сравнению с другими пациентами, что являлось критерием положительного диастолического стресс-теста и подтверждало наличие

СН. Данные результаты представлены в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика [28].

*Таким образом, проведение диастолического стресс-теста в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием позволяет диагностировать СНсФВ на основании таких критериев, как соотношение  $E/e'$  и  $V_{max} TP$ . Однако, на фоне увеличения ЧСС оценка  $E/e'$  возможна только на начальном этапе нагрузки (50 Вт) и в период восстановления. Анализ параметров тканевой доплерографии показал, что у больных СНсФВ до достижения анаэробного порога происходит небольшой прирост  $e'$  септ. и  $e'$ лат., тогда как при дальнейшем увеличении нагрузки до субмаксимальной ЧСС эти показатели снижаются. У тучных пациентов уже на начальной ступени нагрузки (50 Вт) отмечалось снижение соотношения пиков  $E$  и  $A$ , что характерно для диастолической дисфункции I степени. При этом прирост  $e'$ септ. и  $e'$ лат. Сохранялся на всем протяжении нагрузочного теста.*

### **3.5 Медикаментозная терапия, назначенная пациентам с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при включении в исследование**

После проведения на этапе включения выше представленных клинико-инструментальных исследований больным на первом визите была назначена стандартная терапия АГ и СН с титрацией доз препаратов для того, чтобы достигнуть целевых уровней АД (табл. 15).

Как следует из представленных в этой таблице данных, во всех трех группах значимых различий в частоте назначения иАПФ и сартанов не было. Суммарно эти два родственные класса антигипертензивных препарата назначались 100% больным всех трех групп.

Частота назначения  $\beta$ -блокаторов не имела достоверных различий лишь в первых двух группах у больных с АГ и нормальной массой тела либо с АГ и ожирением. Однако у пациентов с АГ и СН с сохраненной ФВ ЛЖ, составивших

третью группу, β-блокаторы назначались существенно чаще, поскольку некоторые средства, но и являются составной частью стандартного лечения сердечной недостаточности. По той же причине в третьей группе достоверно чаще назначались диуретики, причем не только для того, чтобы достигнуть целевых уровней АД, но и в связи с наличием у части этих пациентов умеренно выраженного отеочного синдрома, как проявления СН препараты этого класса используются не только как антигипертензивные.

**Таблица 15.**

**Медикаментозная терапия, назначенная пациентам АГ без/или с ожирением, а также с СНсФВ при включении в исследование**

Название класса препаратов		1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=80)
иАПФ		54,3%	51,4%	52,5%
АРА		45,7%	48,6%	47,5%
β-блокаторы		11,4%	17,1%	82,5%*#
Диуретики	петлевые	-	5,7%	23,7%*#
	тиазидные или тиазидоподобные	20,0%	22,8%	58,7%*#
Дигидропиридиновые антагонисты кальция		8,6%	20,0%*	60,0%*#
Антагонисты минералокортикоидных рецептов		-	-	6,25%#
Агонисты имидазолиновых рецепторов		-	-	11,2%*#

\*  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой, #  $< 0,05$  в сравнении с 2-й группой.

Для того, чтобы достигнуть целевых уровней АД больным АГ с ожирением, а также пациентам с АГ и СНсФВ пришлось чаще назначать антагонисты кальция. Кроме того, в этой группе с целью достижения целевых уровней АД 11,2% больным с резистентной АГ дополнительно к стандартной терапии назначались агонисты имидазолиновых рецепторов. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначались лишь незначительному количеству пациентов с СНсФВ.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что СНсФВ чаще выявлялась у женщин старшего возраста с длительным неблагоприятным течением АГ и выраженным ожирением. У тучных пациентов отмечалось более неблагоприятное течение АГ с повышением ночного АД, нарушением суточного профиля, у больных СНсФВ часто выявлялась изолированная систолическая АГ с выраженным повышением жесткости аорты. У большинства пациентов СНсФВ по данным ЭхоКГ отмечались нарушения геометрии ЛЖ по типу концентрического ремоделирования или гипертрофии. У больных с ожирением чаще выявлялась концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, тогда как у гипертоников с нормальной массой тела преобладало концентрическое ремоделирование. Диастолическая дисфункция является диагностическим критерием СНсФВ.

У некоторых тучных пациентов отмечались признаки диастолической дисфункции 1 степени, тогда как у больных АГ с нормальной массой тела их практически не было. Анализ дополнительных показателей, в частности IVRT, позволил выявить ранние признаки диастолической дисфункции у пациентов с ожирением без СН. Наличие ожирения оказывало неблагоприятное влияние на систолическую функцию ЛЖ, что подтверждалось небольшим снижением глобальной продольной деформации ЛЖ у тучных пациентов.

Проведение диастолического стресс-теста в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием позволяет более точно диагностировать СНсФВ. Основными диагностическими критериями являются повышение  $E/e'$  до 15 и более, увеличение  $V_{max}TP$  более 3,4 м/с. Анализ данных показателей возможен на начальном этапе нагрузочного теста (50 Вт) и в период восстановления. Оценка скоростных показателей тканевой доплерографии ( $e'$  септ. и  $e'$ лат.) позволила выявить снижение систолической функции ЛЖ на фоне увеличения нагрузки выше анаэробного порога у больных СНсФВ, тогда как в других группах эти параметры продолжали расти. У больных с ожирением на уровне нагрузки 50 Вт отмечались признаки начальной диастолической дисфункции, которые сохранялись и в период восстановления.

## **ГЛАВА 4. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С АТОРВАСТАТИНОМ**

### **4.1 Исходное состояние и динамика клинических проявлений СНсФВ у больных АГ на фоне длительной комбинированной терапии**

В исследование было включено 80 больных АГ с СНсФВ левого желудочка, разделенных на две сопоставимые группы по 40 пациентов в каждой. В соответствии с дизайном исследования всем пациентам в процессе 12-месячного наблюдения было проведено 5 визитов: визит включения, а также через 3, 6, 9 и 12 месяцев. На каждом визите анализировались жалобы пациентов, клинические проявления СН, проводились антропометрические измерения, оценивалось офисное АД, результаты 6-ти минутного теста ходьбы. На всех этапах наблюдения проводилась запись ЭКГ в 12-ти отведениях, суточное мониторирование периферического и центрального АД, трансторакальная двухмерная ЭхоКГ с анализом глобальной продольной деформации ЛЖ в покое и при дозированной физической нагрузке, также анализировались лабораторные данные.

На визите включения всем больным обеих групп была назначена стандартная терапия СН (табл. 15) согласно клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение», 2018 г. [18]. Включенные в исследование пациенты получали иАПФ или сартаны, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики в рекомендованных стартовых дозах с последующей их титрацией до целевых или максимально переносимых. Кроме того, поскольку у части включенных в исследование пациентов артериальная гипертензия носила резистентный характер, в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2019 г. [33] им дополнительно были назначены

дигидропиридиновые антагонисты кальция и/или агонисты имидазолиновых рецепторов. В соответствии с целью и задачами исследования пациентам основной группы помимо вышеперечисленной терапии был назначен аторвастатин в средней дозе 36,7 мг.

Пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию АГ и СН. Как следует из табл. 14, суммарно 100% больных обеих групп получали два родственных по механизму действия и взаимозаменяемых класса антигипертензивных препаратов - иАПФ или сартаны. Причем, если пациентам основной группы несколько чаще назначались иАПФ, то пациенты контрольной группы чаще получали сартаны. Диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных и агонисты имидазолиновых рецепторов пациенты обеих групп получали с одинаковой частотой. Лишь антагонисты кальция достоверно чаще принимали пациенты основной группы, что было обусловлено необходимостью обязательного достижения целевых уровней АД у пациентов с резистентной АГ.

Таким образом, сформировавшиеся группы сопоставлялись по объему проводимой терапии.

В соответствии с данными, представленными в табл. 16, сформированные при рандомизации группы были вполне сопоставимы и по основным биохимическим параметрам, включенных в них пациентов. Лишь уровень общего холестерина был достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Выраженность клинических проявлений СН в исходном состоянии и их динамика в сравниваемых группах на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином представлены в табл. 17.

На этапе включения в исследование значимых различий по выраженности основных клинических проявлений СН между сравниваемыми группами не выявлено. Отмечалась лишь тенденция к более высокому суммарному количеству баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в основной группе, что

свидетельствовало о некотором преобладании основных симптомов СН у больных, которым дополнительно к стандартной терапии СН был добавлен аторвастатин.

На фоне длительной медикаментозной терапии у всех включенных пациентов отмечалось уменьшение таких клинических проявлений СН, как одышка при физической нагрузке, общая слабость, отеки нижних конечностей, сердцебиение или перебои в работе сердца, кашель в ночное время.

**Таблица 16.**

**Основные биохимические показатели у больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при включении в исследование**

Показатель		Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)
АСТ (Ед/л)		22,9±14,5	24,5±13,3
АЛТ (Ед/л)		39,8±21,6	34,9±17,6
Липидный профиль	Общий холестерин (ммоль/л)	8,25±0,99*	6,0±1,08
	ЛПВП (ммоль/л)	1,4±0,5	1,27±0,18
	ЛПНП (ммоль/л)	3,91±1,17	3,47±0,99
	ТГР (ммоль/л)	2,2±2,76	1,73±0,65
Глюкоза (ммоль/л)		7,1±2,3	6,2±1,5
Общий билирубин (мкмоль/л)		10,3±3,5	11,4±5,2
Креатинин (мкмоль/л)		89,4 24,4	90,2±16,8
Калий (ммоль/л)		4,2±0,52	4,37±0,5
Натрий (ммоль/л)		137,4 8,7	138,2±8,8
BNP (пг/мл)		59,3±69,6	62,8±60,9

\*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

На фоне длительной медикаментозной терапии у всех включенных пациентов отмечалось уменьшение таких клинических проявлений СН, как одышка при физической нагрузке, общая слабость, отеки нижних конечностей, сердцебиение или перебои в работе сердца, кашель в ночное время.

Наиболее выраженный регресс симптомов отмечался в основной группе после 6 месяцев наблюдения. Так, к концу периода наблюдения (12 месяцев) в группе аторвастатина достоверно меньшее, чем в контрольной группе, количество пациентов предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, общую слабость и сердцебиение.

Также у всех включенных пациентов уже через 3 месяца наблюдения было зафиксировано значимое снижение суммы баллов по шкале ШОКС. Назначение антигипертензивной терапии сопровождалось тенденцией к снижению офисного АД, более выраженному в основной группе. Отсутствие достоверного снижения офисного САД может быть связано с преобладанием у пациентов с СНсФВ тяжелого, часто резистентного течения АГ. Уменьшение клинических проявлений СН на фоне терапии сопровождалось достоверным увеличением дистанции, пройденной при 6-ти минутном тесте ходьбы. Следует отметить, что первые 6 месяцев наблюдения увеличение пройденной дистанции было сопоставимо в обеих группах, но через 9 и 12 месяцев наблюдения в контрольной группе отмечалось некоторое уменьшение этого показателя, тогда как на фоне приема аторвастатина величина дистанции не изменилась.

*Таким образом, можно заключить, что назначение стандартной терапии в рекомендуемых дозах с последующей их титрацией до целевых или максимально переносимых и тщательное наблюдение за пациентами с СНсФВ сопровождалось уменьшением клинических проявлений заболевания, стабилизацией АД, повышением их функциональной активности. Длительный прием аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН приводит к более выраженному регрессу ее симптомов, улучшению функционального состояния пациентов, что становится очевидным через 6-12 месяцев наблюдения.*

Таблица 17.

**Динамика клинических проявлений СНсФВ левого желудочка у больных АГ на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином**

Показатель	Основная группа (n=40)					Контрольная группа (n=40)				
	Включение	Ч/з 3 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 9 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Ч/з 3 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 9 мес.	Ч/з 12 мес.
Одышка при физ. нагрузке	40 (100%)	35 (88%)	30 (75%)	17 (43%)*	15 (36%)*	40 (100%)	32 (80%)	33 (83%)	33 (83%)#	33 (83%)#
Общая слабость	29 (73%)	23 (58%)	17 (43%)	12 (30%)*	12 (30%)*	34 (81%)	16 (40%)*	23 (58%)	19 (48%)*#	19 (48%)*#
Сердцебиение	30 (75%)	15 (38%)*	9 (23%)*	5 (13%)*	3 (8%)*	29 (73%)	15 (38%)*	14 (35%)*	8 (20%)*	8 (20%)*#
Отеки	33 (83%)	20 (50%)*	17 (43%)*	11 (28%)*	8 (20%)*	32 (80%)	14 (35%)*	10 (25%)*#	7 (18%)*#	6 (15%)*
Перебои в работе сердца	17 (43%)	10 (25%)	5 (13%)*	1 (3%)*	3 (8%)*	15 (38%)	8 (20%)	5 (13%)*	3 (8%)*#	3 (8%)*
Кашель в ночные часы	12 (30%)	5 (13%)*	4 (10%)*	2 (5%)*	0	9 (23%)	2 (5%)*	2 (5%)*	2 (5%)*	1 (2,5%)*
Сумма баллов ШОКС (M±m)	4,4±1,6	2,7±1,5*	2,5±1,4*	2,0±0,8*	2,7±1,3*	3,9±1,7	3,0±1,5*	2,5±1,4*	2,7±1,5*	2,5±0,9*
Офисное САД, мм рт.ст. (M±m)	136,1±18,6	132,0±17,1	130,2±13,8	131,7±12,1	132,2±10,6	142,3±16,9	130,8±17,6	133,5±14,9	134,6±13,3	133,9±8,9
Офисное ДАД, мм рт.ст. (M±m)	82,3±10,4	78,8±10,2*	77,1±8,4*	78,0±8,4*	75,6±9,2*	88,0±10,9	83,9±12,1	82,9±9,7	82,4±13,3#	82,2±5,9#
ЧСС, уд. в мин (M±m)	69,8±12,4	69,5±8,8	68,9±6,5	69,3±6,2	68,5±7,6	71,9±11,1	74,5±11,1	77,6±11,6	75,6±11,9	71,6±11,2
6-МТХ, м. Med (25%-75%)	350,0 (250,0 – 400,0)	375,0(275,0 – 400,0)*	400,0(300,0 – 450,0)*	400,0(300,0 – 450,0)*	400,0(200,0 – 450,0)*	350,0(250,0 – 350,0)	400,0(300,0 – 450,0)*	400,0(312,5 – 450,0)*	350,0(300,0 – 450,0)	300,0(200,0 – 400,0)#

\* - p<0,05 в сравнении с визитом включения; # - p<0,05 в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования

## **4.2 Динамика данных суточного мониторирования АД и основных показателей сосудистой жесткости у больных СНсФВ на фоне комбинированной терапии**

Суточное мониторирование периферического и центрального АД проводилось, включенным в исследование пациентам, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Анализировалась величина среднего суточного, дневного и ночного САД и ДАД на плечевой артерии и в аорте, пульсовое АД, индекс времени гипертензии для САД и ДАД, степень ночного снижения САД, СПВ и индекс аугментации в аорте. Результаты суточного мониторирования периферического АД представлены в табл. 18. У всех пациентов с СНсФВ при включении в исследование отмечалось повышение среднего суточного, дневного и ночного САД. Однако достоверных различий этих показателей в исходном состоянии между сравниваемыми группами не выявлено.

Назначение антигипертензивной терапии сопровождалось тенденцией к снижению АД, достоверному уменьшению индекса времени гипертензии в обеих группах, однако у части пациентов нормализации суточных показателей не произошло, что было связано с тяжелым течением АГ. У пациентов 1-й подгруппы, принимавших аторвастатин, к концу наблюдения отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение суточного и ночного индекса времени САД (ИВ САД), тогда как во 2-й подгруппе аналогичной динамики не выявлено. В первой подгруппе регистрировалось снижение суточного, дневного, а также ночного индекса времени ДАД (ИВ ДАД), в то время как во 2-й подгруппе данный показатель имел лишь тенденцию к снижению, но дневной ИВ ДАД снижался достоверно ( $p < 0,05$ ). У большинства пациентов были выявлены низкие уровни среднего суточного, дневного и ночного ДАД, что характерно для изолированной систолической АГ и подтверждалось повышенным значением пульсового АД. В обеих группах через 6 месяцев наблюдения отмечалось нарастание степени ночного снижения САД, однако к концу наблюдения в основной группе этот показатель по-прежнему возрастал, тогда как в контрольной группе степень снижения САД замедлилась.

Стоит подчеркнуть, что у пациентов, включенных в исследование с СНсФВ среднее значение ночного снижения САД оказалось менее 10%, что свидетельствовало о преобладании у этих больных нарушенного типа его суточного профиля (non dipper).

Таблица 18.

**Динамика суточного периферического АД у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином**

Параметры		Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
		Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.
Среднее САД, мм рт.ст. (M±SD)	Сутки	136,4±15,5	135,5±16,7	133,4±9,2	135,9±20,1	138,5±18,9	137,6±9,8
	День	138,2±15,9	137,5±16,4	135,0±9,9	140,7±13,7	140,4±19,1	139,1±7,4
	Ночь	130,7±18,1	124,9±18,6	123,8±15,9	128,0±15,3	130,4±18,6	131,9±17,6
Среднее ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	Сутки	76,1±9,1	73,2±11,0	72,7±9,2	81,6±9,2	77,1±11,2	76,0±4,6
	День	78,2±9,7	75,0±11,1	74,3±4,3	84,3±9,9	78,8±12,0	76,7±10,0
	Ночь	69,7±9,8	66,6±12,7	67,7±9,0	75,9±9,8	70,8±12,2	72,0±6,2
Среднее ПАД, мм рт.ст. (M±SD)	Сутки	61,0±12,4	61,4±10,4	64,1±10,1	63,2±11,5	63,7±12,4	64,7±18,5
	День	63,5±11,5	64,4±9,9	65,0±8,6	65,5±13,1	65,6±13,8	65,7±14,9
	Ночь	58,0±11,6	61,2±12,6	62,8±14,5	60,2±13,5	62,9±10,5	63,4±13,0
ИВ САД, % Med.(25% -75%)	Сутки	55,0 (38,0 – 83,0)	45,0 (37,0 – 71,0)	41,0 (33,0 – 63,0)*	61,0 (40,0 – 82,0)	39,0 (31,0 – 78,0)	47,0 (38,0 – 60,0)
	День	47,0 (34,0 – 78,0)	44,5 (34,5 – 59,5)	43,5 (31,0 – 53,0)	58,0 (35,0 – 79,0)	41,0 (31,0 – 72,0)	52,0 (36,0 – 59,0)
	Ночь	69,0 (44,0 – 94,0)	62,0 (38,0 – 96,0)	60,5 (37,5 – 94,0)*	59,5 (40,0 – 94,0)	56,0 (33,0 – 100,0)	58,0 (42,0 – 100,0)
ИВ ДАД, % Med.(25% -75%)	Сутки	26,0 (12,0 – 52,0)	16,0 (8,0 – 34,0)*	16,0 (6,6 – 33,0)*	30,5 (21,0 – 62,0)	14,0 (11,0 – 47,0)*	25,0 (17,0 – 39,0)
	День	27,0 (8,0 – 53,0)	15,0 (6,5 – 32,0)	11,5 (3,5 – 32,5)*	55,5 (16,0 – 74,5)	18,0 (8,0 – 38,0)*	19,0 (8,0 – 34,0)*
	Ночь	47,0 (18,0 – 73,0)	23,0 (4,0 – 55,0)	21,0 (4,0 – 51,0)	55,0 (31,0 – 80,0)	33,0 (25,0 – 93,0)	50,0 (46,0 – 58,0)
Степень ночного снижения САД, Med. (25%-75%)		7,0 (1,0 – 11,0)	8,0 (4,0 – 12,0)	9,5 (3,0 – 11,0)	7,0 (2,0 – 11,0)	11,0 (5,0 – 12,0)	5,0 (1,0 – 8,0)#

\* - p<0,05 в сравнении с визитом включения; # - p<0,05 в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования

Данные о динамике суточного центрального АД, а также основных параметров жесткости аорты представлены в табл.19.

У включенных в исследование пациентов было выявлено увеличение суточного, дневного и ночного центрального САД, что является признаком повышенной жесткости аорты и характерно для больных СНсФВ. Однако

значимых различий между группами на этапе включения не выявлено. В основной группе в процессе 12-месячного наблюдения отмечалась тенденция к снижению этих показателей, а в группе сравнения, напротив, какой-либо значимой динамики суточного центрального САД выявлено не было.

**Таблица 19.**

**Динамика суточного центрального АД и показателей жесткости аорты у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином**

Параметры		Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
		Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.
Среднее САДао, мм рт.ст. (M±SD)	Сутки	126,2±14,9	125,9±15,2	122,4±15,7	128,2±12,8	127,0±16,7	130,5±6,0
	День	127,9±14,9	126,8±14,7	125,1±16,0	130,9±13,9	128,6±17,2	130,0±4,3
	Ночь	121,9±17,2	121,3±17,9	124,1±14,7	120,3±14,4	122,5±18,0	131,8±11,9
Среднее ДАДао, (мм рт.ст.) (M±SD)	Сутки	78,4±9,6	75,1±12,2	75,3±9,8	86,4±9,5	79,7±12,1	80,0±4,2
	День	79,9±9,9	77,3±11,7	76,9±10,3	88,8±10,9	81,9±12,9	81,0±4,5
	Ночь	71,7±10,0	68,6±13,7	69,8±9,2	76,8±9,6	73,8±12,7	77,3±5,4
Среднее ПАДао, мм рт.ст. (M±SD)	Сутки	47,8±11,1	51,7±10,3	51,8±12,8	41,9±9,7	47,2±7,1	50,3±8,7
	День	47,5±11,2	51,3±10,6	51,0±12,8	42,3±9,9	46,7±6,9	49,0±8,3
	Ночь	50,2±11,6	52,8±9,6	54,3±11,9	43,3±9,6	48,8±8,9	54,5±11,7
AIxao (%)	Сутки	34,0 (28,0 – 42,0)	36,0 (33,0 – 40,0)	33,5 (29,5 – 37,5)	30,0 (24,0 – 37,0)	30,0 (23,0 – 40,0)	37,5 (27,5 – 43,5)#
	День	32,0 (23,0 – 40,0)	36,0 (29,0 – 38,0)	30,5 (27,0 – 33,5)	29,0 (22,5 – 35,5)	27,0 (21,0 – 40,0)	34,0 (25,0 – 41,5)
	Ночь	39,0 (34,0 – 44,0)	42,0 (35,0 – 47,0)	42,5 (37,5 – 46,5)	35,0 (30,0 – 42,0)	39,0 (35,0 – 42,0)	43,5 (33,5 – 51,5)
СПВ (м/с)	Сутки	11,1±1,0	10,9±1,1	10,5±2,1*	10,9±1,3	11,1±1,0	10,9±0,5
	День	11,3±1,1	11,1±0,9	10,7±2,1	10,9±1,3	11,2±1,1	11,1±0,5
	Ночь	10,7±1,2	10,5±1,2	10,1±2,0	10,4±1,4	10,8±1,1	10,6±0,6

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с визитом включения; # -  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой на данном этапе обследования

Несмотря на длительную антигипертензивную терапию, средние значения САД в аорте остались выше порогового значения (120 мм рт.ст.), что может свидетельствовать о выраженном повышении жесткости аорты у данной категории больных.

В обеих группах при включении в исследование было выявлено увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) и индекса аугментации (AIxao). На фоне длительной стандартной и дополнительной терапии аторвастатином отмечалось более выраженное снижение этих показателей, чем в контрольной группе, однако

средние значения СПВ и  $AI_{\text{хао}}$  не достигли нормальных величин (менее 10 м/с и менее 30% соответственно).

*Таким образом, анализ данных суточного мониторинга периферического и центрального АД и основных параметров артериальной жесткости показал, что для больных СНсФВ характерно тяжелое течение АГ с выраженным нарушением эластических свойств стенки аорты. Прием аторвастатина в течение длительного времени оказывал благоприятное воздействие на эластичность аорты, что может быть связано с его противовоспалительными и антифибротическими свойствами.*

#### **4.3 Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином**

Согласно результатам стандартной ЭКГ, у доминирующей части пациентов с СНсФВ выявлялись нормальные значения длительности интервалов PQ, QTc, ширины комплекса QRS (табл. 20). Существенной разницы в исходном состоянии, а также в динамике перечисленных показателей на фоне длительной стандартной и дополнительной терапии аторвастатином выявлено не было. В обеих группах средние значения таких амплитудных критериев ГЛЖ, как индекс Соколова-Лайона, суммарный индекс Корнельского университета и Корнельское произведение, оказались нормальными, что свидетельствует о недостаточной информативности ЭКГ в диагностике ГЛЖ. Повышение хотя бы одного из рекомендованных показателей было выявлено лишь у 10 (12,5%) пациентов с СНсФВ. При этом в основной группе отмечалось достоверное снижение индексов Корнельского университета, а в группе сравнения эти показатели несколько увеличились.

По данным трансторакальной ЭхоКГ в покое (табл. 21) у всех включенных в исследование пациентов было выявлено увеличение диаметра и объема ЛП, что являлось одним из диагностических критериев диастолической дисфункции ЛЖ.

Однако в исходном состоянии этот показатель в основной группе у женщин был достоверно выше, чем в группе сравнения, а у мужчин он хотя и заметно превышал аналогичный параметр в контрольной группе, но статистически достоверных различий между ними на этом этапе исследования отмечено не было.

**Таблица 20.**

**Динамика показателей стандартной ЭКГ у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином, (M±m)**

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.
PQ (с)	0,17±0,03	0,18±0,03	0,17±0,04	0,16±0,02	0,16±0,02	0,17±0,04
QRS (с)	0,08±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	0,09±0,02	0,08±0,01	0,08±0,01
QTс (мс)	441,6±21,6	432,6±19,9	430,3±23,7	429,8±21,3	440,0±27,4	449,0±12,7
SV <sub>1</sub> +R V <sub>5</sub> (мм)	21,1±6,4	21,4±6,3	21,0±7,9	21,9±6,3	19,2±4,1	23,1±5,2
RaVL+S V <sub>3</sub> (мм)	М. 21,0 (16,0-23,0)	18,5 (12,0-22,5)	16,0 (14,0-19,0) *	19,0 (17,0-19,0)	18,0 (16,0-20,0)	19,0 (17,0-20,0) #
Med. (25%-75%)	Ж. 15,0 (11,0-20,0)	15,0 (13,0-18,0)	12,0 (10,0-15,0) *	15,0 (13,0-18,0)	14,5 (13,0-19,0)	16,0 (13,0-20,0) #
Корнельское произведение Med. (25%-75%)	1355 (900-1890)	1400 (1105-1800)	1170 (880-1620) *	1290 (1060-1545)	1200 (1060-1560)	1280 (945-1800) #
ГЛЖ (%)	6 (7,5%)	6 (7,5%)	4 (5%)	4 (5%)	4 (5%)	4 (5%)

\* - p<0,05 в сравнении с визитом включения; # - p<0,05 в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования

В группе больных, получавших аторвастатин, через 6 месяцев наблюдения отмечалось уменьшение размеров ЛП в виде тенденции или достоверных изменений, тогда как в группе сравнения эти показатели увеличились.

Помимо этого, на фоне терапии в течение 6 месяцев в обеих группах у нескольких пациентов произошла нормализация геометрии ЛЖ. Как правило, положительная динамика отмечалась у больных с концентрическим ремоделированием.

В дальнейшем в основной группе положительные изменения геометрии ЛЖ сохранились, тогда как в группе больных, не получавших аторвастатин, отмечалось ухудшение этих параметров. Выявленные изменения геометрии ЛЖ ассоциировались с динамикой толщины МЖП, ЗС, ИОТ.

Так, в отличие от контрольной группы, в группе аторвастатина к концу наблюдения установлено значимое уменьшение МЖП, ИОТ, отмечалась тенденция к снижению иММЛЖ.

**Таблица 21.**

**Динамика показателей стандартной ЭхоКГ в покое у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином, (M±m)**

Показатель		Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
		Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.
дЛП (см)	М.	4,4±0,2	4,6±0,4	4,6±0,4	4,3±0,4	4,2±0,3	4,9±0,3*
	Ж.	4,0±0,2	4,0±0,3	4,1±0,2	4,0±0,3	3,9±0,2	3,9±0,2
Объем ЛП (мл)	М.	91,0±17,5	91,0±18,3	91,8±17,1	81,5±4,4	83,3±5,6	94,5±8,7*
	Ж.	78,8±13,4	70,3±12,3*	69,8±8,5*	71,7±9,9#	62,0±9,9*	69,5±8,3
МЖП (см)	М.	1,3±0,05	1,3±0,1	1,2±0,05*	1,2±0,06	1,2±0,1	1,4±0,06*#
	Ж.	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,08*	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,09
ЗС (см)	М.	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,09	1,2±0,06	1,2±0,07	1,2±0,05
	Ж.	1,1±0,1	1,0±0,1	1,0±0,07	1,1±0,09	1,1±0,1	1,0±0,1
КДР (см)	М.	5,3±0,7	5,4±0,5	5,8±0,2	4,9±0,5	5,4±0,5	5,5±0,6
	Ж.	4,5±0,3	4,5±0,3	4,6±0,4	4,4±0,3	4,4±0,4	4,6±0,3
иММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	М.	120,6±24,6	123,0±29,6	123,8±22,3	114,3±17,2	116,5±26,1	129,0±15,2*
	Ж.	95,9±17,2	93,2±15,9	92,9±14,7	90,4±13,5	89,1±14,5	91,8±14,5
ИОТ		0,48±0,06	0,45±0,06*	0,44±0,05*	0,48±0,06	0,48±0,06	0,46±0,05
Геометрия ЛЖ (%)	Н	0	3 (8%)	4 (10%)*	0	4 (10%)*	3 (8%)*
	КР	15 (38%)	12 (30%)	11 (28%)	24 (60%)#	20 (50%)#	21 (53%)#
	КГ	23 (58%)	24 (60%)	24 (60%)	16 (40%)	16 (40%)	15 (37%)#
	ЭГ	2 (4%)	1 (2%)*	1 (2%)*	0#	0	1 (2%)*
иКДО (мл)	М.	62,0±9,8	64,2±6,5	59,5±8,3	56,3±12,1	58,0±9,9	61,0±7,5
	Ж.	48,1±6,9	48,7±8,2	43,4±7,6	46,5±7,8	45,7±5,3	46,8±6,2
ФВ ЛЖ (%)		65,9±3,1	65,3±3,1	65,5±2,9	66,3±2,8	66,3±3,3	65,0±2,2
GLS ЛЖ (%)		-18,0±3,4	-19,2±2,5	-20,7±2,9*	-18,8±2,4	-18,5±3,4	-17,5±3,7*#
иПП (мл/м <sup>2</sup> )	М.	30,0±6,6	35,6±9,5	29,0±8,0	28,7±3,5	27,5±1,7	29,1±1,9
	Ж.	24,9±5,0	25,1±5,9	26,6±5,6	25,7±5,6	23,4±6,2	25,5±4,7
дПЖ (см)		3,7±0,3	3,8±0,4	3,9±0,3	3,6±0,3	3,6±0,3	3,8±0,4*
TAPSE		2,3±0,3	2,2±0,3	2,3±0,3	2,3±0,3	2,2±0,3	2,2±0,3

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с визитом включения; # -  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования.

У всех включенных больных были зарегистрированы нормальные значения ФВ ЛЖ, не изменившиеся на фоне длительной терапии. При этом за время наблюдения была выявлена достоверная разнонаправленная динамика глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS): в основной группе она увеличивалась, что свидетельствовало улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов данной группы, а в контрольной – уменьшалась, отражая ранние, доклинические проявления прогрессирования СН, несмотря на прием максимально переносимых доз стандартного многокомпонентного лечения.

Таким образом, продолжительный прием аторвастатина дозой 40 мг/сут. сопровождался улучшением сократительной способности миокарда, что также может быть связано с противовоспалительными и антифибротическими свойствами препарата.

При оценке размеров и функции правых отделов сердца в исходном состоянии в обеих группах было выявлено увеличение экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), что является ранним признаком перегрузки правого желудочка (ПЖ). При этом в процессе длительного наблюдения размеры ПЖ иПП, в среднем, не превышали норму. Однако в контрольной группе было выявлено достоверное расширение базального диаметра ПЖ, но средние значения данного параметра оказались нормальными.

Анализ изменений диастолической функции ЛЖ на фоне длительной многокомпонентной терапии СН (табл. 22) показал, что при включении в исследование достоверных различий всех показателей, отражающих жесткость миокарда ЛЖ в процессе его диастолы не обнаружено. При этом дополнительное назначение аторвастатина сопровождалось более выраженной положительной динамикой основных и дополнительных критериев диастолической дисфункции, чем применение только стандартной терапии СН. Так, в основной группе было выявлено достоверное увеличение соотношения E/A, а в группе сравнения этот показатель не изменился.

Таблица 22.

**Динамика параметров диастолической функции ЛЖ в покое у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином, ( $M \pm m$ )**

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	Включение	Ч/з 6 мес.	Ч/з 12 мес.	Включение	Через 6 мес.	Ч/з 12 мес.
E (см/с)	79,7±17,2	78,8±16,0	81,8± 14,1	77,5±18,3	73,8±21,7	75,5±22,9
A (см/с)	89,6±15,6	85,6±11,1*	87,4±12,4	91,2±13,1	90,8±15,8	86,7±17,9
E/A	0,89±0,2	0,92±0,2	0,96±0,2*	0,85±0,2	0,81±0,2	0,85±0,2
e' септ. (см/с)	5,2±1,2	6,4±1,3*	6,9±1,2*	5,2±1,0	5,7±1,2	5,9±1,5
e' лат. (см/с)	7,1±1,5	8,2±1,4*	8,8±1,1*	7,6±1,1	8,5±1,7	8,4±1,4*
e' сред. (см/с)	6,1±1,1	7,2±1,2*	7,9±0,9*	6,4±0,9	7,1±1,3	7,2±1,4*
E/e' сред.	13,2±2,5	10,9±2,4*	10,8±1,7*	12,2±3,1	10,7±3,5*	10,6±3,2*
VmaxTP (м/с)	2,6±0,4	2,5±0,4*	2,5±0,3*	2,6±0,3	2,5±0,4*	2,5±0,3*
иЛП (мл/м <sup>2</sup> )	41,3±6,3	37,8±6,9*	36,9±6,1*	36,9±5,3	32,1±4,9*	36,8±6,9
MVAdur (мс)	143,2±19,8	143,3±14,2	138,9±15,8	141,1±23,3	131,3±18,8	134,5±16,8
IVRT (мс)	99,7±19,1	95,3±15,0*	84,9±17,4*	101,7±17,6	99,9±20,1	103,3±25,9 #

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с визитом включения; # -  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования.

По данным тканевой доплерографии в основной группе достоверно увеличились скорости движения фиброзного кольца МК, существенно снизилось соотношение E/e', что может свидетельствовать об улучшении релаксации ЛЖ. В контрольной группе также была выявлена положительная динамика некоторых показателей тканевой доплерографии, в частности увеличение e' септ. и снижение E/e' средн. Назначение аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН сопровождалось статистически значимым снижением индексированного объема ЛП, тенденцией к уменьшению продолжительности позднего трансмитрального кровотока A, что может быть связано со снижением давления в ЛП.

Выявленное достоверное уменьшение IVRT – раннего признака нарушения релаксации ЛЖ, в основной группе может быть обусловлено некоторым восстановлением диастолической функции за счет антифибротического действия аторвастатина.

Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием (КНПТ) был проведен 64 пациентам с СНсФВ при включении в исследование, а также через 6 и 12 месяцев наблюдения (табл. 23).

Основными причинами отказа от проведения нагрузочной пробы были заболевания опорно-двигательного аппарата, наличие болевого синдрома в икроножных мышцах, общая слабость при педалировании без нагрузки. Оценка диастолической функции проводилась на уровне 50 Вт, при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной ЧСС, а также в период восстановления. При достижении нагрузки 50 Вт в основной группе через 12 месяцев лечения СН было выявлено достоверное увеличение скоростных показателей тканевой доплерографии, в частности  $e'$ септ. и  $e'$ лат., что привело к существенному снижению соотношения  $E/e'$ . В контрольной группе динамики данных показателей не отмечалось. Также на высоте дозированной физической нагрузки в 50 Вт у больных, дополнительно принимавших аторвастатин, было выявлено статистически значимое снижение максимальной скорости регургитации на ТК, что может свидетельствовать об уменьшении давления в легочной артерии и нагрузки на правые отделы сердца. В обеих группах увеличение физической нагрузки до АП сопровождалось небольшим компенсаторным увеличением скорости движения септального и латерального участка фиброзного кольца МК, при этом назначение длительной стандартной терапии СН в сочетании с аторвастатином способствовало более выраженному приросту  $e'$ септ. и  $e'$ лат. на данном этапе нагрузки, чем применение только стандартной терапии. Данные результаты представлены в журнале Кардиология [7].

Подобная тенденция приобрела достоверный характер при анализе динамики  $e'$ септ. и  $e'$ лат. на субмаксимальной ЧСС. Назначение аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН сопровождалось приростом скоростных показателей

уже через 6 месяцев наблюдения, а в контрольной группе при достижении АП скоростные показатели снижались.

При анализе показателей трансмитрального кровотока в период восстановления у больных, принимавших аторвастатин, было выявлено статистически значимое увеличение соотношения  $E/A$  за счет снижения скорости сокращения ЛП (пик А). Некоторое улучшение диастолической функции ЛЖ было выявлено и при анализе скоростных показателей тканевой доплерографии. Так, в основной группе через 12 месяцев наблюдения отмечалось достоверное увеличение  $e'_{септ.}$  и снижение  $E/e'$ . В контрольной группе значимой динамики перечисленных показателей не отмечалось.

*Таким образом, проведение диастолического стресс-теста в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием у больных СНсФВ показало, что длительное назначение аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН приводит к некоторому улучшению диастолической функции ЛЖ в процессе нагрузочной пробы и в период восстановления. Наиболее заметная разнонаправленная динамика скоростных показателей тканевой доплерографии была выявлена через 12 месяцев наблюдения при достижении субмаксимальной ЧСС: в группе аторвастатина  $e'_{септ.}$  и  $e'_{лат.}$  компенсаторно увеличивались, а в контрольной группе, наоборот, снижались.*

Таблица 23.

**Динамика параметров диастолической функции ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ у больных АГ с СНсФВ левого желудочка на фоне длительной стандартной терапии и дополнительного лечения аторвастатином, (M±m)**

Показатель	Основная группа (n=33)			Контрольная группа (n=31)		
	Включение	M6	M12	Включение	M6	M12
E 50Вт (см/с)	104,2±20,3	99,0±14,7	95,5± 21,9	96,7±13,4	100,9±19,0	97,8±14,1
A 50Вт (см/с)	107,4±18,6	99,2±12,8	96,6±17,9	101,8±17,7	99,0±11,4	99,3±12,4
E/A 50Вт	0,96±0,2	0,99±0,2	0,98±0,2	0,97±0,3	1,0±0,2	0,98±0,2
e' септ. 50Вт (см/с)	7,8±1,4	8,4±1,4	8,9±1,5*	8,4±2,1	8,5±1,4	8,6±1,2
e' лат. 50Вт (см/с)	10,6±2,2	11,3±2,3	12,3±2,6*	10,9±2,3	10,6±1,3	11,2±2,7#
E/e' 50Вт сред.	11,6±2,9	10,3±2,1	9,6±3,2*	10,6±3,2	10,4±1,3	10,8±1,7#
VmaxTP 50Вт (см/с)	3,0±0,4	2,7±0,5	2,5±0,3*	2,6±0,4#	2,4±0,5	2,5±0,3
e' септ. АП (см/с)	9,7±1,6	9,7±1,8	9,8±1,7	9,6±1,5	9,4±1,0	9,4±1,1
e' лат. АП (см/с)	12,6±2,2	11,9±2,3	12,3±2,8	11,6±2,0	11,4±0,8	11,5±1,6
VmaxTP АП (м/с)	3,3±0,2	3,2±0,4	3,2±0,4	3,1±0,1	3,1±0,2	3,2±0,2
e' септ. max (см/с)	8,0±1,0	12,0±1,4	12,7±1,3*	10,5±2,1	7,5±0,7	7,3±1,4*#
e' лат. max (см/с)	10,3±2,3	14,5±0,7	14,9±1,2*	13,0±4,2	9,8±1,8	9,3±2,2*#
E вст (см/с)	93,8±20,8	95,7±18,1	97,3±18,5	90,8±15,7	90,2±20,3	92,6±15,5
A вст (см/с)	100,0±20,7	91,9±12,4	89,2±16,1	97,3±14,8	94,2±11,5	93,2±12,6
E/A вст	0,95±0,3	1,01±0,2	1,03±0,2*	0,94±0,2	0,97±0,3	0,96±0,2#
e' септ. вст (см/с)	6,5±1,2	7,6±1,4	7,9±1,4*	6,9±1,6	6,7±1,0	6,8±1,3
e' лат. вст (см/с)	9,2±1,9	10,0±2,4	10,7±2,1	9,3±1,7	9,1±2,0	9,4±1,6
E/e' сред. вст	12,4±3,4	11,3±3,0	10,8±3,2*	11,7±3,3	11,7±2,3	11,4±2,6
VmaxTP вст (м/с)	2,6±0,6	2,5±0,2	2,5±0,2	2,5±0,3	2,5±0,4	2,6±0,3

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с визитом включения; # -  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой на аналогичном этапе обследования

Таким образом, длительное наблюдение за больными СНсФВ и назначение дополнительно к стандартной терапии аторвастатина в средней дозе 36,7 мг в сутки приводит к регрессу клинических проявлений заболевания, повышению функциональной способности пациентов, стабилизации АД. Несмотря на тяжелое,

часто резистентное течение АГ и выраженное нарушение жесткости артериальной стенки, дополнительное назначение аторвастатина оказывало положительное влияние на эластичность аорты, что может быть связано с его противовоспалительными и антифибротическими свойствами.

Анализ рекомендованных амплитудных критериев гипертрофии левого желудочка показал недостаточную эффективность метода в диагностике данной патологии.

Дополнительное назначение аторвастатина сопровождалось улучшением геометрии ЛЖ, более заметном через 6 месяцев наблюдения.

Несмотря на нормальные значения ФВ ЛЖ, анализ глобальной продольной деформации ЛЖ показал, что дополнительное назначение аторвастатина способствует сохранению систолической функции ЛЖ, тогда как на фоне стандартной терапии СНсФВ левого желудочка к концу 12-месячного периода наблюдения она снижается. Назначение стандартной терапии СН в сочетании с аторвастатином способствует улучшению диастолической функции ЛЖ как в покое, так и при дозированной физической нагрузке.

Наиболее заметные изменения в скоростных параметрах тканевой доплерографии фиксировались в состоянии покоя и при субмаксимальной ЧСС. Введение аторвастатина в терапию способствует усилению компенсаторных реакций левого желудочка во время максимальной дозированной физической активности.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время СНсФВ является доминирующей формой СН и до сих пор представляет собой актуальную проблему для здравоохранения во всем мире, поскольку рост числа больных в данной популяции с каждым годом увеличивается, отсутствует эффективное лечение, а показатели смертности не изменились за последние десятилетия. Во многом это связано с обширным перечнем заболеваний, как кардиальных, так и внекардиальных, участвующих в развитии данной формы СН и универсальным подходом к лечению, которое не оправдало надежд ученых и практических врачей. В связи с этим, для лучшего понимания патофизиологических процессов, вовлеченных в развитие данной патологии, научным сообществом предприняты попытки фенотипирования СНсФВ для обеспечения большей эффективности в прицельном лечении и профилактике этого заболевания.

На сегодняшний день известно, что больные СНсФВ чаще всего страдают избыточной массой тела [90]. Это позволило выделить отдельный фенотип СНсФВ, ассоциированный с ожирением, который в последствии был признан самым распространенным при этой форме СН [175].

Учитывая эти факты, нами было проведено настоящее исследование, целью которого являлось изучение роли ожирения в формировании структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы и СНсФВ у больных АГ. Для достижения этой цели нами были сформулированы следующие задачи: выявить особенности клинического течения и формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ и ожирением; определить роль ожирения в формировании резистентности артериального сосудистого ложа, становлении и прогрессировании СНсФВ у больных АГ; изучить возможности технологии Speckle Tracking с определением глобальной продольной деформации левого желудочка в оценке его систолической функции, а также в ранней диагностике СНсФВ у пациентов с АГ и ожирением; уточнить возможности тканевой доплерографии и кардиопульмонального тестирования, а также стресс-

эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении СНсФВ у пациентов с АГ и ожирением; установить специфику протекания СНсФВ у больных АГ и ожирением на фоне длительной стандартной терапии в сочетании со статинами, назначаемыми по показаниям.

Согласно критериям включения и невключения в исследование было отобрано 150 пациентов (мужчин и женщин), подписавших информированное согласие, в возрасте 50-80 лет, с длительно существующей АГ. Из них 80 больных были определены в основную группу с ожирением и СНсФВ, диагноз которой был установлен на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.) [155]. Остальные 70 пациентов включены в контрольную группу с АГ без диастолической дисфункции ЛЖ и ХСН, 35 пациентов из которых были без ожирения, а остальные 35 пациентов – с ожирением. После подписания информированного согласия исследуемым пациентам производилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, в которое входил сбор жалоб и анамнестических данных с изучением длительности АГ, выраженности ожирения, предшествующего лечения; антропометрические измерения (рост, вес, расчет массы тела по индексу Кетле, окружность талии, окружность бедер), физикальное исследование, определение наличия и тяжести хронической сердечной недостаточности по шкале оценки клинического состояния больных ХСН (R. Cody, 1993 в модификации В.Ю. Мареева, 2000), офисное измерение АД, тест 6-и минутной ходьбы для определения ФК СН и толерантности к физической нагрузке, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое, суточное мониторирование АД (СМАД) с анализом центрального АД и основных показателей жесткости аорты, стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, кардио-пульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), определение глобальной продольной деформации ЛЖ с помощью технологии Speckle Tracking.

Всем пациентам проводился биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля, уровня глюкозы, креатинина, электролитов, а пациентам основной группы дополнительно проводилось измерение уровня BNP в плазме.

Длительность периода наблюдения составила 12 месяцев, при этом было выполнено 5 визитов (визит включения, а далее визиты через 3, 6, 9 и 12 мес.). На втором и четвертом визитах было проведено только контрольное измерение АД, повторное определение массы тела и коррекция антигипертензивной терапии.

Все включенные в исследование больные при отсутствии противопоказаний принимали стандартную антигипертензивную терапию. Пациентам проводилась регулярная титрация доз назначаемых препаратов. Пациенты основной группы были рандомизированы на две подгруппы. В первой из них в дополнение к стандартной терапии 40 пациентам (50%) был назначен аторвастатин (Липримар, фирма-производитель Pfizer, США) в дозировке 20 мг/сут с последующей титрацией до 80 мг/сут, а 40 больных (50%) второй подгруппы принимали только стандартную антигипертензивную терапию в рекомендуемых или максимально переносимых дозах.

В нашей работе, как и в многочисленных других международных исследованиях [19, 30, 48, 75, 86, 97, 188, 156] было подтверждено, что СНсФВ чаще выявляется у женщин в пожилом возрасте. Например, в проспективном обсервационном исследовании Dusa и соавт. [75], включавшем 260 больных, СНсФВ выявлялась чаще у женщин (181 против 79). Последний отчет Американской кардиологической ассоциации включал 1 10 621 пациента с СН, 50% (55 083) из которых имели СНнФВ, 14% (15 184) СН с промежуточной ФВ и 36% (40 354) СНсФВ. В отчете подчеркнуты три важных вывода: СНсФВ чаще встречалась у женщин, не было различий в заболеваемости СНнФВ между полами, а СНсФВ была наиболее распространенным подтипом у женщин с СН [48].

Некоторые авторы объясняют преобладание случаев выявления СНсФВ среди женщин такими патофизиологическими механизмами, как гормональные различия (влияние дефицита эстрогенов на развитие ремоделирования ЛЖ), активность биогормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы, симпатической нервной системы, простагландина/простациклина, окислительного стресса, системного иммунного воспаления) [182].

В дополнение к этим механизмам выделяют различия в сердечно-сосудистых факторах риска развития СН и предрасполагающих заболеваниях, важных для развития СНсФВ (АГ, ожирение, СД и резистентность к инсулину и др.). Известно, что АГ является важнейшим фактором, приводящим к развитию СНсФВ [21, 181]. Это подтверждается и результатами нашего исследования, в котором выявлены достоверная взаимосвязь степени АГ, наличия ожирения с развитием СНсФВ левого желудочка. Как и в исследовании Goyal и соавт. [86], в нашей работе при сравнительном анализе было отмечено, что именно в группе пациентов СНсФВ чаще всего верифицировалось тяжелое течение АГ и СД, когда в 1-й группе сравнения, у пациентов, не имеющих ожирения, данных факторов риска не было. У больных, страдающих ожирением, показатели периферического АД были значимо выше, чем у больных с АГ, но без сопутствующей патологии. Мы также отметили, что более высокие значения ИМТ чаще выявлялись у больных СНсФВ и в свою очередь сопровождалась достоверным увеличением окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ/ОБ, по сравнению со 2-й контрольной группой, где больные не страдали СН, но имели избыточную массу тела.

Наши результаты подтверждаются многими другими работами ученых [167, 195]. В работе Savji и соавт. [167] было показано, что абдоминальное ожирение и связанные с ним кардиометаболические проявления, включая резистентность к инсулину, были ассоциированы с развитием СНсФВ, но не СНнФВ. Полученные нами результаты согласуются с общеизвестной парадигмой о корреляции вышеперечисленных факторов риска с развитием системного воспаления [149], включая секрецию провоспалительных цитокинов [185], что в конечном итоге предрасполагает к ремоделированию миоцитов и развитию СНсФВ.

В нашей работе отмечена прямая связь показателей артериальной жесткости с развитием СНсФВ. Взаимосвязь ожирения с развитием артериальной жесткости до сих пор изучается, а проведенные исследования в этом направлении демонстрируют противоречивые результаты. В нашем исследовании, несмотря на

повышенные значения центрального САД и СПВ во всех группах, более выраженные показатели были выявлены у пациентов с СНсФВ. Кроме того, уровни ПАД и индекса аугментации были достоверно выше только в группе СНсФВ. В ряде клинических исследований подтверждено, что наличие избыточной массы тела, в особенности абдоминальной формы ожирения, связано с повышенной жесткостью сосудов [4, 83, 105, 121, 146, 160]. В работе Амосовой Е.Н. и соавт. [4], набранные в исследование больные разделялись на 4 группы: с фенотипами СНсФВ «ожирение», «старение», «заболевание коронарных артерий», «легочная гипертензия». В контрольную группу вошли пациенты с АГ, но без признаков ХСН. По результатам данного исследования в группе пациентов с фенотипом СНсФВ «ожирение» выявлялись более значительные изменения жесткости аорты (по СПВ) по сравнению с контрольной группой. Еще в одном исследовании, включавшем 77 больных, авторы заключили, что у включенных в нее участников со сниженной растяжимостью аорты чаще развивалась СНсФВ с бессимптомной диастолической дисфункцией [105]. По результатам одного мета-анализа (1124 пациента), больные с ожирением, но без сопутствующих заболеваний, имели более высокие показатели ригидности артерий [121]. Ji Rescio-Rodriguez и соавт. [160] в своем исследовании также продемонстрировали, что показатели абдоминального ожирения более тесно коррелируют с артериальной жесткостью, чем ИМТ.

Вместе с тем, отмеченные нами существенные результаты не согласуются с данными некоторых других авторов. Например, A. Pandey и соавт. в своей работе представили прямо противоположные выводы. По их данным, у больных (2290 участников) с повышенной СПВ не было значимой связи с высоким риском развития СНсФВ [145]. В недавнем исследовании MESA пациенты с более высоким ИМТ и соотношением ОТ/ОБ имели меньшую артериальную жесткость, определяемую как низкий  $AIx$ , независимо от общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [123]. В связи с такими неоднозначными результатами, данный вопрос в настоящее время продолжает оставаться спорным, требующим дальнейшего изучения.

Результаты нашего исследования позволяют разделить точку зрения многих авторов, согласно которой при ожирении увеличение белой жировой ткани из висцеральных отложений смещает баланс между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами в пользу первых [109], активируя механизмы, которые впоследствии могут вызывать повышение жесткости артерий, которая, в свою очередь, связана с механизмом развития диастолической дисфункции и ее ускоренной прогрессией в условиях артериальной ригидности, что в итоге, как известно, приводит к развитию СНсФВ [67]. Таким образом, учитывая распространенность ожирения и прогностическое значение жесткости артерий в будущем развитии ССЗ, объяснение этой взаимосвязи будет иметь важное значение для раннего выявления и профилактики СНсФВ.

При анализе структурно-функциональных изменений миокарда, мы пришли к выводу, что подавляющее большинство пациентов с СНсФВ имели нарушенную геометрию ЛЖ в виде концентрического ремоделирования (КР) или концентрической гипертрофии (КГ), по сравнению с контрольной группой, у пациентов которой определялась нормальная геометрия ЛЖ. Большинство авторов также, как и мы подтверждает в своих работах непосредственную роль ожирения в развитии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). В исследовании М. Obokata и соавт. у пациентов с СНсФВ и ожирением выявлялось КР ЛЖ в отличие от группы больных с СНсФВ, но без избыточного веса [141]. Еще в одной работе G. de Simone и соавт. распространенность ГЛЖ у лиц с нормальным артериальным давлением и сопутствующим ожирением составляла ~14%, что было намного выше, чем у больных без избыточной массы тела (5%) [72]. Помимо этого, в работе E. Avelar и соавт. частота возникновения гипертрофии ЛЖ достигала 78% у лиц с патологическим ожирением [45]. Выраженное ожирение и артериальная гипертензия часто сосуществуют и оказывают аддитивное влияние на ГЛЖ [44]. В том же исследовании E. Avelar и соавт отметили, что тяжелое ночное апноэ, повышенное САД и увеличенный ИМТ были независимо связаны с увеличением индекса массы ЛЖ, тогда как диабет, уровень глюкозы натощак и уровень инсулина натощак этой связи не показали. Представляется важным отметить, что

АГ, по-видимому, усиливает прогипертрофические эффекты как ночной гипоксемии, так и увеличения ИМТ [44]. Вероятно, такая взаимосвязь между обструктивным апноэ сна и изменением геометрии ЛЖ связана с повышением АД, избыточной ЧСС, перемежающейся гипоксией, повышенным симпатическим тонусом и отрицательным внутригрудным давлением во время обструкции дыхательных путей [163].

Помимо изменений геометрии ЛЖ, по данным нашего исследования, у больных СНсФВ и ожирением выявлялись наиболее высокие показатели объема левого предсердия (ЛП). Похожие результаты были получены в исследовании J. Stritzke и соавт., в котором исследователи сообщили о значительно большем значении объема ЛП в группе больных с ожирением в сравнении с контрольной группой, пациенты которой имели нормальный ИМТ [180]. Примечательно, что в нашей работе у больных с ожирением, но без признаков СН, объем ЛП находился в пределах нормы и был сопоставим с аналогичным показателем в группе больных без ожирения. Такие результаты в значительной мере могут определяться более тяжелым течением АГ и распространенностью тяжелой степени ожирения в группе больных СНсФВ.

Сравнительно недавно была выдвинута гипотеза о том, что эпикардиальный жир (ЭЖТ) может играть центральную роль в патофизиологии СНсФВ, однако полномасштабных исследований, подтверждавших данную гипотезу, не проводилось. Результаты нашего исследования констатируют, что больные с СНсФВ имели более высокие значения эпикардиального жира (ЭЖ). В литературе описаны результаты недавних исследований, в которых авторы отмечали повышенный объем плазмы, более выраженное ремоделирование и дисфункцию сердца, гемодинамические нарушения, худшую переносимость физической нагрузки и более выраженное накопление ЭЖ у пациентов с СНсФВ, связанной с ожирением в сравнении с пациентами, не имеющими ожирения [141]. Подобные результаты были получены в исследовании К.Е. Коерр и соавт. [111], в котором сравнивались две группы больных с СНсФВ, разделенных по выраженности отложения ЭЖ. Больные с СНсФВ, но имевшие выраженное отложение ЭЖ

продемонстрировали более значимые нарушения гемодинамики в покое и при физической нагрузке, низкую толерантность к физической нагрузке по сравнению с пациентами с СНсФВ, но с незначительным накоплением ЭЖ. Таким образом, полученные нами результаты позволяют разделить точку зрения многих ученых, согласно которой ЭЖ может выступать в роли важного звена в патофизиологии СНсФВ левого желудочка.

У всех больных в нашем исследовании не было выявлено значительных изменений правых отделов сердца. Однако стоит отметить, что измерение систолической функции ПЖ нами проводилась лишь с помощью показателя TAPSE, что возможно и определило такие выводы. Литературные сведения по данному вопросу хоть и достаточны, но противоречивы в силу ряда определенных факторов. Во-первых, тяжесть СНсФВ в разных исследованиях существенно различается и зависит от критериев включения и исключения, которые могут повлиять на уровень распространенности правожелудочковой дисфункции в этой популяции больных. Во-вторых, эхокардиографические возможности, критерии и пороговые значения показателей, используемые для оценки дисфункции ПЖ также не имеют единых стандартов. Сообщается, что в отличие от TAPSE систолическую функцию ПЖ при легочной гипертензии может лучше отражать поперечное движение его стенки [87]. Все же, несмотря на это, известно, что у больных СНсФВ дисфункция ПЖ варьирует в пределах от 4% до 48% в различных исследованиях [65]. По вопросу о прогностическом значении правожелудочковой дисфункции также нет единого мнения. Ряд исследователей отмечают взаимосвязь дисфункции ПЖ с неблагоприятным прогнозом [128, 135], другая же часть исследователей такой связи обнаружить не смогли [171]. Однако, с прогрессированием технических возможностей диагностической аппаратуры, исследование функции правых отделов сердца занимает все большее значение в выявлении и изучении СНсФВ левого желудочка. Несмотря на такие различия в результатах, большинство авторов сходятся в едином мнении, что наличие правожелудочковой дисфункции может быть неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с СНсФВ левого желудочка. Так S.F. Mohammed и соавт. в своем исследовании сообщили,

что дисфункция ПЖ ассоциируется с худшими исходами при СНсФВ с более высокими показателями госпитализации и смертности независимо от наличия и тяжести легочной гипертензии [135]. Еще один значимый вывод был сделан в исследовании В.А. Vorlaug и соавт. [55]. Исследователи продемонстрировали, что у пациентов с СНсФВ наблюдается нарушение инотропных резервных возможностей ПЖ при физической нагрузке, аналогично изменению механики ЛЖ во время велоэргометрии, несмотря на нормальную систолическую и диастолическую функцию ПЖ в покое. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что дисфункция ПЖ при СНсФВ может возникать параллельно с левосторонними нарушениями, и на самых ранних стадиях СНсФВ.

Показатели ремоделирования ПЖ у больных в нашем исследовании также были в пределах нормальных значений, что расходится с результатами некоторых других работ. Так, в исследовании MESA (4127 участников), пациенты с избыточным весом или ожирением имели больший объем и массу ПЖ, по сравнению с лицами с нормальным весом [63]. С.У. Wong и соавт. в своем исследовании провели оценку толщины стенки ПЖ с помощью эхокардиографии у пациентов с нормальным и избыточным весом, а также с ожирением и выявили значительно большую толщину свободной стенки ПЖ у пациентов с избыточным весом ( $37 \pm 6$  мм) и ожирением ( $38 \pm 5$  мм при ИМТ 30–34,9;  $49 \pm 9$  мм при ИМТ 30–34,9; ИМТ  $\geq 35$ ) по сравнению с участниками исследования, не имеющими избыточного веса ( $33 \pm 6$  мм) [201]. Подводя итоги по данному разделу исследования, можно заключить о необходимости дальнейших исследований для изучения роли функционального резерва ПЖ в понимании патофизиологии и возможных стратегий лечения при СНсФВ левого желудочка.

Систолическая функция ЛЖ во всех группах нашего исследования была сохранена. Эти данные согласуются с результатами работ других ученых. Например, W. Kosmala и соавт. [113] сообщили, что у больных, страдающих ожирением и имеющих признаки ремоделирования ЛЖ, ФВ ЛЖ может быть относительно или даже абсолютно нормальной. По мнению S. Kishi и соавт. ФВ ЛЖ может быть в пределах нормы при тяжелом ожирении, однако длительно

существующее ожирение (в течение 20 и более лет) ассоциируется с явным нарушением не только диастолической, но и систолической и функции ЛЖ [110].

В нашем исследовании оценка систолической функции ЛЖ более чувствительным методом исследования с использованием технологии Speckle Tracking также позволила выявить субклинические изменения систолической функции ЛЖ у больных с ожирением. При этом у больных без ожирения показатель глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка был достоверно выше, чем в двух группах пациентов с ожирением. Однако, необходимо отметить, что GLS у последних оставалась в пределах нормальных величин, хотя и находилась на нижней границе референсных значений.

По данным М.А. Alpert и соавт. [37], деформация ЛЖ постепенно снижалась по мере нарастания степени ожирения. При отсутствии коморбидных заболеваний и осложнений прогрессирование дисфункции миокарда у пациентов с избыточной массой тела было очень медленными, развиваясь на протяжении 20 лет. В некоторых исследованиях показывалось, что систолическая деформация ЛЖ ниже у пациентов с СН вследствие ожирения, чем у больных без СН. И наоборот, систолическая функция ЛЖ, оцениваемая с помощью технологии Speckle Tracking, часто нарушается при отсутствии СН и при нормальной ФВ ЛЖ, таким образом, можно сделать вывод о том, что при ожирении обычно возникает субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ [38, 117].

Нами были обозначены признаки нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с СНсФВ в сравнении с пациентами из контрольных групп. Больные, страдающие СНсФВ имели признаки нарушения релаксации ЛЖ (снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (пик E), увеличение давления наполнения и скорости сокращения ЛП (пик A), которая, как известно, приводит к повышению давления наполнения ЛЖ в этой когорте. По нашим данным, соотношение данных скоростей (E/A) было достоверно ниже в группе больных СНсФВ. Помимо этого, нами выявлены достоверные признаки диастолической дисфункции в группе больных с СНсФВ: снижение максимальной скорости движения септального (e'sept) и латерального (e'lat) участка фиброзного

кольца митрального клапана, увеличение соотношения  $E/e'$ , максимальной скорости трикуспидальной регургитации. Кроме того, у больных с ожирением без СНсФВ было выявлено снижение некоторых показателей тканевой доплерографии, а также достоверное увеличение соотношения  $E/e'$ , в сравнении с пациентами с АГ и нормальным весом. Наши результаты согласуются с множеством других исследований. Степень нарушения диастолического наполнения ЛЖ, по-видимому, связана с тяжестью ожирения [37]. Так, М. Pascual и соавт. сообщили о нарушении диастолического наполнения ЛЖ у 12% пациентов с легким, у 35% с умеренным и у 45% с тяжелым ожирением без СН [148]. М.А. Alpert и его коллеги сообщили о высокой положительной корреляции между частотой выявления избыточной массы тела и временем замедления трансмитрального пика  $E$ , а также о значительной отрицательной корреляции между избыточным весом и трансмитральным соотношением  $E/A$  у пациентов с ожирением III степени. Эта взаимосвязь также наблюдалась у пациентов с ожирением I и II степени [37]. С. Russo и соавт. в своем многофакторном анализе показали, что ИМТ независимо связан с более высокими показателями  $E$ ,  $A$  и  $E/e'$  [164]. В этом исследовании авторами было обнаружено, что ожирение у молодых в остальном здоровых женщин способствует развитию у них концентрического ремоделирования ЛЖ и нарушению релаксации ЛЖ, о чем свидетельствует снижение ранней диастолической скорости движения медиального края фиброзного кольца митрального клапана. Диастолическая дисфункция ЛЖ, по-видимому, часто встречается у лиц с ожирением без каких-либо клинически очевидных сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) и СД [163].

Анализ показателей стресс-ЭхоКГ показал, что у больных СНсФВ до достижения анаэробного порога происходит небольшой прирост  $e'$  септ. и  $e'$ лат., тогда как при дальнейшем увеличении нагрузки до субмаксимальной ЧСС эти показатели снижаются. У тучных пациентов уже на начальной ступени нагрузки (50 Вт) отмечалось снижение соотношения пиков  $E$  и  $A$ , что характерно для диастолической дисфункции I степени. При этом прирост  $e'$ септ. и  $e'$ лат.

сохранялся на всем протяжении нагрузочного теста. Известно, что во время физической нагрузки у лиц с нормальной диастолической функцией  $e'$  увеличивается в той же степени, что и пик  $E$  митрального клапана и общее отношение  $E/e'$  по существу остается неизменным [176], в отличие от пациентов с диастолической дисфункцией, при которой пик  $E$  в процессе нагрузки прогрессивно нарастает, тогда как скорость  $e'$  остается сниженной, тем самым приводя к высокой величине соотношения  $E/e'$  [176]. В исследовании Т. Takagi и соавт [184] у трети из 310 пожилых пациентов, направленных на стресс-ЭхоКГ, после физической нагрузки соотношение  $E/e'$  было более 15. Эти пациенты были достоверно старше ( $p = 0,0052$ ), имели существенно больший ИМТ ( $p = 0,0459$ ), у них значимо чаще выявлялось нарушение толерантности к глюкозе ( $p = 0,0059$ ), они имели достоверно больший индекс массы ЛЖ ( $p = 0,0383$ ) и увеличенный ИЛП ( $p = 0,0042$ ), а также более высокое значение  $E/e'$  в покое ( $p < 0,0001$ ).

Выявленные нами в процессе 12-месячного наблюдения и лечения изменения функционального состояния левого желудочка у пациентов с АГ и ожирением позволили сделать ряд важных выводов.

Во-первых, назначение стандартной антигипертензивной терапии с последующей титрацией дозы препаратов улучшило клинический статус больных основной группы.

Во-вторых, добавление к лечению липофильного аторвастатина, обладающего не только гиполипидемическим, но и мощным противовоспалительным действием, позволило снизить выраженность проявлений диастолической дисфункции ЛЖ и СНсФВ как в покое, так и на высоте физической нагрузки, вплоть до их регресса. Кроме того, нами было отмечено, что благодаря назначению аторвастатина увеличивалась толерантность к физической нагрузке у больных СНсФВ. В-третьих, в основной группе отмечалось улучшение параметров артериальной жесткости, как в покое, так и на пике физической нагрузки.

На данный момент нет четкой фармакологической стратегии лечения пациентов с СНсФВ. Поскольку статины помимо их гиполипидемического действия обладают важными плейотропными эффектами

(противовоспалительным, антифибротическим), а также устраняют эндотелиальную дисфункцию, снижают выраженность оксидативного стресса, сравнительно недавно заявлена гипотеза, согласно которой данная группа препаратов может успешно себя проявить при лечении СНсФВ, поскольку в ее основе лежит не гибель кардиомиоцитов, как при СНнФВ, а иммунное воспаление межклеточного вещества в миокарде.

Согласно общей концепции развития СНсФВ, к возникновению данной формы СН приводит цепь патогенетических событий, в основе которых лежит вялотекущее системное провоспалительное состояние, индуцируемое сопутствующими заболеваниями, в особенности ожирением. Уровень воспаления в организме растет, сопровождаясь повышением таких индикаторов, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , пентраксин-3. Последующим следствием является возникновение эндотелиальной дисфункции, включая сужение коронарных микроциркуляторных сосудов. В свою очередь эндотелиальные клетки начинают вырабатывать активные формы кислорода, которые приводят к накоплению пероксинитрита и снижению биодоступности оксида азота (NO). Снижение передачи сигналов NO от дисфункционального эндотелия влияет на кардиомиоциты и сердечные фибробласты через путь ГЦраств  $\rightarrow$  цГМФ  $\rightarrow$  РКГ, что приводит к функциональным и структурным изменениям сердца, таким как замедленная релаксация миокарда, повышенная жесткость кардиомиоцитов, гипертрофия сердца и интерстициальный фиброз у пациентов с СНсФВ [22]. Учитывая данный каскад патогенетических событий, использование статинов, обладающих противовоспалительными и антифибротическими свойствами является оправданным у данной когорты больных. Однако проведенные к настоящему времени исследования статинов при СНсФВ малочисленны, а их результаты противоречивы. Например, впервые положительный эффект от назначения статинов пациентам с СНсФВ был описан К. Nochioka и соавт. [138]. Авторы исследования отметили, что использование статинов было связано с улучшением показателей смертности у пациентов с СНсФВ в основном за счет снижения частоты внезапной и внекардиальной смерти.

Однако, в другом исследовании (GISSI-HF) у больных с СНсФВ розувастатин дозой 10 мг/сут не показал статистически значимого преимущества в отношении смертности по сравнению с плацебо [186]. В исследовании А.Г. Овчинникова и соавт., в котором проанализированы данные 223 пациентов с СНсФВ, было установлено, что у лиц, принимавших статины, риск возникновения СНсФВ снижался в 3 раза, в сравнении с пациентами, не принимавшими эти препараты [21]. Еще в одном проспективном рандомизированном исследовании (n = 167) больным к антигипертензивной терапии добавляли аторвастатин дозой 10 мг/сут [15]. По прошествии 12 месяцев лечения у больных отмечалась положительная динамика в виде улучшения клинического состояния, увеличивалось расстояние, которое пройдено в тесте с 6-минутной ходьбой. У пациентов, получавших аторвастатин, существенно снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция при которой улучшался показатель диастолической функции ЛЖ. Такая разница в результатах нескольких исследований объяснялась типами статинов, которые назначались больным с СНсФВ.

До недавнего времени ко всем статинам исследователи относились как единому классу препаратов. Однако, в настоящее время стало очевидно, что эффективность этих препаратов зависит от их липо- и гидрофильности [54]. Так, например, в крупном мета-анализе, включавшем почти 11 000 пациентов было продемонстрировано, что лечение липофильными статинами значительно понижает смертность от всех причин, смертность от ССЗ и госпитализации по поводу ухудшения СН по сравнению с лечением гидрофильным розувастатином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования в полной мере согласуются многочисленными работами последних лет, согласно которым ожирение в совокупности с АГ приводит к развитию выраженных структурно-функциональных нарушений сосудов и сердца, что способствует возникновению и прогрессированию СНсФВ. Однако, необходимы дальнейшие крупномасштабные многоцентровые клинико-инструментальные и иммуноферментные исследования для более глубокого понимания патофизиологии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, уточнения вклада дисфункции ПЖ в развитие данной формы СН, а также для апробации новых стратегий лечения СНсФВ, связанных с противовоспалительным воздействием липофильных статинов на диастолическую дисфункцию левых и правых отделов сердца. Кроме того, учитывая распространенность ожирения и неблагоприятное прогностическое значение повышенной жесткости артерий при АГ, научно обоснованное объяснение этой взаимосвязи будет иметь важное значение для раннего выявления и профилактики СНсФВ.

Резюмируя имеющиеся литературные данные, стоит еще раз отметить, что СНсФВ является гетерогенным, многофакторным синдромом, который имеет различные патофизиологические механизмы развития. Поэтому дальнейшее фенотипирование данной когорты больных позволит разработать эффективные алгоритмы клинического ведения пациентов и прицельного подбора терапии с учетом этих особенностей. Несмотря на достаточное количество проведенных клинических исследований, в настоящее время остается дискуссионным вопрос о медикаментозных возможностях статинов в лечении СНсФВ. Полученные нами результаты позволяют возлагать определенную надежду на группу липофильных статинов, которые в долгосрочной перспективе могут улучшать прогноз больных с СНсФВ.

## Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией, ожирением значительно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечается неблагоприятное течение артериальной гипертензии с повышением ночных значений АД ( $p < 0,05$ ), нарушением суточного профиля по типу non dipper ( $p < 0,05$ ), увеличением жесткости стенки аорты в виде превышения пороговых значений для центрального суточного САД  $> 120$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и скорости пульсовой волны  $> 10$  м/с ( $p < 0,05$ ).

2. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявляется у женщин старшего возраста с артериальной гипертензией, сопутствующим ожирением и такими коморбидными заболеваниями как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз периферических артерий, хроническая болезнь почек и патология щитовидной железы.

3. У больных с ожирением по данным трансторакальной двухмерной эхокардиографии с использованием технологии Speckle Tracking выявляются ранние признаки нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка, что подтверждается снижением глобальной продольной деформации левого желудочка менее  $-18\%$ , скоростных показателей тканевой доплерографии, в частности  $e'$  септальной и латеральной менее 8 и 10 м/с, соответственно, удлинением времени изоволюмического расслабления (IVRT) более 70 мс, пика А (MVA<sub>dur</sub>) более 100 мс. Для пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса характерны выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка с преобладанием концентрической гипертрофии, диастолической дисфункции 2 степени, нарушением систолической функции, выявленном при анализе глобальной продольной деформации левого желудочка, несмотря на его сохраненную фракцию выброса левого желудочка.

4. При проведении диастолического стресс-теста в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием у тучных пациентов с ожирением уже на начальной ступени нагрузки (50 Вт) выявляются ранние признаки диастолической дисфункции, в частности снижение соотношения пиков

E/A менее 0,9 за счёт увеличения давления наполнения и скорости сокращения левого предсердия.

5. Длительное назначение аторвастатина в средней дозе 36,7 мг/сут в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности приводит к уменьшению ее клинических проявлений, повышению функциональной способности пациентов, оказывает положительное влияние на эластические свойства аорты, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, а также его структурные характеристики, как в покое, так и при выполнении теста с дозированной физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре.

### **Практические рекомендации**

1. Для выявления ранних признаков диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ожирением целесообразно анализировать дополнительные доплерэхокардиографические параметры, в частности продолжительность пика А (MVA<sub>dur</sub>), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), при этом удлинение пика А более 100 мс, времени изоволюметрического расслабления более 70 мс является ранним признаком нарушения диастолической функции левого желудочка.

2. Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием является эффективным методом ранней диагностики диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка. Его использование целесообразно у всех больных с артериальной гипертензией и ожирением.

3. Использование технологии Speckle Tracking с анализом глобальной продольной деформации левого желудочка в дополнение к стандартной трансторакальной двухмерной эхокардиографии позволяет выявлять ранние признаки систолической дисфункции левого желудочка, в частности снижение глобальной продольной деформации менее - 18% даже при наличии его сохранённой фракции выброса.

4. Учитывая выраженные противовоспалительные и антифибротические свойства аторвастатина, целесообразно его длительное назначение в больших

дозах больным с артериальной гипертензией и ожирением, осложненной диастолической дисфункцией и/или сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к стандартной терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертензия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ИОТ – индекс относительной толщины

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 69-76.
2. Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 112-115.
3. Азимова М.О. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо / М.О. Азимова, Н.В. Блинова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Журнал Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15. – №3. – С. 39-43.
4. Амосова Е.Н. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Е.Н. Амосова, Е.И. Черняева, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродный // Серце і судини. – 2018. - №3. - С. 76-83.
5. Беленков Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.]. Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – №2. – С. 63-8.
6. Бойцов С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – №4. – С. 4-14.
7. Васюк Ю.А. Может ли липофильный статин повысить эффективность лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением? / Ю.А. Васюк., Е.Ю. Шупенина, Г.А. Намазова, А.И. Завьялова // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – № 10. – С. 47-54.

8. Васюк Ю.А. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография / Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук, В.В. Несветов // - Москва: КлиниМед Консалтинг, 2019. - 100 С.

9. Васюк Ю.А. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? / Ю.А. Васюк., Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук, Г.А. Намазова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 9. – С. 14–21.

10. Васюк Ю.А. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Г.А. Намазова, Т.И. Дубровская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2569.

11. Гаврюшина С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев // Кардиология. Кардиология. 2018;58(4S):55-64.

12. Гиоева З.М. Использование кардиопульмонального нагрузочного тестирования в диагностике сердечной недостаточности у больных ожирением / З.М. Гиоева, А.Р. Богданов // Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи». Вопросы питания. – 2016. - Т. 85. - № 4 – С. 103-104.

13. Гриценко О. В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, И.В. Шевляков, Е.В. Трубина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 5. – С. 81-86.

14. Каменев В.Ф. Прогностическое значение кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. / В.Ф. Каменев, Ю.В. Овчинников, М.В. Панченкова, И.А. Беляев, Н.И. Оболонкова, Ю.Б. Червякова, А.А. Копелев //

Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42. – № 2. – С. 194-207.

15. Канорский С.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: потенциальная роль статинов / С.Г. Канорский, А.Ф. Середа // Медицинский совет. – 2017. - № 20. – С. 26-31.

16. Копьева К.В. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 94-101.

17. Мареев Ю.В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Мареев Ю.В. // Кардиология. – 2017. – 57(4S):19-30.

18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: Хроническая (ХСН) и Острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.А. Васюк [и др.] // Кардиология. 2018;58(6S):8-158.

19. Мареев В.Ю. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2006. – Т. 7. - № 4. - С. 164-171.

20. Михайлов, В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба / В.М. Михайлов – Иваново: А-Гриф, 2005. – 440 с.

21. Овчинников А.Г. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза / А.Г. Овчинников, М.В. Ожерельева, В.П. Масенко // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16. - № 3. – С. 185–196.

22. Овчинников А.Г. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение / А.Г. Овчинников, А.В. Потехина, М.В. Ожерельева, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2017. – Т. 57(S2) – С. 367–382.

23. Ощепкова Е.В. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 5. - С. 22-28.

24. Поляков Д.С. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХАД-ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – 8 (136) – С. 7–13.

25. Попова И.Р. Роль ожирения в развитии хронической сердечной недостаточности / И.Р. Попова, О.М. Драпкина // Лечебное дело. – 2012. – № 3. – С. 68-73.

26. Рекомендации Европейской эхокардиографической Ассоциации стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов Европейской эхокардиографической Ассоциации (ЕАЕ) (Часть Европейского Кардиологического общества). Российский кардиологический журнал. 2013;(4s2):1-28.

27. Романцова Т.И. Метаболически активное ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины. – 2015. - Спец. выпуск 1. – С. 75–86

28. Сафарова Г.А. Возможности кардиопульмонального тестирования и диастолического стресс-теста в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертонией и ожирением. / Сафарова Г.А., Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(8):4296.

29. Сережина Е.К. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // РМЖ «Медицинское обозрение». №1(II) от 30.03.2019 стр. 52-56.

30. Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в рязанской области / Е.А. Смирнова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 82. – № 10. – С. 78–83.

31. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.

32. Фомин И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 112-115.

33. Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6–31.

34. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. - № 5. – С. 7-14.

35. Alpert M. A. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome / M. A. Alpert // Am J Med Sci. – 2001. – Vol. 321, No. 4. – P. 225–236.

36. Alpert M. A., Agrawal H., Aggarwal K., Kumar S. A., Kumar A. Heart failure and obesity in adults: pathophysiology, clinical manifestations and management / M. A. Alpert, H. Agrawal, K. Aggarwal, S. A. Kumar, A. Kumar // Curr Heart Fail Rep. – 2014. – Vol. 11, No. 2. – P. 156–165.

37. Alpert M. A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults / M. A. Alpert, J. Omran, A. Mehra, S. Ardhanari // Prog Cardiovasc Dis. – 2013. – Vol. 56. – P. 391–400.

38. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. Prog Cardiovasc Dis. 2013;56:391–400. This is a comprehensive review of cardiac performance and morphology in obesity

that includes a discussion of possible neurohormonal and metabolic alterations that may affect cardiac structure and function.

39. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Massey CV, Fan TM, Panayiotou H, Mukerji V. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1997 Sep 15;80(6):736-40.

40. Antoniades C, Bakogiannis C, Leeson P et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*, 124 (2011), pp. 335-345.

41. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2388-94.

42. Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Duca F et al. Modes of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;228:422–426.

43. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C. The right heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):71-80.

44. Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging* 6: 142–152, 2013.

45. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, Segerson N, Adams TD, Gress RE, Hunt SC, Litwin SE. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 49: 34–39, 2007.

46. Bashan N, Kovsan J, Kachko I, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev.* 2009; 89:27–71.

47. Bays HE. Adiposopathy is «sick fat» a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21; 57(25):2461-73.

48. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67–e492.

49. Bielecka-Dabrowa A et al. The role of statins in patients with heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction; a meta-analysis and systematic review." *European Heart Journal* 39.suppl\_1 (2018): ehy565-2458).

50. Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Dues MA, Kluge MA, Fiscala AJ, Vita JA, Gokce N. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity* 2010, 18, 754–759.

51. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 5:9-19

52. Bishu K, Deswal A, Chen HH, LeWinter MM, Lewis GD, Semigran MJ, Borlaug BA, McNulty S, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J*. 2012 Nov;164 (5):763-770.e3.

53. Blessberger H, Binder T. Two-dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96:716-22.

54. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy* volume 30, pages177–188(2016).

55. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular–pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;in press.

56. Bryan S, Baregzy B, Spicer D, Singal PK, Khaper N. Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013, 91, 22–30.

57. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018 Apr;5(2):372-378.

58. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296:2209–2216.
59. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:14.
60. Carnes J, Gordon G. Biomarkers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Update on Progress and Future Challenges. *Heart Lung Circ*. 2020 Jan;29(1):62-68.
61. Carrasco-Sanchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, Morales-Rull JL, Galisteo-Almeda L, Paez-Rubio MI, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* Nov 5 2013;169(3):177–82.
62. Centers for Medicare and Medicaid Services. Chronic Conditions Among Medicare Beneficiaries. Chartbook, 2012. Baltimore, MD.
63. Chahal H, McClelland RL, Tandai H, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest* 2012; 141: 388-395.
64. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observation from Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 9;64(10):997-1002.
65. Chatterjee NA, Steiner J, Lewis GD. It is time to look at heart failure with preserved ejection fraction from the right side. *Circulation* 2014;130:2272–2277.
66. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation*, 121 (2010), pp. 979-988.
67. Chi, C., Liu, Y., Xu, Y., & Xu, D. (2021). Association Between Arterial Stiffness and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 707162.

68. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. (2010). Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *American Heart Journal*, 160(4), 721–728.

69. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011 Feb;43(1):60-8.

70. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):1996-2004.

71. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, Dávila-Román VG. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(5):553-9.

72. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23: 600–606, 1994.

73. Donal E, Thebault C, Lund LH, Kervio G, Reynaud A, Simon T, Drouet E, Nonotte E, Linde C, Daubert JC. Heart failure with a preserved ejection fraction: additive value of an exercise stress echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:656–665.

74. Du B, Ouyang A, Eng JS, Fleenor BS. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308: H1382–H1390, 2015.

75. Duca F., Zotter-Tufaro C., Kammerlander A.A., Aschauer S., Binder C., Mascherbauer J., Bonderman D. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci. Rep.* 2018;8:1080.

76. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 2017. 14(10), 591–602.

77. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. *Circ Heart Fail*. 2016 Oct;9(10). pii: e002883.

78. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach I, Düngen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Stough WG, Pieske BM. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2015 Feb; 17(2):214-23.

79. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress test in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1345–1361.

80. Eschalier R, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, et al. Features of Cardiac Remodeling, Associated With Blood Pressure and Fibrosis Biomarkers, Are Frequent in Subjects With Abdominal Obesity. *Hypertension*. 2014

81. Fernandez-Sanchez A, Madrigal-Santillan E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12:3117–3132

82. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry 2007. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77.

83. Fu S., Luo L., Ye P., Liu Y., Zheng J., Bai Y., Bai J., Zhu B. Overall and abdominal obesity indicators had different association with central arterial stiffness and hemodynamics independent of age, sex, blood pressure, glucose, and lipids in Chinese community-dwelling adults. *Clin. Interv. Aging*. 2013;8:1579–1584.

84. Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 1;96(9):582-588.

85. González S, Ravassa J, Beaumont B, López J. Díez. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 1833-1843.

86. Goyal P, Paul T, Almarzooq ZI. Sex- and Race-Related Differences in Characteristics and Outcomes of Hospitalizations for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 29;6(4).

87. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, Willems TP, van Melle JP. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016 Dec;18(12):1472-1487.

88. Gregorova Z, Meluzina J, Stepanovac R, et al. Longitudinal, circumferential and radial systolic left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(3):385–392.

89. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e250-2.

90. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, Carson PE. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2011 May;4(3):324-31.

91. Hadžović-Džuvo A, Valjevac A, Lepara O, Čustović S, VatrešA, Agačević A, Rahmanović S, Zukić S. Obesity is associated with decreased total antioxidant capacity in apparently healthy postmenopausal women. *Folia Med. Fac. Med. Univ. Saraeviensis* 2015; 50(2): 101-106.

92. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. *Circ J.* 2012;76(7):1662-9.

93. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:265–74.

94. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606–619.

95. Hiebert JB, Vacek J. Use of Speckle Tracking to Assess Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiol*. 2019 Nov; 74(5): 397–402.

96. Ho JE, Gona P, Pencina MJ, Tu JV, Austin PC, Vasan RS, Kannel WB, D'Agostino RB, Lee DS, Levy D. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1734-41.

97. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34:1424–1431.

98. Hoekstra T, Lesman-Leege I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep;13(9):1013-8.

99. Hwang JW, Park SJ, Cho EJ, Kim EK, Lee GY, Chang SA, Choi JO, Lee SC, Park SW. Relation of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and left ventricular diastolic function to exercise tolerance in patients with significant valvular heart disease and normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2017;119: 1846–1853.

100. Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2257.

101. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005 Jul 20;294(3):334-41.

102. Kakkar R, Hei H, Dobner S, Lee RT. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem*. 2012 Feb 24;287(9):6941-8.

103. Juan CC, Anguita MP, Jiménez M. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Nov; 5(4): 334–342.

104. Kang SH, Park JJ, Choi DJ. Prognostic value of NT-proBNP in heart with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015 Dec;101(23):1881-8.

105. Karagodin I, Aba-Omer O, Sparapani R, Strande JL. Aortic stiffening precedes onset of heart failure with preserved ejection fraction in patients with asymptomatic diastolic dysfunction. *BMC Cardiovasc Disord.* (2017) 17:62.
106. Karelis AD. To be obese – does it matter if you are metabolically healthy? *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Oct 18;7(12):699-700.
107. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, Schultheiss HP, Tschöpe C. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):977-85.
108. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):305-13.
109. Kim J.I., Huh J.Y., Sohn J.H., Choe S.S., Lee Y.S., Lim C.Y., Jo A., Park S.B., Han W., Kim J.B. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. *Mol. Cell. Biol.* 2015;35:1686–1699.
110. Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Venkatesh BA, Jacobs DR, Carr JJ, Terry JG, Liu K, Goff DC, Lima JA. Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling: the CARDIA study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *JACC Heart Fail* 2: 500–508, 2014.
111. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020 Aug;8(8):657-666.
112. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. (2009) Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J* 30: 478–86.
113. Kosmala W, Sanders P, Marwick TH. Subclinical myocardial impairment in metabolic diseases. *JACC Cardiovasc Imaging* 10: 692–703, 2017.

114. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447–456.

115. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, et al. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-15.

116. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasani RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):18-28.

117. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2013;1:93– 102. This is an intensive review of heart failure as it relates to obesity, including discussions on epidemiology, cardiac structure and function, the obesity paradox, the effects of weight loss and the impact of obesity on left ventricular assist devices and heart transplantation.

118. Lavie CJ, Milani RV, Patel D, Artham SM, Ventura HO. Disparate Effects of obesity and left ventricular geometry on mortality in 8088 elderly patients with preserved systolic function. *Postgrad Med*. 2009 May;121(3):119-25.

119. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3070-7.

120. Lee, M.-S., Duan, L., Clare, R., Hekimian, A., Spencer, H., & Chen, W. (2018). Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*.

121. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgrad Med*. 2017 Mar;129(2):224-230.

122. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 45 (2005) 89–118.

123. Logan JG, Kang H, Kim S, Duprez D, Kwon Y, Jacobs DR Jr, Forbang N, Lobo JM, Sohn MW. Association of obesity with arterial stiffness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Vasc Med*. 2020 Aug;25(4):309-318.

124. Loh JC, Creaser J, Rourke DA. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993-2010: findings from a university referral center. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):411-9.

125. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, van WJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010;99:323–328.

126. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456– 2467.

127. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:861–869.

128. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014 Dec 21;35(48):3452-62.

129. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone In heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of topcat trial. *JACC Heart Fail*. 2019 Mar;7(3):228-238.

130. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1750-7.

131. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):249-57.

132. Milo-Cotter O, Cotter-Davison B, Lombardi C, Sun H, Bettari L, Bugatti S, Rund M, Metra M, Kaluski E, Kpobrin I, Frey A, Rainisio M, McMurray JJ, Teerlink JR,

Cotter-Davison G. Neurohormonal activation in acute heart failure: results from VERITAS. *Cardiology*. 2011; 119:96–105.

133. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011, 49, 1925–1935.

134. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:550–9.

135. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310–2320.

136. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.

137. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, Kumar RA, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Osmanoglou E, Marquez E, Donal E, Edelmann F, Tschöpe C, Pieske B, Pieske-Kraigher E. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017; 4(2): e000630.

138. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J*. 2015;79(3):574-82.

139. Nadruz J, West E, Shah AM. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov; 6(11): e006000.

140. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10:e006547.

141. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):6-19.

142. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):401-10.

143. Orhan AL, Uslu N, Dayi SU, Nurkalem Z. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography*. 2010 Mar;27(3):236-43.

144. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11: 85–97, 2011.

145. Pandey A, Khan H, Newman AB, Lakatta EG, Forman DE, Butler J, et al.. Arterial stiffness and risk of overall heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, and heart failure with reduced ejection fraction: the Health ABC Study (Health, Aging, Body Composition). *Hypertension*. (2017) 69:267–74.

146. Para, I., Albu, A., & Porojan, M. D. (2021). Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(7), 653.

147. Parola M, Marra F. Adipokines and redox signaling: Impact on fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:461–483.

148. Pascual, M., Pascual, D. A., Soria, F., Vicente, T., Hernández, A. M., Tébar, F. J., & Valdés, M. (2003). Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(10), 1152–1156.

149. 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*. 2013 Jul 23;62(4):263-71.

150. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of heart failure with normal ejection fraction. An inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 526-537.

151. Picu A, Petcu L, Ștefan S, Mitu M, Lixandru D, Ionescu-Tîrgoviște C, Pîrcălăbioru GG, Ciulu-Costinescu F, Bubulica MV, Chifiriuc MC. Markers of Oxidative

Stress and Antioxidant Defense in Romanian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Molecules*. 2017 May 1;22(5).

152. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure with Specific Comorbidities. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(Supplement\_1):S110-S115.

153. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) 2019. *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317.

154. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, et al., for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383-1392.

155. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. 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). *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 2016, P. 2129–220.

156. Powell-Wiley TM, Ngwa J, Kebede S, Lu D, Schulte PJ, Bhatt DL, Yancy C, Fonarow GC, Albert MA. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):233-242.

157. Prasenjit M, Sushil K. Jain Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec 1; 13(10): 423–444.

158. Primeau V, Coderre L, Karelis AD. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Jul;35(7):971-81.

159. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JR, Kassin Z, Oudit GY. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One*. 2014; 9:e99495.

160. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC CardiovascDisord* 2012 2012;12:3.

161. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1868-1877.

162. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 4;40(5):976-82.

163. Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2021). Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological reviews*, 101(4), 1745–1807.

164. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 57: 1368–1374, 2011.

165. Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart* 2019;105:1182-1189.

166. Santhanakrishnan R, Chong JP C., Ng, T. P., Ling, L. H., Sim, D., Toh G. Leong K., Lam C. S. P. (2012). Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 14(12), 1338–1347.

167. Savji N, Meijers WC, Bartz TM. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits with Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):701-709.

168. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State *Int. J. Mol. Sci*. 2013, 14, 10497-10538.

169. Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herrero L. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 20;19(3):269-84.

170. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, Schairer JR, Ehrman JK, Velez M, Selektor Y, Lanfear DE, Keteyian SJ. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hosp Ital CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J.* 2016;174:167–172.

171. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:740–751.

172. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, Li SY, deFilippi CR. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem.* 2011 Jun;57(6):874-82.

173. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:826–832.

174. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Dec;7(12):1221-35.

175. Shah SJ, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation.* 2016 Jul 5; 134(1): 73–90.

176. Sozzi FB, Maganti K, Malanchini G, Gherbesi E, Tondi L, Ciulla M, Canetta C, Lombardi F. Diastolic stress test in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Dec;27(19):2089-2091.

177. Soualmia H, Ayadi I, Omar S, Feki M, Drissa H, Mebazaa A, Kaabachi N. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in human essential hypertension. *Clin Lab.* 2009;55(3-4):120-7.

178. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen Ch, Gelbrich G, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010 Dec; 12(12): 1309–1316.

179. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):65-75.

180. Stritzke J, Makus MRP, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: Obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging: *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1982-1989.

181. Tadic M., Cuspidi C., Frydas A., Grassi G. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: Just a risk factor or something more? *Heart Fail Rev*. 2018;23:631–639.

182. Tadic, M., Cuspidi, C., Plein, S., Belyavskiy, E., Heinzl, F., & Galderisi, M. (2019). Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. *Journal of clinical medicine*, 8(6), 792.

183. Takagi TJ. Diastolic stress echocardiography. *Echocardiography*2017; 15: 99–109.

184. Takagi T, Yoshikawa J. Diastolic stress echocardiography in Japanese elderly patients: prevalence and features of patients with elevated left ventricular filling pressure after treadmill stress. *J Echocardiogr*. 2011;9:17–23.

185. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Jun 1;302(11):H2148-65.

186. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.

187. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.

188. Tromp J, Teng TH, Tay WT, Hung CL, Narasimhan C, Shimizu W, Park SW, Liew HB, Ngarmukos T, Reyes EB, Siswanto BB, Yu CM, Zhang S, Yap J, MacDonald M, Ling LH, Leineweber K, Richards AM, Zile MR, Anand IS, Lam CSP; ASIAN-HF

Investigators. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jan;21(1):23-36.

189. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction: Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 2009 Oct;73(10):1893-900.

190. Tsujimoto T, Kajio H. Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 15;255:111-117.

191. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skardal R, Muntendam P, Gullestad L. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol* 2011;150:361–364.

192. Ul Haq MA, Wong C, Hare DL. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Rev Cardiovasc Med.* 2015;16(1):20-7.

193. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 126 (2012), pp. 830-839.

194. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, Paulus WJ, Voors AA, Hillege HL. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 9;61(14):1498-506.

195. Wang YC, Liang CS, Gopal DM, et al. Preclinical Systolic and Diastolic Dysfunctions in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Circulation Heart failure.* 2015;8:897–904.

196. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, Schnitzbauer A, Schäffler A, Aslanidis C, Schölmerich J, Buechler C. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1404-11.

197. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients With Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4:44–52.
198. Whaley-Connell A., Sowers J.R. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012, 14, 360–365.
199. Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F. Impact of general and central adiposity on ventricular-arterial aging in women and men. *JACC Heart Fail.* 2014 Oct; 2(5): 489–499.
200. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Arch Med Sci.* 2013 Feb 21; 9(1): 21–26.
201. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 47: 611–616, 2006.
202. Wu CK, Su MY, Lee JK, et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices. *Sci Rep.* 2015;5:17007.
203. Xue H, Fu Z, Chen Y, et al. The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *PLoS One.* 2012;7:46534.
204. Yan J, Gong SJ, Li L, Yu HY, Dai HW, Chen J, Tan CW, Xv QH, Cai GL. Combination of B-type natriuretic peptide and minute ventilation/carbon dioxide production slope improves risk stratification in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013 Jan 20;162(3):193-198.
205. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):76-84.
206. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / *Int J Obes (Lond).* – 2009. – Vol. 33. – P. 54–66.

207. Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I. Risk for metabolic disease in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan / *BMJ Open*. – 2017. 7:e013831.

208. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 777–781.

209. Yu L., W.P. Ruifrok, M. Meissner, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis / *Circ Heart Fail*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 107–117.

210. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – № 5. – P. 407–415.

211. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS. Mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction / *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 12. – P. 1393–1405.

212. Zsilinszka R, Shrader P, DeVore AD. Sex differences in the management and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction in patients presenting to the emergency department with acute heart failure / *J Card Fail*. – 2016. – Vol. 22. – № 10. – P. 781–788.

213. Zporter KE, Turner N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling / *Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 123. – P. 255–278.

**Приложение №1**

**Показатели периферического АД:**

1. Среднее суточное, дневное и ночное значения САД и ДАД. Оценивалось как среднее арифметическое значение АД в выделенные временные интервалы.

**Таблица №2.**

**Рекомендуемые градации АД на основании СМАД**

Период	Оптимальное (мм рт. ст.)	Артериальная гипертензия (мм рт. ст.)
Бодрствование	<130/80	≥140/90
Сон	<115/65	≥125/75

2. Пульсовое АД (ПАД). Пульсовое давление рассчитывалось как разница между уровнями систолического и диастолического АД.

**Таблица №3.**

**Пограничные значения ПАД**

	Нормальное	Пограничное	Повышенное
сутки	<46	≥46	≥53

3. Показатели «нагрузки давлением». В качестве показателя «нагрузки давлением» оценивался индекс времени (ИВ), который определялся как процент времени, в течение которого АД превышало пороговый уровень. Оценивали значения ИВ более 30% как повышение АД.

4. Вариабельность АД. Определялось как среднеквадратическое отклонение значений АД (систолического и диастолического) от среднего за день и ночь у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ. Анализировали дневную и ночную, но не среднесуточную вариабельность АД. Критические значения вариабельности

для систолического АД в и дневные, и в ночные часы составляют 15 мм рт. ст., для диастолического АД 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4 критических значений.

5. Показатели суточного ритма АД. Суточный ритм АД оценивается на основании определения степени ночного снижения АД или суточного индекса (СИ). Суточный индекс рассчитывался отдельно для систолического и диастолического АД по формуле:

$$СИ = 100\% \times (АД д - АД н) / АД д$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.

Выделяют 4 типа суточных кривых по уровню снижения САД и ДАД в ночные часы (табл. 4.).

**Таблица №4.**

**Типы суточных кривых АД.**

<b>Описание класса</b>	<b>Название в англоязычной литературе</b>	<b>Значения СИ, %</b>
Нормальная степень ночного снижения АД	«dipper»	10-20
Недостаточная степень ночного снижения АД	«non-dipper»	< 10
Повышенная степень ночного снижения АД	«over dipper»	> 20
Устойчивое повышение АД	«night peaker»	< 0

**Показатели жесткости сосудов**

1. Время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time, RWTT). Метод определения данного параметра основан на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой.

2. Скорость распространения пульсовой волны в аорте (Pulse Wave Velocity, PWV<sub>ao</sub>, СПВ). Является достоверным методом определения жесткости сосудов. В

программном обеспечении BPLab для определения PWV<sub>ao</sub> используется соотношение:

$$PWV_{ao} = K \times (2 \times L) / RWTT,$$

где RWTT – время распространения отраженной волны;

L – длина аорты

K – коэффициент.

3. Индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI). Индекс ригидности артерий ASI определялся по методике, согласно которой, верхняя часть сглаженного колокола («вершины» осциллометрической кривой, получаемой в плечевой оклюзионной манжете в процессе измерения АД) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, и принималась за величину ASI. Показана связь между ASI и риском развития ишемической болезни сердца и введена соответствующая градация значений (табл. 5).

**Таблица 5.**

**Граничные значения для ASI и риск развития ИБС.**

<b>ASI, %</b>	<b>Риск ИБС</b>
0-80	Нет
81-209	Умеренно высокий
210-309	Высокий
310 и выше	Очень высокий

4. Индекс аугментации (Augmentation index, AIx) – показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение ПАД. Определялся соотношением:

$$AIx_{пл} = (PA / PP) \times 100\%,$$

где PA = (B-A) – давление аугментации;

PP – амплитуда пульсовой волны;

A – амплитуда, определяемая прямой волной;

B – амплитуда в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн.

В норме Alx для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, отрицательный (табл. 6). В случае высокой жесткости артерий и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина Alx становится положительной.

**Таблица 6.**

**Граничные значения для Alx в плечевой артерии, %**

< -30	оптимально
-30 – -10	норма
-10 – 10	повышенное
> 10	патология

**Показатели центрального аортального давления (ЦАД)**

- Центральное (аортальное) систолическое давление САДао
- Центральное (аортальное) диастолическое давление ДАДао
- Центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление СрАДао
- Центральное (аортальное) пульсовое давление ПДао (РРао)

1. Параметры центрального аортального давления при помощи комплекса VPLab Vasotens определялись неинвазивно. Вначале строилась усредненная форма изменения давления в плечевой артерии. К этой функции применялось дискретное преобразование Фурье (DTF), полученный комплексный спектр умножался на передаточную функцию (TF), после чего производилось обратное дискретное преобразование Фурье (IDTF). Полученная в результате функция соответствовала усредненной форме пульсаций в восходящей аорте. Минимальное и максимальное значение на каждой кривой соответствовали ДАД и САД в конкретном сосуде. Поскольку АД в плечевой артерии известно по

результатам измерения, таким образом, становилась известной величина центрального АД (в аорте).

2. Длительность периода изгнания левого желудочка (ЛЖ) (Ejection Duration, ED) – определялся, как промежуток времени T от начала пульсации до инцизуры (момент закрытия аортального клапана).

3. Амплификация пульсовой волны (Pulse pressure amplification, PPA) – амплификация пульсовой волны рассчитывалась как отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению.