

Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. 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

Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Цель	Оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия и уровни маркеров дисфункции эндотелия в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка (СНпФВ).
Материал и методы	Обследованы 40 пациентов с СНсФВ (n=20) и СНпФВ (n=20). Исходно выполнялась оценка параметров морфофункционального состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с помощью фотоплетизмографии, а также уровней Е-селектина и эндотелина-1 (ЭТ-1). В дальнейшем пациентам назначался периндоприл, через 12 мес терапии повторно определялись фотоплетизмографические показатели и уровни маркеров дисфункции эндотелия.
Результаты	На фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес выявлено улучшение функции эндотелия как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла. Отмечено повышение уровня сдвига фаз с 10,1 до 10,9 мс в группе пациентов с СНсФВ (p=0,001) и с 8,35 до 9,65 мс в группе пациентов с СНпФВ (p=0,002). В то же время индекс окклюзии увеличился с 1,45 до 1,75 у пациентов с СНсФВ (p=0,004) и с 1,5 до 1,75 у пациентов с СНпФВ (p=0,010). Уровень Е-селектина снизился в обеих группах пациентов: с 57,25 до 42,4 нг/мл (p=0,00008) и с 40,5 до 35,7 нг/мл (p=0,010) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ соответственно. Уровень ЭТ-1 в группе пациентов с СНсФВ снизился с 0,86 до 0,7 пг/мл (p=0,010), в то время как у пациентов с СНпФВ статистически значимая динамика уровня ЭТ-1 через 12 мес терапии периндоприлом не выявлена.
Заключение	По истечении 12 мес отмечено улучшение функции эндотелия, а также снижение уровней Е-селектина и ЭТ-1 в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; сохранная фракция выброса; умеренно сниженная фракция выброса; дисфункция эндотелия; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; периндоприл; биомаркеры
Для цитирования	Safonova Ju.I., Kozhevnikova M.V., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Ilgisonis I.S., Privolova E.V. et al. Possible pathway for heart failure with preserved ejection fraction prevention and treatment: the angiotensin-converting enzyme inhibitor effect on endothelial function in comorbid patients. <i>Kardiologija</i> . 2022;62(1):65–71. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Ильгисонис И.С., Привалова Е.В. и др. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):65–71]
Автор для переписки	Сафонова Юлия Игоревна. Email: thunderbird.3194@gmail.com

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью (СН) представляет значительные сложности. В последние годы активно обсуждается вопрос фенотипирования СН для определения тактики ведения пациентов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г., выявлено 3 фенотипа по уровню фракции выброса (ФВ). Если для лечения СН с низкой (СНнФВ) и умеренносниженной (промежуточной) ФВ левого желудочка (СНпФВ) есть доказательная база, то в отношении лечения пациентов с СН с сохранной ФВ левого же-

лудочка (СНсФВ) не все так однозначно [1]. Необходимо отметить, что фенотип СНсФВ во многом определяется вкладом коморбидности. Исследования продемонстрировали, что некоторые сопутствующие заболевания ассоциированы с более высоким риском смерти и госпитализации у пациентов с СНсФВ и СНпФВ [2–4]. Это дает основание предположить, что терапия, направленная на лечение сопутствующих заболеваний, может привести к снижению прогрессирования СНсФВ и СНпФВ и улучшению прогноза у этих пациентов.

В литературе широко распространена парадигма патогенеза СНсФВ, центром которой является дисфункция эндотелия (ДЭ), развившаяся в результате провоспалительного состояния. Большинство заболеваний, лежащих в основе СНсФВ, ассоциированы с ДЭ. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД), ожирение приводят к развитию окислительного стресса, активации NADPH-оксидазы и повышенному синтезу реактивных форм кислорода (РФК), которые расщепляют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и снижают синтез оксида азота (NO), что ассоциировано с нарушением вазомоторной функции. Не следует также забывать о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ДЭ. Ангиотензин II является активатором NADPH-оксидазы и потенцирует продукцию РФК, что ведет к нарушению функции эндотелия. Данные процессы обуславливают ремоделирование микроциркуляторного русла коронарных артерий, в результате чего развивается диастолическая дисфункция [5–7]. Патогенез СНпФВ практически не изучен, однако существует предположение, что пациентам с СНпФВ присущи характеристики не только фенотипа СНпФВ, но и СНсФВ [8].

Интересен вопрос изучения участия коморбидности (ожирения, ХОБЛ, СД, ХБП) в развитии низкоуровневого воспаления и, как следствие, ДЭ у пациентов с СНсФВ.

Одной из наиболее распространенных причин возникновения такого состояния является ожирение. В норме периваскулярная жировая ткань секретирует факторы, которые повышают биодоступность NO. У пациентов с ожирением данный защитный эффект потерян, и периваскулярная жировая ткань переключается на повышенный синтез провоспалительных цитокинов (альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкины 6, 1 β) и РФК [9]. В литературе описано также повышение активности РААС у пациентов с висцеральным ожирением, что вносит дополнительный вклад в продукцию РФК [10]. Все перечисленные процессы создают фон низкоуровневого воспаления, приводят к нарушению баланса эндотелин-1 (ЭТ-1)/NO и развитию ДЭ.

СД наряду с ожирением является еще одним патогенетическим фактором развития СНсФВ. Состояние гипергликемии сопряжено с формированием сложных конечных продуктов гликолиза, окислением глюкозы и активацией протеинкиназы C, которая запускает активацию ферментов, способствующих синтезу РФК (NADPH-оксидаза) и снижению биодоступности NO [11]. Кроме того, СД сопровождается повышением активности РААС [12, 13]. Это подтверждается результатами исследования F. Fiordaliso и соавт. [14], в котором показана прямая корреляция между уровнем глюкозы и экспрессией гена p53, отвечающего за транскрипцию ангиотензиногена и продукцию ангиотензина II.

В 13% случаев этиологическим фактором развития СНсФВ является ХОБЛ [15]. У пациентов с ХОБЛ на фоне гипоксии клетки эндотелия начинают активно продуцировать ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который также стимулирует продукцию ангиотензина II [16]. Дополнительное значение приобретает характерная для данного заболевания активация Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, в результате чего активируется NADPH-оксидаза, что ведет к увеличению синтеза РФК и усугублению ДЭ [17].

Таким образом, идея использования медикаментозной терапии, направленной на подавление РААС с целью уменьшения выраженности окислительного стресса и предотвращения прогрессирования ДЭ, у пациентов с СНсФВ представляется обоснованной.

Существуют как лабораторные, так и инструментальные методы оценки функции эндотелия. Для инструментальной оценки используют большое количество инвазивных и неинвазивных методов. Самым удобным и дешевым в использовании методом является пальцевая лазерная фотоплетизмография, эффективность которой при нарушении функции эндотелия у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями неоднократно доказывалась.

Применение лабораторных методов сопряжено с рядом сложностей. Эндотелий продуцирует множество веществ, например, таких как NO, ЭТ-1, фактор Виллебранда, молекулы адгезии (ICAM, Е-селектин). При развитии ДЭ концентрации этих веществ меняются, что позволяет их использовать в качестве маркеров ДЭ. Если NO, ЭТ-1 и фактор Виллебранда часто фигурируют в исследованиях ДЭ, то Е-селектин в настоящее время является лишь предполагаемым маркером нарушения функции эндотелия. Ввиду того что Е-селектин активно участвует в процессах воспаления, которое может приводить к развитию ДЭ, представляет интерес изучение концентрации Е-селектина у пациентов с СНсФВ и СНпФВ и ее динамики на фоне терапии периндоприлом.

Цель

Оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия посредством компьютерной фотоплетизмографии и определение уровня предполагаемых маркеров ДЭ, а также выявление возможной связи между параметрами лабораторных и инструментальных методов исследования ДЭ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Материал и методы

На проведение исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации было получено одобрение локального этического комитета. Обследованы 40 пациентов с СНсФВ и СНпФВ с сопутствующими заболева-

ниями. Все пациенты страдали такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ожирение, у отдельных пациентов имелись указания на наличие СД, ХОБЛ, ишемической болезни сердца (ИБС). Каждому пациенту исходно проводили исследование эхокардиографических параметров, определение уровней Е-селектина, ЭТ-1 и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также выполняли компьютерную фотоплетизмографию, при которой оценивали индекс окклюзии (ИО) и сдвиг фаз (СФ), характеризующие функцию эндотелия на уровне сосудов микроциркуляторного русла и крупных сосудов, соответственно. В норме СФ составляет менее 10 мс, в то время как ИО при сохранной функции эндотелия – более 1,8. Кроме того, определяли показатели, характеризующие структурные изменения крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла – индекс жесткости (aSI) и индекс отражения (RI). В норме aSI менее 8 м/с, RI – менее 30%.

После обследования пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы АПФ, назначали периндоприл на период 12 мес. Тем пациентам, которые принимали ингибиторы АПФ, отличные от периндоприла, ингибиторы АПФ отменяли на 48 ч, после чего назначали периндоприл. Средняя доза препарата составила 5 мг 1 раз в сутки. Выполняли титрование дозы до максимально переносимой – 10 мг 1 раз в сутки. При достижении артериального давления (АД) менее 135/85 мм рт. ст. корректировка дозы не требовалась. По истечении 12 мес вновь проводили оценку параметров ремоделирования сердца, структурного и функционального состояния эндотелия.

Исходные характеристики групп пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Средний возраст пациентов с СНсФВ составил 66 лет, в то время как средний возраст пациентов с СНпФВ – 68 лет. Не было различий между группами пациентов по возрасту, полу и применяемым лекарственным препаратам. Все пациенты страдали гипертонической болезнью и ожирением, в то время как соответственно 95 и 90% пациентов с СНсФВ и СНпФВ имели в анамнезе ИБС. В группе пациентов с СНпФВ по сравнению с группой с СНсФВ чаще встречалось наличие инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,010$). СД 2-го типа был подтвержден у 11 пациентов с СНсФВ и у 14 пациентов с СНпФВ. Всем пациентам ранее были назначены бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В обеих группах определялось повышение уровня NT-proBNP. Ввиду преобладания пациентов с ожирением в данных группах средний уровень NT-proBNP был ниже предполагаемого и составил 320,5 и 307,5 пг/мл соответственно. Отмечалось повышение уровня Е-селектина,

в то время как уровень ЭТ-1 оставался в пределах нормы. Различия уровней NT-proBNP и ЭТ-1, как и параметров ремоделирования миокарда (индекс объема левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка), между группами СНсФВ и СНпФВ не были выявлены, однако уровень Е-селектина в группе СНсФВ был выше, чем

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Параметр	СНсФВ	СНпФВ	p
Возраст, годы	66 [61,5; 75]	68 [62,5; 74,5]	0,570
Пол, мужской, n (%)	8 (40)	13 (65)	0,11
ИМТ, кг/м ²	32 [28,7; 37,9]	30,7 [27,6; 34,4]	0,189
Число пациентов с СН по NYHA, n (%)			
II ФК	9 (45)	4 (20)	0,09
III ФК	11 (55)	16 (80)	
Лабораторные показатели			
Креатинин, мг/дл	0,99 [0,75; 1,19]	1,05 [0,9; 1,22]	0,417
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 [56,5; 110,1]	82,2 [51,4; 90,9]	0,343
NT-proBNP, пг/мл	320,5 [270; 394,5]	307,5 [249; 369]	0,533
Эндотелин-1, пг/мл	0,86 [0,36; 1,05]	0,94 [0,49; 1,50]	0,261
Е-селектин, нг/мл	57,25 [43,35; 72,7]	40,5 [28,9; 59,5]	0,025
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, %	57 [54; 59]	46 [44; 47]	0,0000001
ИОЛП, мл/м ²	35,9 [34; 40,2]	37,2 [34,4; 42,3]	0,239
КДО ЛЖ, мл	105,5 [95,5; 118,5]	137,5 [109; 168]	0,011
КДР ЛЖ, мм	49,5 [47; 52,5]	56,5 [51; 60]	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	112 [102; 122]	112 [103; 130]	0,533
Сопутствующие заболевания, n (%)			
ИБС	19 (95)	18 (90)	0,54
Инфаркт миокарда	6 (30)	14 (70)	0,01
Сахарный диабет	11 (55)	14 (70)	0,32
Фибрилляция предсердий	6 (30)	13 (65)	0,026
ХОБЛ	3 (15)	2 (10)	0,632
Терапия, n (%)			
Ингибиторы АПФ, исключая периндоприл	17 (85)	15 (75)	0,42
БРА	3 (15)	5 (25)	0,42
Диуретики	2 (10)	5 (25)	0,21

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2. Изменения морфофункциональных параметров стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес

	Показатель	До терапии периндоприлом	Через 12 мес терапии периндоприлом	P
СНсФВ	ИО (норма >1,8)	1,45 [1,15; 1,75]	1,75 [1,55; 1,85]	0,004
	СФ, мс (норма >10 мс)	10,1 [6,65; 12,1]	10,9 [7,75; 13,75]	0,001
	aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,2 [6,9; 9,75]	8,0 [7,25; 9,05]	0,040
	RI, % (норма <30%)	38,3 [30,4; 57,75]	36,6 [29,1; 61,2]	0,204
СНпФВ	ИО (норма >1,8)	1,5 [1,4; 2,0]	1,75 [1,55; 2,2]	0,015
	СФ, мс (норма >10 мс)	8,35 [4,75; 10,6]	9,65 [6,9; 13,1]	0,002
	aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,4 [6,45; 10,45]	7,45 [6,7; 9,15]	0,038
	RI, % (норма <30%)	43,9 [28; 56,2]	48,3 [29; 60,1]	0,006

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; p – для межгрупповых различий; критерий Вилкоксона.

у пациентов с СНпФВ (табл. 1). В обеих группах наблюдалась высокая приверженность к терапии периндоприлом, в связи с чем все пациенты продолжили участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 12.0. Количественные данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. Для оценки разницы между двумя зависимыми параметрами использовался критерий Вилкоксона. Критерий Манна–Уитни был применен для оценки различий между двумя независимыми группами. Корреляцию между параметрами оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в таблицах 1, 2, 3 и 4.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние периндоприла на структуру и функцию эндотелия

На фоне терапии периндоприлом выявлено улучшение функционального состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СНсФВ по данным компьютерной фотоплетизмографии. Сдвиг

фаз увеличился с 10,1 [6,65; 12,1] до 10,9 [7,75; 13,75] мс, $p = 0,001$. Обнаружено увеличение ИО с 1,45 [1,15; 1,75] до 1,75 [1,55; 1,85], $p = 0,004$.

Подобные изменения наблюдались также в группе СНпФВ. Сдвиг фаз увеличился с 8,35 [4,75; 10,6] до 9,65 [6,9; 13,1] мс, $p = 0,002$. ИО повысился с 1,5 [1,4; 2,0] до 1,75 [1,55; 2,2], $p = 0,015$.

В обеих группах произошло уменьшение жесткости крупных сосудов: индекс жесткости уменьшился с 8,2 до 8,0 м/с ($p = 0,040$) и с 8,4 до 7,45 м/с ($p = 0,038$) в группах с СНсФВ и СНпФВ соответственно, однако статистически значимые структурные изменения на уровне сосудов микроциркуляторного русла были выявлены лишь у пациентов с СНпФВ, $p = 0,006$ (табл. 2).

Параметры ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом

Через 12 мес терапии периндоприлом изменений в индексе массы миокарда левого желудочка и конечного диастолического диаметра левого желудочка не наблюдалось. Конечный диастолический объем левого желудочка несколько уменьшился в группе СНпФВ, в то время как снижение данного параметра в группе СНсФВ не достиг-

Таблица 3. Параметры ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

	Показатель	До терапии периндоприлом	По истечении 12 мес терапии периндоприлом	P
СНсФВ	ИОЛП, мл/м ²	35,9 [34; 40,2]	35,8 [31,8; 41,5]	0,910
	ИММЛЖ, г/м ²	112 [102; 122]	113,3 [99,3; 126,7]	0,478
	КДР ЛЖ, мм	49,5 [47; 52,5]	49 [47; 52,0]	0,444
	КДО ЛЖ, мл	105,5 [95,5; 118,5]	99,5 [94,5; 116,5]	0,112
	ФВ, %	57 [54; 59]	56,5 [54; 59]	0,609
СНпФВ	ИОЛП, мл/м ²	37,2 [34,4; 42,3]	36,1 [33,7; 42,7]	0,067
	ИММЛЖ, г/м ²	112 [103; 130]	113,3 [101; 130,4]	0,204
	КДР ЛЖ, мм	56,5 [51; 60]	55,5 [50; 59,5]	0,055
	КДО ЛЖ, мл	137,5 [109; 168]	134 [106,5; 164,5]	0,017
	ФВ, %	46 [44; 47]	48 [46; 49]	0,0002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

Таблица 4. Динамика потенциальных маркеров дисфункции эндотелия и уровня NT-proBNP у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом

Показатель		До начала терапии периндоприлом	Через 12 мес терапии периндоприлом	p
СНсФВ	Е-селектин, нг/мл	57,25 [43,35; 72,7]	42,4 [34,5; 65,6]	0,00008
	ЭТ-1, пг/мл	0,86 [0,36; 1,05]	0,70 [0,36; 0,88]	0,001
	NT-proBNP, пг/мл	320,5 [270; 394,5]	258 [195; 324]	0,00008
СНпФВ	Е-селектин, нг/мл	40,5 [28,9; 59,5]	35,7 [23,7; 48,8]	0,011
	ЭТ-1, пг/мл	0,94 [0,49; 1,50]	0,98 [0,61; 1,32]	0,525
	NT-proBNP, пг/мл	307,5 [249; 369]	243,5 [196,5; 291,5]	0,00008

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ЭТ-1 – эндотелин-1; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

ло статистической значимости. Стоит отметить, что ИО левого предсердия уменьшился на фоне терапии в группе пациентов с СНпФВ с 37,2 до 36,1 мл/м², однако данные изменения статистически незначимы ($p=0,067$). У 4 из 20 пациентов с СНпФВ возросла ФВ, в связи с чем их можно было рассматривать в качестве пациентов с СН с улучшенной ФВ (табл. 3).

Динамика потенциальных биомаркеров дисфункции эндотелия

В группе пациентов с СНсФВ наблюдалось статистически значимое снижение уровней Е-селектина и ЭТ-1. Уровень Е-селектина снизился с 57,25 [43,3; 72,7] до 42,4 [34,5; 65,6] нг/мл; $p=0,00008$, в то время как ЭТ-1 – с 0,86 [0,36; 1,05] до 0,70 [0,36; 0,88] пг/мл; $p=0,001$.

В группе пациентов с СНпФВ отмечено уменьшение уровня Е-селектина с 40,5 [28,9; 59,5] до 35,7 [23,7; 48,8] нг/мл; $p=0,011$. На фоне терапии периндоприлом статистически значимых изменений уровня ЭТ-1 у пациентов с СНпФВ не выявлено.

Кроме того, наблюдалось снижение уровня NT-proBNP с 320,5 [270; 394,5] до 258 [197,5; 325,5] пг/мл у пациентов с СНсФВ ($p=0,00008$) и с 307,5 [249; 369] до 243,5 [196,5; 291,5] пг/мл у пациентов с СНпФВ, $p=0,00008$ (табл. 4).

Статистически значимые прямые корреляции между лабораторными маркерами и структурно-функциональными параметрами сосудов не обнаружены ($p>0,05$).

Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом

Тест с 6-минутной ходьбой выявил снижение функционального класса СН у пациентов с СНпФВ и увеличение проходимого расстояния у пациентов с СНсФВ. Расстояние, проходимое пациентом с СНпФВ, увеличилось с 280 [260; 298] до 354 [328; 379] м; $p=0,003$, в то время как у пациентов с СНсФВ – с 300 [297; 419] до 374 [360; 476] м; $p=0,0003$.

Обсуждение

В настоящее время не доказана эффективность группы препаратов, используемых в лечении пациентов с СНпФВ, в отношении терапии пациентов с СНсФВ. Именно поэтому исследователями ведется поиск лекарственных средств, способных улучшить качество жизни и прогноз у пациентов данной категории [1].

Принимая во внимание новую парадигму и вклад в развитие СНсФВ коморбидных состояний, можно предположить, что именно контроль факторов риска (нормализация массы тела, АД, уровня глюкозы в крови, контроль ХОБЛ и ХБП) имеет большое значение в предотвращении прогрессирования СНсФВ.

С. В. Недогода и соавт. [18] оценивали эффект периндоприла в группе пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. В исследовании приняли участие 120 пациентов. Они были разделены на 4 группы по 30 пациентов, которым были назначены периндоприл в дозировке 10 мг, эналаприл 20 мг, лозартан 100 мг или телмисартан 80 мг. Через 24 нед оценивался эффект терапии по следующим параметрам: АД, уровень лептина, индекс массы тела, толщина интимы-медии, скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны. Наилучшие показатели АД и лептина были продемонстрированы в группе пациентов, находившихся на терапии периндоприлом. В этой группе пациентов отмечено также снижение скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны на 29% и толщины интимы-медии сонных артерий.

В исследовании PERSUADE 1502 пациентам с ИБС и СД назначался периндоприл или плацебо. Через 4,3 года в группе пациентов, принимавших периндоприл, отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности, а также частоты развития нефатального инфаркта миокарда и СН [19].

У пациентов с ХОБЛ эффективность периндоприла оценивалась лишь в отношении нормализации АД и наличия побочных эффектов [20]. Однако ввиду повышенного уровня окислительного стресса и РФК при ХОБЛ применение периндоприла, согласно исследованиям, позволяет уменьшить выраженность низкоуровневого вос-

паления и ДЭ, что может уменьшать риск развития СН у пациентов с ХОБЛ [21, 22].

В группе пациентов с ХБП также наблюдалось положительное влияние периндоприла. S.M. Nosrati и соавт. [23] выявили уменьшение уровня протеинурии и повышение уровня альбумина в крови у пациентов с нефротическим синдромом через год терапии периндоприлом. Данный эффект поддерживался при дальнейшем продолжении приема препарата.

Исследование PROGRESS подтвердило наличие положительного эффекта при приеме периндоприла у пациентов с ХБП. Периндоприл позволил снизить риск развития тяжелых сосудистых осложнений и инсульта на 30 и 35% соответственно [24].

В нашем исследовании наряду с перечисленными коморбидными состояниями и артериальной гипертензией большой вклад в развитие СНсФВ внесла ИБС. Основываясь на результатах ранее проведенных исследований, доказана эффективность периндоприла у пациентов с ИБС в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [19, 25].

СН развивается на фоне таких факторов риска, как артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, СД, ХОБЛ, ХБП. С учетом положительного влияния периндоприла в группах пациентов с факторами риска развития СН проведено исследование по оценке эффективности данного препарата у пациентов с СН. В исследовании PERSHF 107 пациентов были распределены в группу плацебо и 100 пациентов – в группу приема периндоприла. Через год наблюдались улучшение клинической картины, повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение количества госпитализаций по поводу СН [26]. Однако данные об эффективности периндоприла в отношении СНсФВ отсутствуют.

В указанном исследовании выявлены положительные эффекты периндоприла при лечении пациентов с СНсФВ и СНпФВ в виде увеличения уровня СФ и ИО в обеих группах пациентов, что свидетельствует об обратимости ДЭ. Сопоставимые результаты получены в наших предыдущих исследованиях, в которых пациенты с СНпФВ и СНсФВ рассматривались в рамках единой группы [27]. Наряду с улучшением функции эндотелия по данным фотоплетизмографии отмечено снижение уровня Е-селектина и ЭТ-1 в группе пациентов с СНсФВ. На фоне терапии периндоприлом также произошло увеличе-

ние проходимого пациентами расстояния по данным теста с 6-минутной ходьбой в обеих группах.

Группа пациентов с СНпФВ по наличию коморбидной патологии в основном не отличалась от группы с СНсФВ, что позволяет предположить возможность успешного применения периндоприла в группе как с СНпФВ, так и с СНсФВ. Вероятно, при назначении терапии следует обращать особое внимание не столько на ФВ, сколько на наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся активацией РААС и развитием нарушения функции эндотелия, с целью обратимости ДЭ как основного звена прогрессирования СНсФВ, улучшения функционального класса СН и прогноза заболевания.

Заключение

Результаты исследования позволяют судить о положительном действии периндоприла на структуру и функцию эндотелия, а также способности снижать уровень маркеров дисфункции эндотелия (Е-селектин и эндотелин-1) в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями и сердечной недостаточностью с сохранной и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка. С учетом роли дисфункции эндотелия в прогрессировании сердечной недостаточности с сохранной и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка обратимость нарушения функции эндотелия на фоне терапии периндоприлом может служить основной точкой приложения в лечении пациентов данной категории.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является малая выборка пациентов. Необходимо проведение больших рандомизированных исследований в данной области с целью подтверждения положительного влияния периндоприла на функцию эндотелия и прогноз у пациентов в группах с СНсФВ и СНпФВ.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90078.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2018;271:132–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30

4. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(6):665–71. DOI: 10.1136/hrt.2005.068296
5. 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/ehf.1058
6. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension Research*. 2011;34(6):665–73. DOI: 10.1038/hr.2011.39
7. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149
8. Viridis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2016;23(2):83–5. DOI: 10.1007/s40292-016-0133-8
9. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. DOI: 10.3390/biom10020291
10. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6):853–76. PMID: 18200806
11. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GYH. Diabetes Mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Heart. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(16):1737–48. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1737
12. Goossens GH. The Renin-Angiotensin System in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Obesity Facts*. 2012;5(4):611–24. DOI: 10.1159/000342776
13. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2011;2(4):243–7. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x
14. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, Limana F, Safai B, Nadal-Ginard B et al. Hyperglycemia Activates p53 and p53-Regulated Genes Leading to Myocyte Cell Death. *Diabetes*. 2001;50(10):2363–75. DOI: 10.2337/diabetes.50.10.2363
15. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
16. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018;8(1):1–18. DOI: 10.1177/2045894018758528
17. Hoepers AT de C, Menezes MM, Fröde TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(3):231–9. DOI: 10.1111/1440-1681.12357
18. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(8):553–61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9
19. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *European Heart Journal*. 2005;26(14):1369–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225
20. Kryuchkova O.N., Kostyukova E.A., Lebed E.I., Itskova E.A., Zakharova M.A., Turna E.Yu. Effectiveness of perindopril and amlodipine combination in hypertensives with COPD. *Russian journal of Cardiology*. 2015;19(11):67–9. [Russian: Крючкова О.Н., Костюкова Е.А., Лебедь Е.И., Ицкова Е.А., Захарова М.А., Турна Э.Ю. Эффективность комбинации периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких. Российский кардиологический журнал. 2014;19(11):67–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-67-69
21. 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
22. Tousoulis D, Kourtellis P, Antoniadou C, Vasiliadou C, Papageorgiou 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
23. Nosrati SM, Khwaja S, El-Shahawy M, Massry SG. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition by Perindopril on Proteinuria of Primary Renal Diseases. *American Journal of Nephrology*. 1997;17(6):511–7. DOI: 10.1159/000169180
24. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A et al. Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Events, and the Effects of Perindopril-Based Blood Pressure Lowering: Data from the PROGRESS Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2766–72. DOI: 10.1681/ASN.2007020256
25. Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E, Briggs A, Bertrand M, Ferrari R et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. *European Heart Journal*. 2006;27(7):796–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi809
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
27. Safonova J.I., 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. *Kardiologiya*. 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. Кардиология. 2020;60(8):65-70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216