

Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Щендрыгина А. А., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью

Цель	Оценка влияния 12-месячной терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и промежуточной (СНпФВ) фракцией выброса левого желудочка.
Материал и методы	Обследованы 30 пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Всем был назначен периндоприл в максимально переносимой дозе на срок 12 мес. Проводилась оценка структурно-функциональных изменений сосудов МЦР при помощи фотоплетизмографии и капилляроскопии до начала терапии периндоприлом и через 12 мес, т. е. после ее окончания.
Результаты	На фоне 12-месячной терапии периндоприлом отмечалось улучшение функции эндотелия в виде прироста индекса окклюзии (ИО) и сдвига фаз (СФ). ИО увеличился с 1,45 [1,3; 1,6] до 1,8 [1,6; 2,2] ($p=0,00004$). СФ увеличился с 7,1 мс [4,8; 10,2] до 9,2 мс [6,7; 13,2]) ($p=0,0003$). Обнаружено уменьшение жесткости крупных сосудов мышечного типа. Индекс жесткости (aSI) уменьшился с 8,8 [6,6; 11,0] до 7,45 [6,5; 9,4] м/с ($p=0,01$). На фоне терапии произошло увеличение плотности капиллярной сети в покое ($p=0,008$), при пробах с венозной окклюзией ($p=0,003$) и реактивной гиперемией ($p=0,0003$).
Заключение	По результатам исследования выявлено улучшение функции эндотелия на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; промежуточная фракция выброса левого желудочка; нарушение функции эндотелия; периндоприл
Для цитирования	Safonova Ju. Ig., Kozhevnikova M. V., Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Zektser V. Yu., Shchendrygina A. A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Щендрыгина А. А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):65–70]
Автор для переписки	Сафонова Юлия Игоревна. E-mail: thunderbird.3194@gmail.com

Согласно статистике, более 26 млн людей страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Данный показатель непрерывно растет из года в год. Считается, что примерно к 2030 г. распространенность ХСН увеличится на 46% [2]. Распространенность ХСН в России составляет от 7 до 10% [3]. Более 50% всех пациентов с ХСН, по данным эхокардиографии, имеют сохранную (СНсФВ) и промежуточную (СНпФВ) фракцию выброса (ФВ) левого желудочка [4, 5].

В качестве одного из механизмов развития СНсФВ рассматривается нарушение функции эндотелия. Как известно, эндотелий вовлечен в регуляцию тонуса сосудов, адгезии лейкоцитов, в процессы гемостаза и ангиогенеза. Согласно современным представлениям, дисфункция эндотелия представляет собой нарушение баланса между синтезом вазодилатирующих веществ и вазоконстрик-

тивных, ангиопротективных и протромботических, антипролиферативных и пролиферативных факторов [6]. Сопутствующие заболевания, такие как анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, сахарный диабет, способствуют развитию провоспалительного состояния, увеличению синтеза реактивных форм кислорода и развитию окислительного стресса, что приводит к нарушению вазомоторной функции – снижению экспрессии eNOS и, соответственно, уровня оксида азота (NO). Низкая биодоступность NO способствует уменьшению активности гуанилатциклазы, снижению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и нарушению фосфорилирования белка титина. В результате увеличиваются синтез коллагена и диастолическое напряжение покоя кардиомиоцитов, что приводит к повышению жесткости миокарда и диастолической дисфункции [7, 8]. Одновре-

менно с нарушением вазомоторной функции увеличивается жесткость сосудистой стенки. Увеличение жесткости, весьма вероятно, служит проявлением ремоделирования артерий, которое сопровождается гипертрофией сосудистой стенки [9].

Таким образом, нарушение функции эндотелия способствует усилению развития процессов фиброза и ремоделирования миокарда. Патогенез СНпФВ менее изучен, однако имеются сведения, что пациенты данной группы имеют черты, характерные как для СНпФВ, так и для СНсФВ [10].

С учетом значительной роли эндотелия в развитии ХСН внимание ученых привлечено к изучению и разработке методов оценки функции эндотелия в данной группе пациентов. Из всех доступных методик предпочтение отдается неинвазивным техникам исследования, так как они просты в использовании и не связаны с развитием осложнений. «Золотым стандартом» оценки функции эндотелия является потокзависимая вазодилатация (ПЗВД), однако более доступным альтернативным методом служит компьютерная фотоплетизмография, эффективность которой при оценке функции эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана [11]. Данный метод позволяет оценить не только функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и сосудов крупного калибра, но и их структурные изменения, полученные с его помощью результаты не зависят от опыта и квалификации специалиста, выполняющего исследование, и имеют сопоставимое с результатами ПЗВД прогностическое значение [12–15].

Накоплены клинические и экспериментальные данные по ассоциации дисфункции эндотелия с прогрессированием сердечной недостаточности [16, 17], в связи с чем была выдвинута гипотеза, согласно которой улучшение функции эндотелия может привести к улучшению прогноза у пациентов с СНсФВ и СНпФВ [18].

Нейрогуморальная блокада при помощи ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) составляет основу медикаментозной терапии при ХСН. Наибольшую доказательную базу в отношении улучшения функции эндотелия среди препаратов группы ингибиторов АПФ имеет периндоприл. Его положительное воздействие на эндотелий подтверждено в группах пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС), однако влияние на функцию эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ ранее изучено не было [19–21].

Настоящее исследование преследует цель оценить влияние 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия с помощью фотоплетизмографии и капилляроскопии в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Материал и методы

Обследованы 30 больных ХСН (17 мужчин и 13 женщин) с сохранной (n=12) и промежуточной (n=18) ФВ II–III функционального класса (ФК) по NYHA, средний возраст пациентов составил 66 лет (от 47 до 88 лет). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1, структура заболеваемости – на рис. 1.

Все пациенты страдали гипертонической болезнью, у 90% подтверждено наличие ИБС. Инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 4 пациентов с СНсФВ и 12 с СНпФВ. Сахарный диабет 2-го типа выявлен у 6 пациентов с СНсФВ и у 12 пациентов с СНпФВ. Группа СНпФВ представлена преимущественно III ФК ХСН по NYHA (n=14), в то время как в группе СНсФВ равное количество пациентов с толерантностью к физической нагрузке II и III ФК по NYHA (по 6 пациентов соответственно).

Все пациенты в течение длительного времени принимали бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 80% пациентов находились на терапии ингибиторами АПФ, исключая периндоприл (рис. 2).

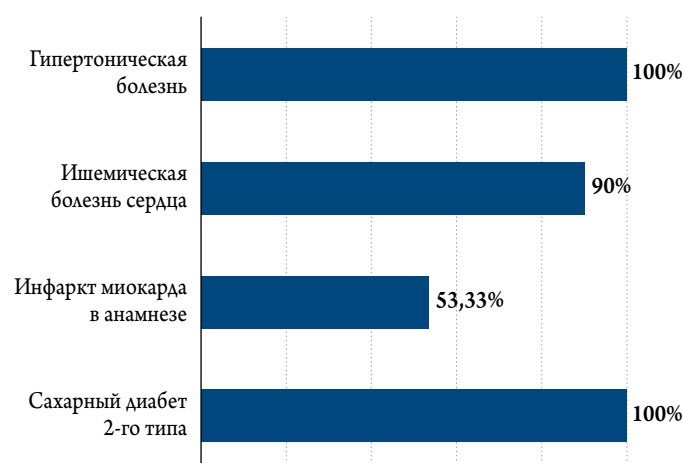
У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациентам выполнено стандартное обследование в условиях кардиологического стационара.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ХСН (n=30)
Мужчины	17 (56,66%)
Женщины	13 (43,33%)
Возраст, годы	66 [61; 69]
ИМТ, кг/м ²	32,25 [29,07; 37,18]
Глюкоза, ммоль/л	5,95 [5; 7,4]
Общий холестерин, ммоль/л	4,33 [3,75; 5,61]
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,15; 3,73]
САД, мм рт. ст.	160 [155; 172]
ДАД, мм рт. ст.	96 [90; 100]
Креатинин, мг/дл	0,97 [0,81; 1,18]
NT-proBNP, пг/мл	305 [250; 361]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,15 [70,8; 107,2]
ФВ ЛЖ, %	47 [45; 53]
ИММЛЖ, г/м ²	113 [101; 130]
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36,61 [34,4; 41,14]
II ФК ХСН по NYHA	10 (33,33%)
III ФК ХСН по NYHA	20 (66,66%)

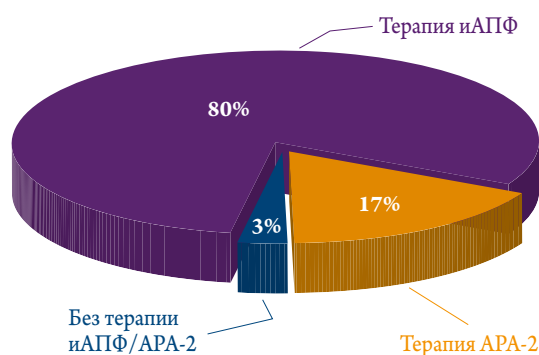
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ФК – функциональный класс.

Рисунок 1. Структура заболеваемости пациентов с ХСН (%), включенных в исследование



нара: фикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиография, стандартное лабораторное обследование. Диагноз СНсФВ и СНпФВ поставлен на основании клинической картины, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (более 125 пг/мл) и данных эхокардиографии (ФВ 40–49% у пациентов с СНпФВ и 50% и более у пациентов с СНсФВ, индекс объема левого предсердия более 34 мл/м²). Критериями исключения явились нестабильная стенокардия, ХСН IV ФК, клапанные пороки сердца, онкологические заболевания, хронические вирусные и бактериальные инфекции, хроническая болезнь почек V стадии, психические заболевания, беременность и лактация. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены фотоплетизмография и капилляроскопия для оценки структур-

Рисунок 2. Характеристика терапии препаратами, воздействующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включенных в исследование



иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА-2 – антагонисты рецепторов ангиотензина.

но-функционального состояния сосудов МЦР и артерий крупного калибра. Во время фотоплетизмографии оценивали такие показатели, как сдвиг фаз (СФ) и индекс окклюзии (ИО), характеризующие функцию эндотелия на уровне крупных сосудов мышечного типа и сосудов МЦР. О сохранной функции эндотелия свидетельствуют СФ менее 10 мс и ИО более 1,8. Кроме того, определяли индекс жесткости (aSI), характеризующий структурные изменения сосудистой стенки крупных сосудов. Нормальный уровень жесткости составляет менее 8 м/с. С целью оценки структуры сосудов МЦР производился подсчет индекса отражения (RI). RI позволяет судить о ремоделировании артериол и в норме составляет менее 30%. Нарушение функции и структуру капилляров оценивали с помощью компьютерной видеокапилляроскопии на аппарате Капилляроскан-1. Определяли такие параметры, как плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией (ПКСво) и плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг). Пациентам, которые ранее получали терапию другими препаратами группы ингибиторов АПФ или сартанами, после «отмывочного периода» длительностью 48 ч терапию меняли на периндоприл, в то время как пациентам, которые не принимали ингибиторы АПФ или сартаны, был впервые назначен периндоприл с титрованием дозы до максимально переносимой. Через 12 мес терапии периндоприлом повторно выполнялась оценка структурно-функционального состояния сосудов МЦР и сосудов крупного калибра.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica. Количественные данные представлены медианой и интерквартильным размахом, качественные данные – в виде абсолютных значений (количество), а также процентного отношения. Для оценки достоверности различий количественных значений применяли критерий Вилкоксона при сравнении двух связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 12 мес терапии периндоприлом отмечена положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия как сосудов МЦР, так и крупных сосудов мышечного типа (табл. 2). По данным фотоплетизмографии отмечено статистически значимое увеличение ИО и СФ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. ИО увеличился с 1,45 [1,3; 1,6] до 1,8 [1,6; 2,2], СФ – с 7,1 [4,8; 10,2] мс до 9,2 [6,7; 13,2] мс. В структурном состоянии крупных сосудов также наблюдалось улучшение. Индекс жесткости (aSI) до начала терапии был повышен и составил 8,8 [6,6; 11,0] м/с. Че-

Таблица 2. Изменения параметров структурно-функционального состояния сосудистой стенки на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатель	До лечения (n=30)	Через 12 мес терапии (n=30)	p
ИО (норма <1,8)	1,45 [1,3; 1,6]	1,8 [1,6; 2,2]	0,00004
СФ, мс (норма >10 мс)	7,1 [4,8; 10,2]	9,2 [6,7; 13,2]	0,0003
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,8 [6,6; 11,0]	7,45 [6,5; 9,4]	0,01
RI, % (норма <30%)	47,05 [28,2; 58,6]	55,05 [29,2; 61,8]	0,00002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИО – индекс окклюзии; СФ – сдвиг фаз; aSI – индекс жесткости; RI – индекс отражения.

Таблица 3. Изменения параметров структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца кисти на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатель	До лечения (n=30)	Через 12 мес терапии (n=30)	p
ПКСп, капилляров/мм ²	53,66 [39; 67,33]	54,5 [44; 70]	0,008
ПКСво, капилляров/мм ²	63,5 [49,33; 83,33]	68,5 [51; 87]	0,003
ПКСрг, капилляров/мм ²	60,83 [44,66; 73,33]	64 [56; 78]	0,0003

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

рез 12 мес терапии периндоприлом отмечено уменьшение жесткости сосудов – aSI составил 7,45 [6,5; 9,4] м/с. В то же время были получены данные о повышении тонуса артериол на фоне терапии периндоприлом, о чем свидетельствует статистически значимое повышение RI (при норме RI менее 30%).

По результатам капилляроскопии отмечено увеличение количества капилляров на фоне терапии периндоприлом как в покое, так и при пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией (табл. 3). ПКСп до начала терапии периндоприлом составляла 53,66 [39; 67,33] капилляров/мм², тогда как через 12 мес этот показатель увеличился до 54,5 [44; 70] капилляров/мм². Кроме того, произошло статистически значимое увеличение ПКСрг с 60,83 [44,66; 73,33] до 64 [56; 78] капилляров/мм² и ПКСво с 63,5 [49,33; 83,33] до 68,5 [51; 87] капилляров/мм². Полученные данные свидетельствуют об улучшении как структурного, так и функционального состояния капилляров.

Обсуждение

Периндоприл является препаратом с доказанным влиянием на функцию эндотелия. Его относят к группе ингибиторов АПФ, которые реализуют свой эффект посредством подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС принимает активное участие в развитии системного воспаления. В литературе встречаются сведения о том, что именно РААС, посредством развития процессов воспаления в стенке сосуда, индуцирует повышение синтеза реактивных форм кислорода и молекул адгезии, что приводит к нарушению функции эндотелия [22]. Можно предположить, что ингибирование РААС, наоборот, приведет

к улучшению функции эндотелия, в том числе у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, так как в основе их патогенеза лежит нарушение функции эндотелия в результате развития системного воспаления. М. Е. Marketou и соавт. [23] продемонстрировали снижение уровней цитокинов и уменьшение окислительного стресса в группах пациентов с сахарным диабетом и нормальным АД на фоне терапии периндоприлом. Авторы предполагают, что эффект периндоприла сопряжен со снижением активности системного воспаления. Подобное предположение также подтвердилось и в других исследованиях. D. Tousoulis и соавт. [24] доказали снижение уровней С-реактивного белка и фибриногена, а также улучшение вазодилатационного ответа артерий предплечья в пробе с реактивной гиперемией на фоне терапии периндоприлом в течение 4 нед. Принимая во внимание роль воспаления в патогенезе СНсФВ и СНпФВ и полученные нами данные, можно предположить, что периндоприл будет также уменьшать процессы воспаления в сосудистой стенке и способствовать улучшению функции эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Одним из первых исследований в области изучения влияния препаратов на функцию эндотелия является работа L. Ghiadoni и соавт. [19], в которой было выявлено статистически значимое улучшение функции эндотелия по данным ПЗВД на фоне терапии периндоприлом у пациентов с артериальной гипертензией. В 2007 г. в исследовании PERTINENT было также продемонстрировано положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия в группе пациентов с ИБС. В нем приняли участие 87 пациентов. Функция эндотелия оценивалась при помощи исследования концентрации лабораторных маркеров в крови (фактор Виллебранда, эндотелиальная NO-синтаза – eNOS,

ангиотензин II, фактор некроза опухоли- α – ФНО- α), а также количественной оценки апоптоза методом проточной цитометрии. Этим 43 пациентам был назначен периндоприл, 44 пациентам – плацебо. На фоне 12-месячной терапии периндоприлом отмечено статистически значимое снижение уровней фактора Виллебранда, ангиотензина II, ФНО- α и количества апоптозных клеток, в то время как активность и экспрессия eNOS возросли [20]. В 2007 г. проведено также двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PERFECT для оценки влияния периндоприла на функцию эндотелия. В исследование включены 333 пациента с ИБС. Всем проводилась оценка функции эндотелия посредством выполнения ультразвукового исследования потокзависимой дилатации плечевой артерии с повторным контролем через 6 мес; 167 пациентам был назначен периндоприл, 166 – плацебо. По результатам исследования достоверное улучшение функции эндотелия отмечалось уже через 6 мес [21]. На кафедре Госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) также активно проводилась работа по изучению изменения функции эндотелия на фоне моно- и комбинированной терапии. В одном из исследований продемонстрировано улучшение функции эндотелия по данным результатов компьютерной фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии на фоне терапии периндоприлом и амлодипином в течение 12 мес у пациентов с гипертонической болезнью [25].

С учетом вклада нарушения функции эндотелия в развитие и прогрессирование СНсФВ и СНпФВ представлялась интересной оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия в представленных группах.

В настоящем исследовании продемонстрировано улучшение функции эндотелия сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом. У пациентов отмечено повышение показателей функционального состояния эндотелия (ИО и СФ) по данным фотоплетизмографии, а также функционального состояния капиллярной сети в виде улучшения показателя ПКСрг по данным видеокапилляроскопии.

Несмотря на небольшое число пациентов, данные этого пилотного исследования представляются перспективными и патогенетически обоснованными у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и структурно-функциональное состояние крупных сосудов мышечного типа у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Результаты были однонаправленные в подгруппах пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, что позволило рассмотреть данные подгруппы совместно. Однако необходимо проведение более крупных плацебо-контролируемых клинических исследований с целью оценки влияния периндоприла на функцию эндотелия, а также установления корреляции улучшения функции эндотелия с прогнозом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1123–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaysberg A.R. ЕРОЧА-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). *Kardiologiya*. 2019;59(4S):33–43. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-цХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных с ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). *Кардиология*. 2019;59(4S):33–43]. DOI: 10.18087/cardio.2654
4. Hsu JJ, Ziaeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction. Clinical Implications and Future Directions. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):763–71. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
5. Kanorski S.G., Borisenko Yu. V. Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Effective Treatment Possible? *Kardiologiya*. 2018;58(6):85–9. [Russian: Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? *Кардиология*. 2018;58(6):85–9]. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10154
6. Kireeva V.V., Koch N.V., Lifschitz G.I., Apartsin K.A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacologic aspects. *Russian journal of Cardiology*. 2015;19(10):64–8. [Russian: Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):64–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
7. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
8. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart failure*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
9. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, Nagano M, Shizuka T, Shimoda Y et al. Reduced vascular compliance is associated with im-

- paired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10(1):36–42. DOI: 10.1016/S1071-9164(03)00585-2
10. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1569–73. DOI: 10.1002/ejhf.1058
11. Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Kuznetsov A.P., Kuznetsov M.I. Method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with cardiovascular risk factors and in cardiovascular patients. RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 from 24.12.2012. 2012. [Russian: Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Кузнецов А.П., Кузнецов М.И. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 от 24.12.2012. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508900C1_20140310]
12. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1142–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq010
13. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal*. 2003;146(1):168–74. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2
14. Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E et al. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292–300. DOI: 10.1177/1358863X17706752
15. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Akiyama E, Sugamura K, Matsubara J et al. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 2015;79(12):2623–31. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671
16. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GYH. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):873–81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs066
17. Giannitsi S, Maria B, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2019;8:204800401984304. DOI: 10.1177/2048004019843047
18. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(1):1–13. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006
19. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different Effect of Antihypertensive Drugs on Conduit Artery Endothelial Function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
20. Ceconi C, Fox K, Remme W, Simoons M, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular Research*. 2007;73(1):237–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021
21. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2007;21(4):269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3
22. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(8):1257–66. DOI: 10.1161/01.ATV.0000021412.56621.A2
23. Marketou ME, Zacharis EA, Koukouraki S, Stathaki MI, Arfanakis DA, Kochiadakis GE et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on systemic inflammation and myocardial sympathetic innervation in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Human Hypertension*. 2008;22(3):191–6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002310
24. Tousoulis D, Kourtellis P, Antoniadou C, Vasiliadou C, Papa-georgiou N, Tentolouris C et al. Effects of irbesartan and perindopril on forearm reactive hyperemia and inflammatory process, in normotensive patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2008;124(1):127–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.206
25. Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Shchendrygina A.A., Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S. et al. Influence of the combination drug Prestans (perindopril A, amlodipine) on morpho-functional parameters of arterial bed in essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):113–9. [Russian: Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Тишман М.И. Влияние фиксированной комбинации Престанс (периндоприл А и амлодипин) на морфофункциональные показатели состояния артериального русла у больных с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):113–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-113-119