

ГУДИЕВА ХЯДИ МАГОМЕТОВНА

**Клинико-прогностическое значение пошагового алгоритма диагностики
сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса
у симптомных пациентов с артериальной гипертонией. Эффекты
комбинированной антигипертензивной терапии**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Научный консультант:

Сафарова Айтен Фуад кызы, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гарганеева Алла Анатольевна, профессор, руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

Защита состоится «28» октября 2021 г. в 13: 00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «27» сентября 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на значительные достижения в области изучения патофизиологии и разработки новых методов лечения, заболеваемость и смертность от сердечной недостаточности (СН) продолжают оставаться крайне высокими (Savarese G., Lund L. H., 2017). Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) составляет от 50% до 70% всех случаев СН, и ее распространенность неуклонно растет (Redfield M. M., 2016; Dunlay S. M. et al., 2017). По данным крупного российского наблюдательного исследования ЭПОХА с 2005 по 2017 гг. среди всех больных с СН доля пациентов с ФВ левого желудочка (ЛЖ) более 50% составила 53% (Мареев и соавт. В. Ю., 2018).

Алгоритм диагностики СНсФВ требует детального подхода в связи с коморбидностью пациентов и неоднозначностью диагностических критериев действующих рекомендаций, а также их четкой ориентацией на уровни NT-proBNP. Для решения клинической дилеммы диагностики СНсФВ на смену классическому бинарному подходу рекомендаций по СН (ESC 2016) предлагается балльный алгоритм диагностики – HFA-PEFF, предполагающий градацию структурно-функциональных изменений сердца и уровней НУП в зависимости от наличия ФП (Pieske V. et al., 2020).

У многих пациентов с СНсФВ нарушение диастолической функции наблюдается только при физической нагрузке, таким образом, важное место в диагностике СНсФВ занимают стресс-тесты (Ha J.W et al., 2020), в том числе пробы с пассивным подъемом ног в качестве альтернативы диастолической стресс-ЭхоКГ (Henein M. Y., et al., 2018, Tossavainen H.-L. E. et al., 2020).

Маркером диастолической дисфункции считается повышение давления наполнения ЛЖ, косвенным параметром которого является доплерографический показатель E/e' (Ha J.-W. et al., 2019). На основании обнаруженной корреляции между инвазивным давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и E/e' предложена ЭхоКГ формула для неинвазивной оценки ДЗЛА (Nagueh S. F. et al., 1997).

У пациентов с СНсФВ отмечается сложность диагностики гипергидратации (Koell V. et al., 2017). Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) – чувствительный метод диагностики субклинического застоя и оценки прогноза у пациентов с СНсФВ (Núñez J. et al., 2016, Koell V. et al., 2017).

В качестве маркера субклинического застоя при СН может применяться оценка изменения плотности печени с помощью непрямой фиброэластометрии (НФЭМ). Подтверждена корреляция показателей плотности печени как с тяжестью, так и с длительностью течения СН (Соловьева А.Е. и соавт., 2018); выявлена связь индексов печеночного фиброза с ФВ ЛЖ, ФК СН у больных с СН (Столбова С. К. и др., 2020).

Таким образом, актуальность данной работы обусловлена ограниченными данными о применении пошагового алгоритма диагностики СНсФВ – HFA-PEFF, неинвазивной ЭхоКГ оценки ДЗЛА, БИВА для оценки статуса гидратации и НФЭМ для изучения параметров плотности печени у пациентов с АГ, симптомами СН и сохраненной ФВ ЛЖ.

АГ является важным фактором риска развития СН, увеличивающим риск ее развития в 2 раза по сравнению с нормотензивным состоянием (Dunlay S. M. et al., 2017; Tsioufis C. et al., 2017). Эффективная антигипертензивная терапия является важным компонентом лечения СНсФВ. Контроль АД оказывает влияние на клинические исходы у пациентов с СНсФВ (Pfeffer M. A., 2017). Хлорталидон в качестве антигипертензивной терапии значительно уменьшает риск развития СНсФВ по

сравнению с лизиноприлом, амлодипином и доксазозином, согласно результатам исследования ALLHAT (Davis B. R. et al., 2008). Изучение влияния фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидона (АЗМ/ХТД) у пациентов с АГ и СНсФВ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами является актуальной проблемой.

Степень разработанности темы. В исследовании (Barandiarán Aizpurua A. et al., 2020) показано, что HFA-PEFF обладает высокой специфичностью для диагностики СНсФВ (93%) у пациентов с одышкой, а низкий балл позволяет исключить диагноз с чувствительностью 99%.

Эффективность стресс-ЭхоКГ с пассивным подъемом ног продемонстрирована в ряде научных работ (Obokata M. et al., 2013; Zhou H. L. et al., 2016; Henein M. Y. et al., 2018; Tossavainen E. et al., 2020;). Подтверждено, что у пациентов с СНсФВ после пробы отмечается статистически значимое увеличение маркеров повышения конечного диастолического давления левого желудочка (КДД ЛЖ) – E/e' (Obokata M. et al., 2013).

По данным работ зарубежных исследователей подтверждена корреляция показателя E/e' у пациентов с декомпенсацией СНсФВ с инвазивно измеренной ДЗЛА (Matsushita K. et al., 2015). E/e' также значимо коррелирует с инвазивно измеренным ДЗЛА у пациентов с СНсФВ как в покое, так и при физической нагрузке. Показано его повышение также у пациентов с нормальными уровнями НУП, что подтверждает возможность использования неинвазивной оценки ДЗЛА с помощью доплерометрии для диагностики СНсФВ (Obokata M. et al., 2017).

Оценка статуса гидратации с помощью БИВА у пациентов с АГ и симптомами СН и сохраненной ФВ ЛЖ остается актуальной проблемой, что подтверждается рядом исследований (Иванов Г. Г. и др., 2016, Kastyro I. V., 2016.). Увеличенная плотность печени имела независимую ассоциацию с диагнозом застойной СН и более высокой летальностью в течение месяца наблюдения (Lindvig K. et al., 2012), а также с более высоким риском негативного исхода при долговременном наблюдении (Omote K. et al., 2019; Taniguchi T. et al., 2019).

Клиническая эффективность АЗМ/ХТД в отечественной литературе представлена несколькими клиническими работами (Кобалава Ж. Д. и др., 2017; Чазова И. Е., 2020). Изучение эффектов фиксированной комбинации АЗМ/ХТД в отношении пациентов с СНсФВ не проводилось.

Цель исследования: у симптомных пациентов с АГ и ФВ $\geq 50\%$ изучить частоту и прогностическое значение СНсФВ по пошаговому алгоритму HFA-PEFF, параметры плотности печени, статус гидратации и сравнительные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии.

Задачи исследования. У пациентов с АГ высокого риска с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$:

1. Изучить частоту СНсФВ по критериям структурно-функциональных изменений ЭхоКГ и уровню NT-proBNP согласно рекомендациям ESC 2016.
2. Изучить частоту СНсФВ с использованием пошагового алгоритма HFA-PEFF, 2020 и сопоставить с частотой верификации СН по рекомендациям ESC 2016.
3. Сравнить клинико-демографическую, структурно-функциональную, лабораторную характеристику в зависимости от установленных профилей СН по алгоритму HFA-PEFF.
4. Изучить статус гидратации по данным БИВА, параметры плотности печени по данным НФЭМ в зависимости от установленных профилей СН по алгоритму HFA-

PEFF и взаимосвязи значений плотности печени со статусом гидратации, систолическим давлением в легочной артерии.

5. Изучить прогностическое значение пошагового диагностического алгоритма HFA-PEFF в отношении отдаленных исходов.

6. Изучить эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомила/хлорталидона на уровне центрального, периферического АД, NT-proBNP, улучшение переносимости физических нагрузок и статуса гидратации у пациентов с АГ и верифицированной СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF.

Научная новизна

У пациентов с АГ, симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ изучена частота СНсФВ с помощью бинарного алгоритма диагностики ESC 2016 и нового балльного пошагового алгоритма HFA-PEFF, 2019.

Впервые продемонстрированы различия в верификации СНсФВ между бинарным и балльным алгоритмами диагностики СНсФВ с российской популяцией у этой категории пациентов.

Установлено, что СНсФВ выявлена в 46,1% случаев согласно рекомендациям ESC 2016.

У симптомных пациентов с АГ и сохраненной ФВ впервые изучена частота СНсФВ по новому пошаговому алгоритму диагностики (HFA-PEFF). Частота СНсФВ по HFA-PEFF составляет 58,9%. Показано, что применение алгоритма HFA-PEFF позволяет выявить 31,1% пациентов с промежуточной вероятностью СН, требующих дальнейшего обследования.

При сопоставлении профилей СН по рекомендациям ESC 2016 и алгоритму HFA-PEFF показана существенная разница по частоте неподтвержденного диагноза СН.

Выявлено, что пациенты с СНсФВ существенно отличались по клиническим характеристикам от пациентов с промежуточной вероятностью СН и от пациентов без СН.

Обнаружена высокая частота гипергидратации и повышенной плотности печени у пациентов с АГ и верифицированной СНсФВ. Показано, что применение БИВА позволяет выявить гипергидратацию в 73,6% случаев, а НФЭМ повышение плотности печени в 75,5% случаев.

Установлены ассоциации плотности печени с низкими значениями активного и реактивного сопротивлений по данным БИВА, трикуспидальной регургитацией и легочной гипертензией.

Впервые изучена прогностическая значимость алгоритма HFA-PEFF в отношении отдаленных исходов у пациентов с АГ, симптомами СН и сохраненной ФВ. Показано, что увеличение плотности печени, СН по HFA-PEFF ассоциированы с повышенным риском ухудшения качества жизни согласно опроснику KCCQ. Независимыми факторами, увеличивающими риск повторной госпитализации, являются (в порядке уменьшения значимости): увеличение плотности печени по данным НФЭМ, верифицированная СН по HFA-PEFF и наличие СД 2 типа в анамнезе.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании установлено, что у пациентов с АГ и СНсФВ фиксированная комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидона имеет более выраженный эффект по сравнению с комбинацией БРА + ГХТ в отношении снижения центрального, периферического АД, улучшения

параметров артериальной ригидности, статуса гидратации, уровня NT-proBNP и функционального класса СН по результатам Т6МХ.

Практическая значимость

У пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и сохраненной ФВ ЛЖ установлены следующие профили СН по алгоритму HFA-PEFF: с установленной СНсФВ, с промежуточной вероятностью СН, без СН (58,9%, 31,1%, 10%, соответственно). Согласно рекомендациям ESC 2016 СНсФВ выявлена у 46,1% пациентов.

Показана необходимость проведения пошагового алгоритма HFA-PEFF для верификации СН у пациентов с отвергнутым диагнозом по ESC 2016, в связи с существенной разницей в диагностике СН по этим алгоритмам.

Продемонстрирована диагностическая роль неинвазивной оценки ДЗЛА и диастолического стресс-теста с пассивным подъемом ног для диагностики СНсФВ.

Показано, что пациенты с СНсФВ были достоверно старше, чаще женщины, имели более длительный стаж АГ, чаще страдали ФП, СД 2-го типа, ХБП, имели более выраженные клинические проявления СН и более высокий ФК СН, структурно-функциональные изменения сердца, больший уровень NT-proBNP, имели более выраженные признаки застоя и повышенную плотность печени по сравнению с пациентами промежуточной группы и без СН.

Плотность печени у симптомных пациентов с АГ ассоциирована с параметрами и статусом гидратации по данным БИВА, более выраженной трикуспидальной регургитацией и легочной гипертензией.

Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза СН по HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни по опроснику KCCQ и повторной госпитализации с СН в течение года.

Повышенная плотность печени ассоциирована с ухудшением состояния, повторной госпитализацией с декомпенсацией СН в течение года, что позволяет рекомендовать данный метод в качестве дополнительного для стратификации риска.

При изучении эффектов комбинированной терапии азилсартана медоксомил/хлорталидон по сравнению с терапией БРА + гидрохлортиазид у пациентов с АГ и СН установлена более выраженная эффективность в снижении периферического и центрального АД, снижении уровня NT-proBNP, достижения эуволемии по данным БИВА. Увеличение дозы хлорталидона до 25 мг ассоциировалось с достижением целевого АД у 92% пациентов по сравнению с гидрохлортиазидом в дозе 25 мг – 78%.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ частота СНсФВ по критериям ESC 2016 составляет 46,1%. Частота структурно-функциональных изменений сердца составляет 79,9%, повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл – 48,9%.

2. У пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и сохраненной ФВ ЛЖ СНсФВ на шаге 2 по алгоритму HFA-PEFF СНсФВ выявлена у 42,2%, отвергнута – у 10% пациентов, 47,8% имели промежуточную вероятность СН. Применение неинвазивной оценки ДЗЛА позволяет дополнительно верифицировать диагноз СНсФВ у 7 (3,9%), диастолического стресс-теста с пассивным подъемом ног – у 23 (12,8%) пациентов на шаге 3. Показана существенная разница по частоте неподтвержденного диагноза СНсФВ по рекомендациям ESC 2016 и алгоритму HFA-PEFF.

3. Пациенты с верифицированной СНсФВ достоверно старше, чаще женщины, имеют более длительный стаж АГ, чаще страдают ФП, СД 2 типа, ХБП, имели более выраженные клинические проявления СН и более высокий ФК СН, морфо-функциональные изменения сердца и достоверно больший уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами промежуточной группы и без СН.

4. Применение БИВА позволяет выявить гипергидратацию в 73,6% случаев, а НФЭМ повышение плотности печени в 75,5% случаев у пациентов с АГ и СНсФВ. Увеличение плотности печени ассоциировано с более выраженным застоем по данным БИВА, трикуспидальной недостаточностью и легочной гипертензией.

5. Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF в отношении отдаленных исходов. Повышение плотности печени по данным НФЭМ ассоциировано с большей вероятностью повторных госпитализаций и увеличением риска ухудшения качества жизни по опроснику KCCQ.

6. Фиксированная комбинация азилсартан медоксомила/хлорталидона имеет более выраженный антигипертензивный эффект, а также положительный эффект на параметры артериальной жесткости, уровень NT-proBNP, проходимость дистанции при Т6МХ.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ.

Апробация работы проведена 16.09.2020 на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ В. В. Виноградова ДЗМ. Материалы диссертации представлены на Европейских конгрессах по Сердечной Недостаточности (Афины, 2019; Барселона, 2020), Российском конгрессе по СН (Москва, 2019)

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 4 работы, из них 2 – в изданиях из перечня РУДН, 2 публикации в журнале, входящем в международные базы данных Web of Sciences.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 17 отечественных и 205 зарубежных источников. Работа содержит 24 таблицы и 16 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Первая часть работы представляет собой проспективное наблюдательное исследование, включающее пациентов с АГ высокого риска без установленного клинического диагноза СН в возрасте старше 60 лет и/или ≥ 55 лет при наличии сопутствующих заболеваний (ожирение, ФП, СД, ХБП); с симптомами СН; ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (N = 180). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая, эхокардиографическая, лабораторная характеристика пациентов с АГ высокого риска с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (n = 180)

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Женщины, n (%)	98 (54,4)
Возраст, годы (M \pm SD)	72,3 \pm 9,4
ИМТ, кг/м ² (M \pm SD)	30,4 \pm 4,8
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	121 (51,7; 287,7)
Ожирение, n (%)	98 (54,4)
ИБС, n (%)	50 (27,8)
ИМ в анамнезе, n (%)	29 (16,1)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	54 (30,8)
Постоянная форма ФП, n (%)	7 (4)
СД 2-го типа, n (%)	70 (38,9)
ХБП, n (%)	108 (60)
СКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² , (Me (IQR))	57,5 \pm 16,3
Гемоглобин, г/л (M \pm SD)	130,6 \pm 17,7

Вторая часть работы – клинико-фармакологическое сравнительное исследование, включающее пациентов с АГ и СНсФВ по HFA-PEFF (N = 56).

Критерии исключения: ИМТ ≥ 40 кг/м²; ОКС или ОНМК в течение предшествующих трех месяцев; онкологические заболевания; тяжелые клапанные пороки сердца; обострение ХОБЛ, БА, анемия тяжелой степени, СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Всем пациентам проводили стандартное общеклиническое обследование с оценкой симптомов СН (сбор анамнеза; физическое обследование: осмотр, аускультация; измерение клинического артериального давления, ЧСС и пульса), общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, СОЭ и т. д.); биохимический анализ крови (креатинин, СКФ, глюкоза, АСТ, АЛТ, NT-proBNP и др.).

Для оценки состояния и качества жизни пациентов применялся валидный и чувствительный метод – опросник KCCQ (Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy) с анализом шести доменов и двух суммарных параметров: функционального статуса и суммарного клинического показателя, который использовался в качестве клинически значимой конечной точки как ухудшение состояния (Green et al., 2000; Joseph et al., 2013).

Данные общеклинического исследования и оценки симптомов СН представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Параметры гемодинамики и симптомы СН у пациентов с АГ высокого риска с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (n = 180)

Показатели	Значение
САД, мм рт. ст. (M \pm SD)	142 \pm 17,1
ДАД, мм рт. ст. (M \pm SD)	84 \pm 10,3
ЧСС, уд/мин (M \pm SD)	76 \pm 11,3
Одышка при нагрузке, n (%):	
– легкая	131 (72,8)
– умеренная	36 (20)
– тяжелая	13 (7,2)
Отеки н/к, n (%)	65 (36,1)
Т6МХ, м (Ме (IQR))	330 (263; 400)
ФК СН по NYHA, n (%)	
I ФК	33 (18,3)
II ФК	88 (48,9)
III ФК	59 (32,8)
Функциональный статус KCCQ (Ме (IQR))	25 (19; 33)
Суммарный клинический показатель KCCQ (Ме (IQR))	51 (39; 70)

Инструментальные методы исследования:

1) электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях;

2) ЭхоКГ на аппарате VIVID-7 (General Electric, США) (оценка размеров камер сердца, фракции выброса по Симпсону, диастолической функции с учетом параметров E, A, E', A', e' лат., e' мед., E/e', продольной систолической функции ЛЖ методом спекл-трекинг («speckle-tracking») с помощью программного обеспечения Automatic Functional Imaging (AFI). Согласно рекомендациям, нормальными значения GLS считали $\geq -20\%$ (Nagueh S. F. et al., 2016). Определяли тип геометрии левого желудочка: Концентрическое ремоделирование ЛЖ – при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС $\geq 0,42$; Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – повышение ИММЛЖ при нормальных значениях ОТС; Концентрическая гипертрофия ЛЖ – повышение ИММЛЖ и ОТС $\geq 0,43$; ОТС (относительная толщина стенки ЛЖ) = $2ТЗЛЖ/КДР$ (Devereux R., Reichek N., 1977; Williams B. et al., 2018). ЭхоКГ характеристика пациентов представлена в Таблице 3;

3) **диастолическая стресс-ЭхоКГ** с пассивным подъемом ног с целью выявления косвенных признаков повышения давления в левом желудочке за счет увеличения притока венозной крови к сердцу (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Методика проведения пробы с пассивным подъемом ног (Misango D. et al., 2019)

Маркером повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ является соотношение E/e' . E/e' – соотношение скорости пика E трансмитрального кровотока (ТМК) в режиме импульсно-волнового доплера и миокардиальных скоростей на медиальной и латеральной частях фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК), получаемых в режиме тканевой доплерографии. Согласно алгоритму HFA-PEFF в качестве критериев положительной пробы (повышенного КДД ЛЖ) приняты следующие значения: увеличение $E/e'_{cp} \geq 15$ или $E/e'_{cp} \geq 15$ и скорости максимальной скорости трикуспидального регургитации (ТР) $> 3,4$ м/с.

Оценка ДЗЛА при помощи ЭхоКГ проводилась с применением тканевого доплера по уравнению Nagueh: $ДЗЛА = 1,91 + (1,24 + E/e')$, где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, полученная с помощью импульсно-волновой доплерографии; e' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента митрального клапана в тканевом режиме. Косвенным показателем повышения давления в левых отделах сердца является увеличение ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст. в покое и ≥ 25 мм рт. ст. при нагрузке.

Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) на анализаторе ABC-01 (ОООНТЦ «МЕДАСС», Россия) (Смирнов А. В., 2009) для оценки статуса гидратации и компонентного состава тела. Оценивали: активное сопротивление R (клеточная и внеклеточная жидкости) и реактивное сопротивление Xc (клеточные мембраны) по стандартной методике. Величину R и Xc приводили по росту.

Непрямая фиброэластометрия на аппарате FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) для оценки плотности печени. Плотность печени выражалась в кПа.

Таблица 3 – Эхокардиографические параметры в группе наблюдения ($n = 180$)

<i>Параметры</i>	<i>Значение</i>
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	60 (55; 60)
GLS, % ($n = 172$) (Me (IQR))	-15,6 (-17,3; -13,3)
Максимальная скорость ТР, м/с, (Me (IQR))	2,9 (2,1; 3,5)
ИОЛП, мл/м ² (Me (IQR))	20 (18; 30)
ИММЛЖ, г/м ² (Me (IQR))	124 (101,9; 143)
E/e' средний (Me (IQR))	9,4 (7,8; 11,3)
СДЛА, мм рт. ст (Me (IQR))	24 (10; 32)

Диагностика СНсФВ

Диагноз СНсФВ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2016) устанавливали при увеличении NTproBNP ≥ 125 пг/мл и при наличии структурно-функциональных изменений на ЭхоКГ: гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (иММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин) / увеличении ЛП (иОЛП > 34 мл/м²) / диастолической дисфункции ЛЖ ($E/e' \geq 13$ и $e'_{cp} < 9$ см/с). (Ponikowski P. et al., 2016).

Согласно алгоритму HFA-PEFF диагностика СНсФВ проводилась в несколько этапов: 1-й шаг – соответствует диагностике СН по действующим рекомендациям ESC 2016; 2-й шаг подразумевает проведение расширенной ЭхоКГ с оценкой

структурно-функциональных параметров сердца, в том числе глобальной систолической функции ЛЖ (GLS) и определение уровня натрийуретических пептидов. Ключевым отличием данного алгоритма является то, что авторы предлагают четкое разделение параметров на большие и малые критерии, а также уровни натрийуретических пептидов (НУП) и ИОЛП для пациентов с ФП. Одному большому критерию присуждается 2 балла, одному малому – 1 балл. При сочетании большого и малого критериев в пределах одной области (структурная, функциональная, НУП) баллы не суммируются (Таблица 4). При сумме баллов < 2 диагноз СНсФВ считается маловероятным, ≥ 5 – подтвержденным. Пациентам с промежуточной вероятностью (2–4 балла) выполняли диастолическую стресс-ЭхоКГ с пассивным подъемом ног и неинвазивную оценку ДЗЛА по модифицированному алгоритму (шаг 3) (Таблица 4).

Таблица 4 – Модифицированный алгоритм HFA-PEFF

Шаг 2. Большие и малые критерии диагностики СН		
Параметры	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные параметры	$e'_{\text{септ}} < 7 \text{ см/с}$ или $e'_{\text{лат}} < 10 \text{ см/с}$ < 75 лет; $e'_{\text{септ}} < 5 \text{ см/с}$ или $e'_{\text{лат}} < 7 \text{ см/с}$ ≥ 75 лет или $E/e'_{\text{ср}} \geq 15$ или $TR > 2,8 \text{ м/с}$ (СДЛА > 35 мм рт. ст.)	$E/e'_{\text{ср}}$: 9–14 или GLS < 16%
Структурные параметры	ИОЛП > 34 мл/м ² (СР), ИОЛП > 40 мл/м ² (ФП) или ИММЛЖ $\geq 149 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\geq 122 \text{ г/м}^2$ у женщин и $OTC > 0,42$	ИОЛП – 29–34 мл/м ² (СР), ИОЛП – 34–30 мл/м ² (ФП) или ИММЛЖ $\geq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\geq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин / $OTC > 0,42$ и $ТСЛЖд \geq 12 \text{ мм}$
NT-proBNP (СР)	> 220 пг/мл	125–220 пг/мл
NT-proBNP (ФП)	> 660 пг/мл	375–660 пг/мл
Шаг 3. Функциональные пробы		
	Алгоритм HFA-PEFF – диастолический стресс-тест – инвазивная оценка ДЗЛА	Модифицированный алгоритм – диастолический стресс-тест с пассивным подъемом ног – неинвазивная ЭхоКГ оценка ДЗЛА
<i>Примечание:</i> СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – продольная систолическая деформация, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, OTC – относительная толщина стенок, ТСЛЖд – толщина стенок ЛЖ в диастолу, TR – трикуспидальная регургитация (адапт. из (Pieske B. et al., 2020))		

Оценка долгосрочных исходов проводилась посредством телефонных контактов по истечении 3, 6 и 12 месяцев после выписки/визита (n = 180). В качестве конечных точек были выбраны: ухудшение качества жизни (изменение общего клинического балла (CSS) по опроснику KCCQ); повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам; смерть пациента от ССЗ или от всех причин.

Клинико-фармакологическая часть: методом простых конвертов пациенты с АГ и СНсФВ были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы (N = 28) была назначена стартовая терапия комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидона (АЗМ/ХТД) 40/12,5 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Пациентам второй

группы (N = 28) – комбинацией препарата из группы БРА + гидрохлортиазид (БРА+ГХТ) 12,5 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Пациенты обеих групп были сопоставимы по всем параметрам. Целевой уровень клинического АД для пациентов с АГ составил < 140/90 мм рт. ст. По истечении 4 недель пациентам, не достигшим целевого уровня АД, проводили усиление АГТ: в первой группе (n = 11) – увеличение дозы АЗМ/ХТД 40/12,5 мг на АЗМ/ХТД 40/25 мг; во второй группе (n = 14) – увеличение дозы гидрохлортиазида до 25 мг. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 56) представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 56)

Параметр	Значение	
	АЗМ/ХТД (n = 28)	БРА/ГХТ (n = 28)
Женщины, n (%)	17 (61%)	16 (57%)
Возраст, годы (M±SD)	71,7±8.1	72 ±7
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30±5,1	30,8±4,9
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	300 (199; 669)	298 (180; 590)
Ожирение, n (%)	15 (54,4%)	14 (50%)
СД 2-го типа, n (%)	10 (35,7%)	8 (28%)
САД/ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	159±18 / 87±12	158±17 / 85±13
Гемоглобин, г/л (M±SD)	130,6±17,7	128,1±15,6
СКФ -ЕРІ, мл/мин/1,73 м ³ , (Me (IQR))	55±14,5	58,7 ±17,6
Натрий, ммоль/л, (M±SD)	139 (137; 147)	140 (136; 149)
Калий, ммоль/л, (M±SD)	4,7±0,7	4,5±0,6
Мочевая кислота, мкмоль/л, (M±SD)	362±69	359±73
Глюкоза, ммоль/л, (M±SD)	5,4±1,1	5,2±1,2
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	62 (55; 64)	60 (56; 62)

Пациентам из клинико-фармакологической части исследования проводили следующие инструментальные методы обследования:

1. **Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)** (BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород)) с оценкой центрального АД и стандартных параметров периферического АД.

2. **Аппланационную тонометрию** лучевой артерии при помощи прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия) с оценкой артериальной ригидности и параметров центральной пульсовой волны. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивали путем регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях с одновременной регистрацией ЭКГ. Повышением СРПВ считали показатель выше 10 м/с. Всем пациентам проводили биохимический анализ крови с оценкой уровня креатинина, электролитов (калия, натрия, хлора), показателей липидного обмена (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ), гликемии натощак, мочевины, мочевой кислоты.

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна – Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана – Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Влияние факторов и прогностическую значимость диагноза СНсФВ по различным алгоритмам на риск ухудшения состояния или повторной госпитализации с СН оценивали при помощи модели многофакторной логистической регрессии. Значимым считали $p < 0,05$.

Ограничения исследования: технические ограничения проведения инвазивной оценки ДЗЛА; в качестве диастолического стресс-теста использовалась проба с пассивным подъемом ног во избежание получения неравнозначных результатов в связи с наличием у части пациентов состояний, обуславливающих низкую ТФН (детренированность, заболевания опорно-двигательной системы и т.д.); оценка глобальной систолической функции проведена только у пациентов с синусовым ритмом (n = 173); прогностическая значимость алгоритмов относительно смертности не была представлена из-за малого количества событий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота СНсФВ по критериям структурно-функциональных изменений ЭхоКГ и уровню NT-proBNP согласно рекомендациям ESC 2016

При использовании критериев ESC 2016 года диагноз СН был подтвержден в 83 (46,1%) случаях (Рисунок 2). У 31(17,3%) пациента диагноз СН был исключен из-за отсутствия как структурно-функциональных изменений сердца, так и повышения уровня NT-proBNP. У 61(33,8%) пациента не было выявлено повышения NT-proBNP. У 5 пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP не было структурных и функциональных изменений сердца. Таким образом, основным параметром, исключающим СНсФВ по критериям ESC 2016 являлся низкий уровень NT-proBNP.

	NTproBNP \geq 125 пг/мл	NTproBNP < 125 пг/мл
Структурно-функциональные изменения ЛЖ +	n = 83 (46,1%) СН подтверждена	61(33,8%)
Структурно-функциональные изменения ЛЖ -	5 (2,8%)	31(17,3%)

Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от критериев ESC 2016

Согласно критериям структурно-функциональных изменений по ESC 2016 у 94,4% пациентов отмечалось снижение $e'_{sp} < 9$ см/с, у 77% выявлена ГЛЖ, у 11,7% – увеличение $iOLP > 34$ мл/м², у 11,1% – увеличение $E/e' \geq 13$.

Пациенты с СНсФВ по ESC 2016 были достоверно старше, чаще имели сопутствующие заболевания, такие как СД 2-го типа, ФП, ХБП, достоверно чаще имели жалобы на слабость, отеки н/к, более высокий уровень ФК СН, более выраженные морфо-функциональные изменения сердца и достоверно больший уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами без СН.

Изучение частоты СНсФВ при использовании пошагового алгоритма диагностики HFA-PEFF

Первый этап включал предтестовую оценку с учетом симптомов, коморбидности, ЭКГ, стандартной ЭхоКГ, результатов Т6МХ. На шаге 2 частота СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF по большим и малым критериям (NT-proBNP и структурно-функциональным изменениям сердца) подтверждена у 42,2% пациентов (Рисунок 3). У 10% пациентов СН маловероятна.

Промежуточную группу составили 47,8% пациентов, которым, согласно алгоритму, проводили пробу с пассивным подъемом ног на третьем шаге модифицированного алгоритма (Рисунок 3). При проведении неинвазивной оценки ДЗЛА в покое на шаге 3 у 7/180 (3,9%) пациентов отмечалось диагностически значимое увеличение ≥ 15 мм рт. ст.

По результатам доплеровской оценки ТМК, септальной и латеральной частей ФК МК в режиме тканевого доплера и скорости ТР у 23/180 (12,8%) из 86 пациентов были получены критерии повышенного КДД ЛЖ при нагрузке на шаге 3. Таким образом, применение неинвазивной оценки ДЗЛА и диастолического стресс-теста дало возможность установить СН дополнительно у 30 (16,7%) пациентов.

Общее количество пациентов с верифицированной СНсФВ по HFA-PEFF составило 106 (58,9%), 18 (10%) пациентов не имели СНсФВ. 56 (31,1%) пациентам, оставшимся в группе промежуточной вероятности, необходимо дальнейшее обследование (проведение инвазивной оценки ДЗЛА).

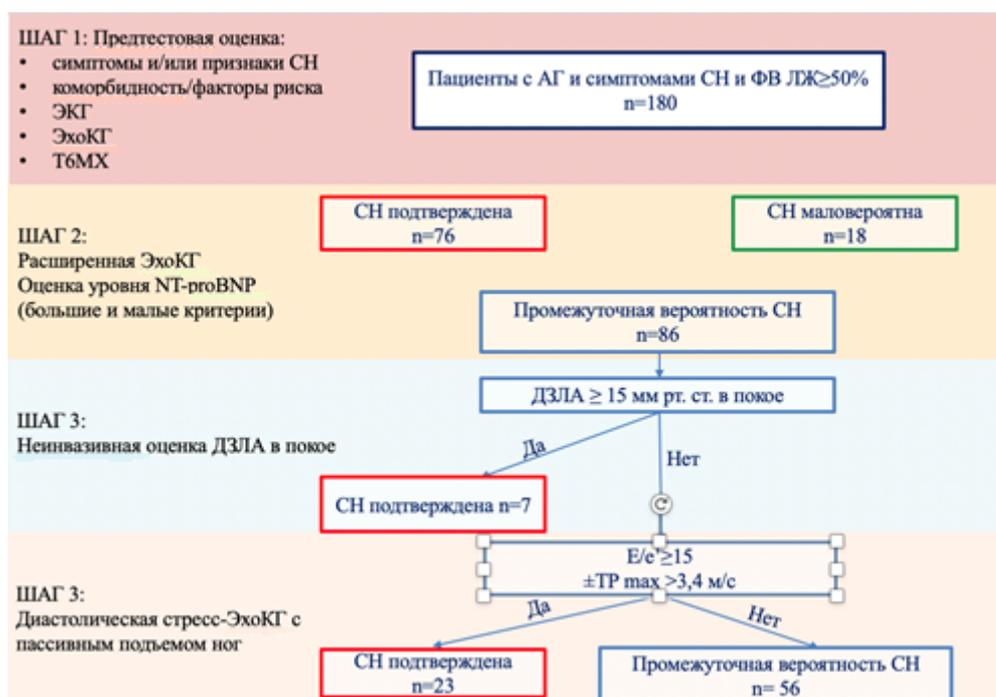


Рисунок 3 – Статус СН по модифицированному алгоритму HFA-PEFF

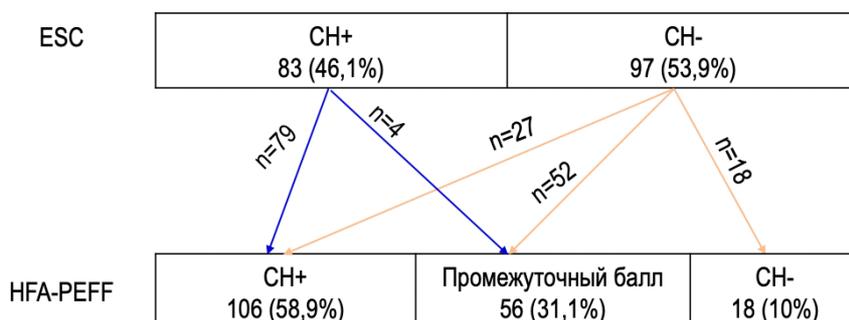
У 26,7% пациентов отсутствовали малые критерии диагностики, у 1,7% пациентов было суммарно 3 балла по малым критериям по всем доменам, при отсутствии больших критериев (Таблица 6). У 17,8% пациентов определялись только малые критерии диагностики, из них у 2 была выявлена СНсФВ после проведения диастолического стресс-теста.

Таблица 6 – Частота выявления больших и малых критериев по алгоритму HFA-PEFF

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Баллы по большим критериям:	
0 баллов	3(1,7%)
2 балла	52 (32%)
4 балла	34 (19%)
6 баллов	42 (22%)
Баллы по малым критериям:	
0 баллов	48(26,7%)
1 балл	110(61,1%)
2 балла	19(10,6%)
3 балла	3(1,7%)
Только малые критерии, n (%)	32 (17,8%)

Сопоставление установленных профилей СН по алгоритмам диагностики ESC 2016 и HFA-PEFF

Сопоставимость диагноза СН по обоим алгоритмам представлена на Рисунке 4. Продемонстрирована существенная разница по частоте неподтвержденного диагноза СНсФВ по алгоритму ESC 2016 по сравнению с HFA-PEFF.

**Рисунок 4** – Сопоставление установленных профилей СН по алгоритмам диагностики ESC 2016 и HFA-PEFF

Сравнение клинико-демографической, структурно-функциональной, лабораторной характеристики в зависимости от установленных профилей СН по алгоритму HFA-PEFF

Сравнительная характеристика клинико-демографических, структурно-функциональных и лабораторных параметров в зависимости от диагноза СН представлена в Таблице 7.

Сравнительный анализ клинико-демографических, лабораторных, ЭхоКГ параметров продемонстрировал, что пациенты с верифицированной СНсФВ по сравнению с пациентами промежуточной группы и без СН были старше, чаще женщины, достоверно чаще имели более длительный стаж АГ, ФП, СД 2-го типа, ХБП, более выраженные клинические проявления СН (умеренную и тяжелую одышку при нагрузке и отеки нижних конечностей). При ЭхоКГ отмечались более выраженные морфофункциональные изменения сердца и косвенные признаки повышения КДД ЛЖ. Пациенты с СНсФВ имели достоверно больший уровень NT-

proBNP. У пациентов без СН нет повышения NT-proBNP, в группе промежуточной вероятности СН повышение уровня NT-proBNP выше 125 пг/мл выявлено всего у 4 пациентов.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика изучаемых параметров у пациентов с разной вероятностью СНсФВ

Параметр	СНсФВ отсутствует n = 18	Промежуточная вероятность СНсФВ n = 56	Подтвержденная СНсФВ n = 106
Женщины, n (%)	6 (33,3)	25 (44,6) **^	67 (63,2) ##
Возраст, годы (M±SD)	65,1±7,8	69,8±9,1*	74,8±8,8##
Длительность АГ, г (Me (IQR))	11(3, 17)	13,5 (9,7, 18)	15 (12, 20) #
Форма ФП: – пароксизмальная – постоянная	3(16,7%) –	10 (17,9) **^ –	41 (39) # 7 (6,7)
СД 2-го типа, n (%)	3 (16,7%)	18 (32,1%) **^	49 (46,2%) ##
ХБП, n (%)	3(16,7)	34(60,7) ^^	71(66) ##
Одышка при нагрузке, n (%): – легкая – умеренная – тяжелая	16(88,9) 2(11,1) –	53(94,6) **^ 2(3,6) 1(1,8)	62(58,5) ## 32(30,2) 12(11,3)
Отеки н/к, n (%)	1(5,6)	6(10,1) **^^	58 (54,7) ##
Слабость, n (%)	8 (44,4)	22 (39,3) **^	64 (60,4) ##
Т6МХ, м (M±SD)	415,3±73,2	366,9±94,9**^	299,4±97,4##
ФК СН по NYHA, n (%) – I ФК – II ФК – III ФК	10(55,6) – –	14(25) **^ 29(51,8) 13(23,2)	11(10,4) ## 49(46,2) 46(43,4)
СДЛА, мм рт. ст. (M±SD)	22,6±5,8	27,2±8,6**^	36,5±9,1##
ИОЛП мл/м2(Me (IQR))	18 (17, 20)	18,9 (16,9; 23,4) *	24 (18,9; 30) ##
КГЛЖ, n (%)	2	35 **^	95 ##
ЭГЛЖ, n (%)	–	5	3
Конц. ремод, n (%)	14	15	6
E/e' средний (Me (IQR))	6 (5,6; 7,3)	7,9 (6,9; 9,1)	11 (9,6; 12,6)
GLS, % (Me (IQR))	-20 (-20; -16)	-15,85 (-17,6; -14,1) ^	-15 (-17; -13) #
Гемоглобин, г/л, (M±SD)	138,3±20	134,7±15,7^^	127±17,6##
СКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	70,3±12,8	56,6±18,5^^	55,8±14,7##
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	35 (28; 51,25)	53 (37,5; 88) **^	239 (133; 460) ##
NTproBNP> 125 пг/мл, n (%)	–	4 (7,1) **	84 (80)
Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,001 – достоверность различий промежуточной группы по сравнению с группой с СН; ^ – p < 0,05, ^^ – p < 0,001 – достоверность различий промежуточной группы по сравнению с группой без СН; # – p < 0,05, ## – p < 0,001 – достоверность различий группы с СН по сравнению с группой без СН			

Изучение статуса гидратации по данным БИВА, плотности печени по данным НФЭМ в зависимости от установленных профилей СН по алгоритму НГА-РЕФФ, и ассоциаций между статусом гидратации, плотностью печени и давлением в легочной артерии

Статус гидратации по данным БИВА в зависимости от установленного профиля СН представлен на Рисунке 5.

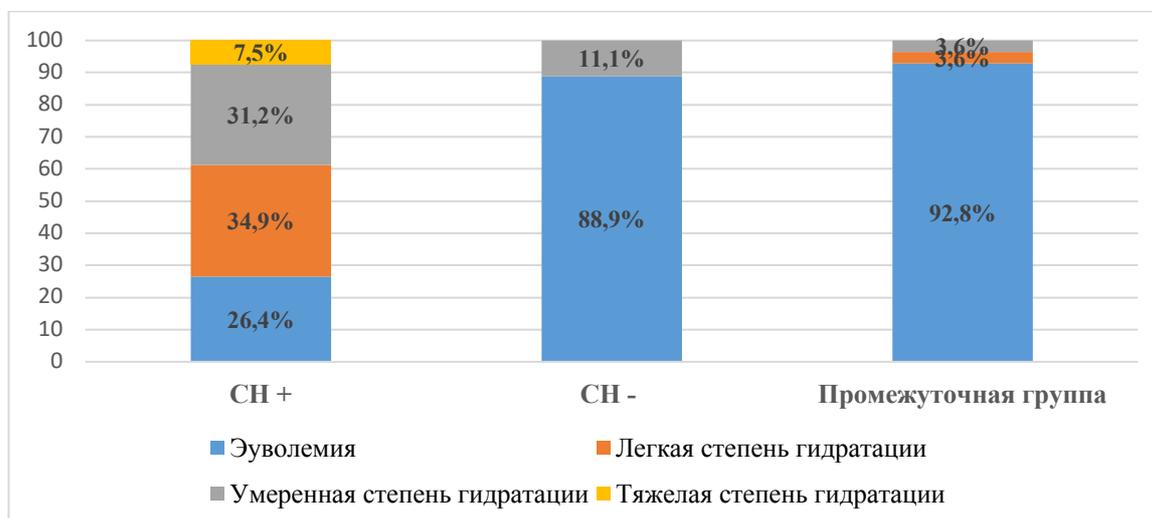


Рисунок 5 – Статус гидратации по БИВА в зависимости от диагноза СН ($p < 0,06$)

Пациенты с СНсФВ достоверно чаще имели более выраженные признаки субклинического застоя по данным БИВА и повышения плотности печени по данным НФЭМ.

Изучение клинических ассоциаций выявило взаимосвязь между высокими значениями плотности печени с более выраженным застоем по данным БИВА. Выявлена ассоциация между плотностью печени, трикуспидальной регургитацией и повышением СДЛА (Таблица 8).

Таблица 8 – Ассоциации между плотностью печени и статусом гидратации, давлением в легочной артерии и максимальной скоростью ТР

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	95%-й ДИ	p
БИВА R/h	-0,3167518	-0,4438745; -0,1771310	< 0,0001
БИВА Xc/h	-0,32678	-0,4528124; -0,1879447	< 0,0001
СДЛА	0,2542336	0,1117276; 0,3864939	0,0005
Макс. скорость ТР	0,2581699	0,1158858; 0,3900716	0,0004

Примечание. R/h – активное сопротивление/рост, Xc/h – реактивное сопротивление/рост, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТР – трикуспидальная регургитация

Плотность печени в зависимости от диагноза СН представлена на Рисунке 6.

Прогностическое значение диагностического пошагового алгоритма в отношении отдаленных исходов в течение года

За период наблюдения у 61 пациента отмечалось ухудшение качества жизни согласно результатам проведения опроса KCCQ, у 44 – повторная госпитализация по

СС причинам, из них 16 по причине ДСН, у 11 – смерть, из них у 2 сердечно-сосудистая смерть.

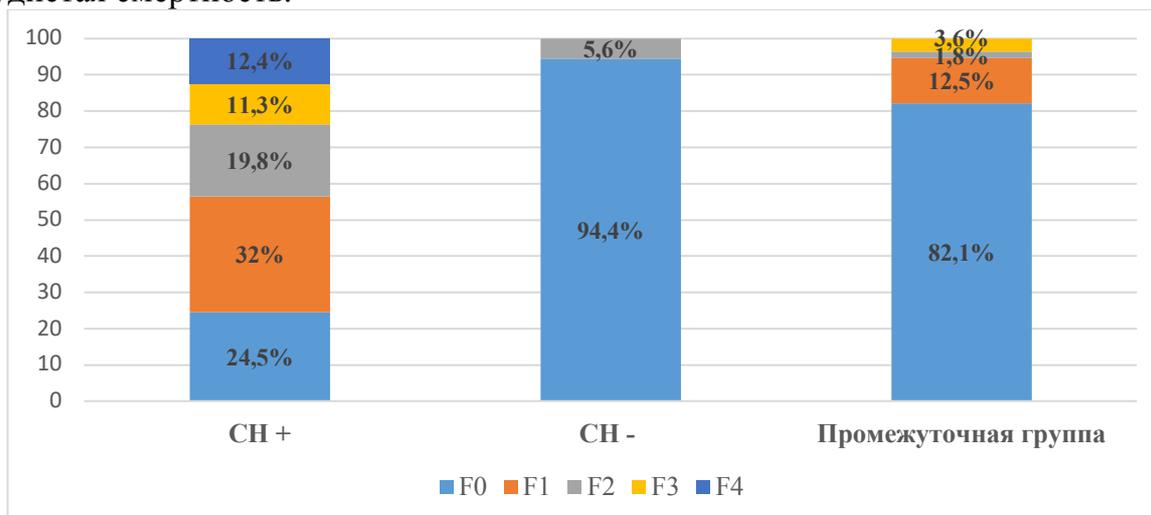


Рисунок 6 – Плотность печени по данным НФЭМ в зависимости от диагноза СН ($p < 0,05$)

Для оценки прогностической значимости алгоритма HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса (Таблица 9).

Таблица 9 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для клинико-демографических параметров в отношении ухудшения качества жизни в течение года у пациентов с СН по HFA-PEFF

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
СН по HFA-PEFF	2,69	1,04–7,18	0,043*
Пол (ж)	1,33	0,73–2,43	0,352
Возраст, годы	1,02	0,99–1,06	0,161
ИМТ, кг/м ²	1,04	0,98–1,11	0,177
Длительность АГ, годы	1,00	0,96–1,04	0,886
СД 2-го типа	2,45	0,90–6,90	0,071
Повышение плотности печени, кПА	1,43	0,99–1,07	0,014*
GLS, %	1,01	0,99–1,03	0,401
Гемоглобин, г/л	1,00	0,98–1,03	0,859

Установлено, что среди клинико-демографических параметров с ухудшением качества жизни ассоциировалось увеличение плотности печени по данным НФЭМ. Диагноз СН HFA-PEFF ассоциирован с высоким риском ухудшения качества жизни у пациентов с АГ, симптомами СН в течение года (Рисунок 7а). Кривые Каплана – Мейера кумулятивной вероятности выживания без ухудшения качества жизни в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF представлены на Рисунке 7б.

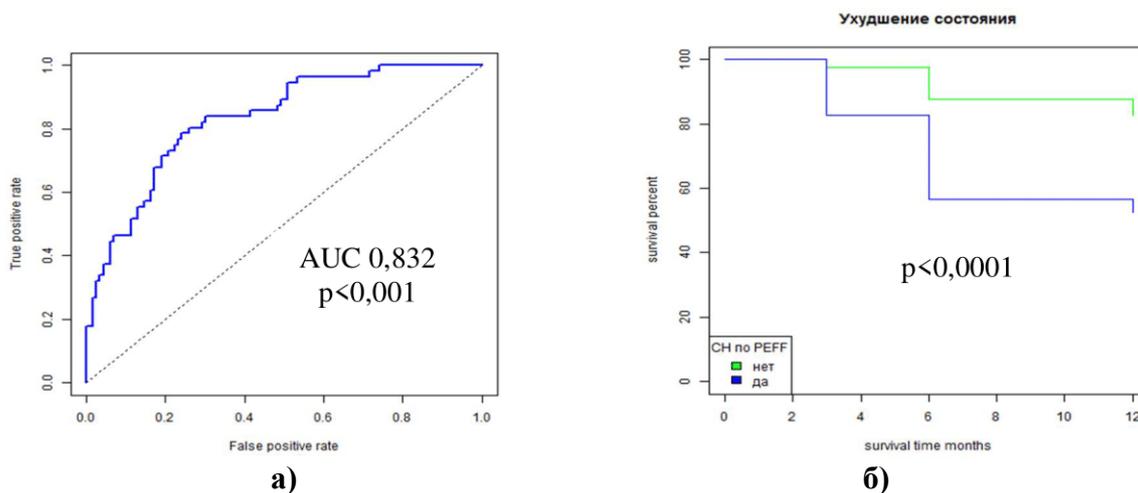


Рисунок 7 – а) ROC-кривая для HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни у исследуемых пациентов в течение года; **б)** кривые Каплана – Мейера кумулятивной вероятности выживания без ухудшения качества жизни в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF

Прогностическое значение диагностических алгоритмов в отношении повторной госпитализации в течение года

Для оценки прогностической значимости алгоритмов в отношении повторных госпитализаций выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса (таб. 10).

Установлено, что среди клинико-демографических параметров с риском повторной госпитализации ассоциировалось увеличение плотности печени по данным НФЭМ и наличие сахарного диабета (Таблица 10). Диагноз HFA-PEFF ассоциирован с более высоким риском повторных госпитализаций у пациентов с АГ и симптомами СН в течение года (Рисунок 8а). Кривые Каплана – Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторных госпитализаций в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF представлены на Рисунке 8б.

Таблица 10 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для клинико-демографических параметров в отношении повторных госпитализаций в течение года у пациентов с СН по HFA-PEFF

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
СН по HFA-PEFF	3,29	1,12–9,66	0,031*
Пол (ж)	0,99	0,42–2,32	0,973
Возраст, годы	1,00	0,95–1,05	0,929
ИМТ, кг/м ²	0,96	0,88–1,04	0,231
Длительность АГ, годы	1,04	0,97–1,12	0,285
СД 2-го типа	2,01	0,81–5,02	0,039*
Повышение плотности печени, кПа	1,07	1,03–1,11	0,001**
GLS, %	0,89	0,72–1,08	0,253
Гемоглобин, г/л	1,01	0,98–1,05	0,39659

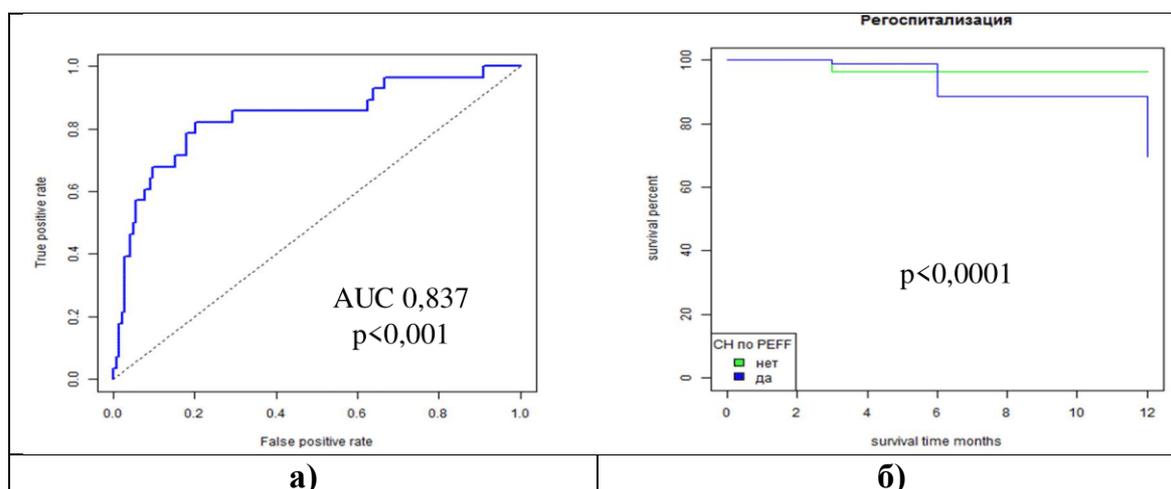


Рисунок 8 – а) ROC-кривая для HFA-PEFF в отношении повторных госпитализаций у исследуемых пациентов в течение года; б) кривые Каплана – Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторной госпитализации в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF

Изучение влияния фиксированной комбинации АЗЛ/ХТД на уровни центрального, периферического АД, NT-proBNP, улучшение переносимости физических нагрузок, статуса гидратации

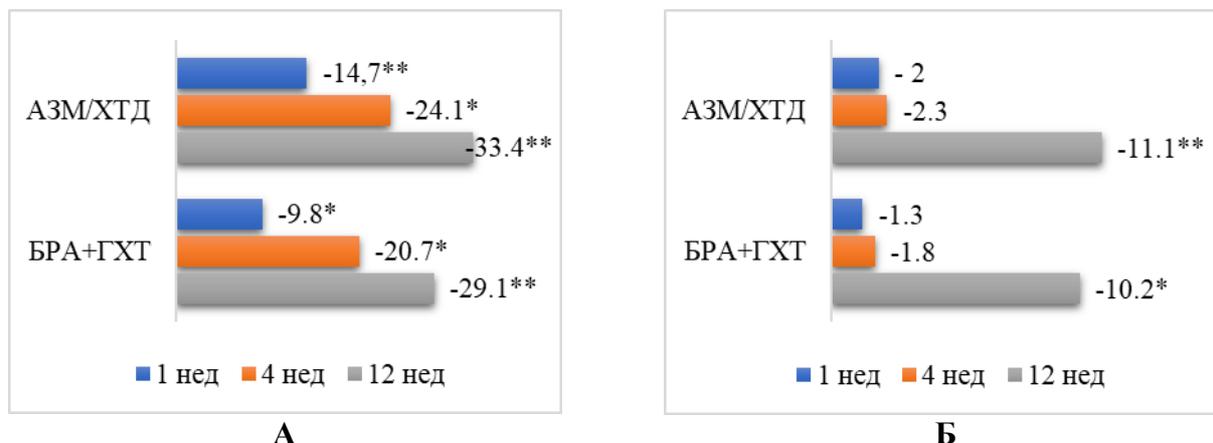
Через 1 неделю 32% пациентов из первой группы достигли целевых значений АД, из второй группы – 30% ($\chi^2 = 5,7$, $p < 0,05$). Через 4 недели доля пациентов, достигших целевых значений клинического АД составила 61% и 50% для первой и второй групп, соответственно ($\chi^2 = 9,4$, $p < 0,05$). Через 4 недели пациентам, не достигшим целевых значений АД, была проведена интенсификация АГТ. С 4-й недели 92% пациентов из первой группы достигли целевых значений АД, из второй – 78% ($\chi^2 = 14,5$, $p < 0,05$).

Через 1 неделю на фоне АГТ отмечается достоверное снижение уровня клинического САД в обеих группах. В первой группе с $159 \pm 18,1$ до $144 \pm 14,3$ ($p < 0,001$), во второй группе – с 158 ± 17 до $149 \pm 11,8$ ($p < 0,05$). Через 4 недели АГТ отмечается значимое дальнейшее снижение клинического САД в обеих группах: в первой группе до $135 \pm 11,6$ ($p < 0,05$), во второй группе до 138 ± 13 ($p < 0,05$). Через 12 недель клиническое САД снизилось у пациентов из первой группы до $125 \pm 11,7$, из второй – до $130 \pm 13,1$. На фоне АГТ в обеих группах до 4 недель не было выявлено достоверного снижения ДАД от исходных значений ($87 \pm 11,7$ для первой группы, $85 \pm 12,6$ – для второй). Через 12 недель отмечается значимое снижение клинического ДАД у пациентов из обеих групп: из первой группы до $76 \pm 7,4$, из второй – до 75 ± 8 .

Динамика снижения клинического АД представлена на Рисунке 9.

На 12-й неделе у пациентов с первой группы среднесуточное САД достоверно снизилось на 23,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднесуточное ДАД на 16,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее дневное САД на 21,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ночное САД на 17,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднесуточное ДАД на 10,5 мм рт. ст., среднее дневное ДАД на 9,9 мм рт. ст. ($p < 0,05$), среднее ночное ДАД на 10,9 мм рт. ст. ($p < 0,05$). У пациентов со второй группы среднесуточное САД достоверно снизилось на 18,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее дневное САД на 17,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ночное САД на 14,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднесуточное ДАД на 8,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее дневное ДАД на 9 ($p < 0,05$), среднее ночное ДАД на 7,1 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Динамика показателей СМАД представлена в Таблице 11.

Через 12 недель 82% пациентов, получавших терапию комбинацией АЗМ/ХТД, достигли значений среднесуточного АД < 130 / < 80 мм рт. ст. по сравнению с 67% пациентов, получавших БРА + ГХТ ($\chi^2 = 15,7$; $p < 0,05$).



Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – достоверность по сравнению с исходными значениями

Рисунок 9 – Динамика клинического систолического (А) и диастолического (Б) АД

Изучение влияния фиксированной комбинации АЗЛ/ХТД на динамику показателей СМАД в сравнении с комбинацией БРА + ГХТ

Таблица 11 – Динамика показателей СМАД на фоне фиксированной комбинации АЗЛ/ХТД в сравнении с комбинацией БРА + ГХТ

Параметры	АЗМ/ХТД		БРА+ГХТ	
	Исходно	12 нед	Исходно	12 нед
24 САД, мм рт. ст.	152±20	128±17**	151±22	133±16**
САДд, мм рт. ст.	156±19	134±13**	155±20	137±16**
САДн, мм рт. ст.	140±19	122±11**	140±20	125±13**
24 ДАД, мм рт. ст.	84±8	73±6**	85±10	76±9**
ДАДд, мм рт. ст.	85±9	75±10*	88±10	79±11*
ДАДн, мм рт. ст.	80±7	69±8*	78±10	71±7*

Примечание. 24 АД – 24-часовое АД, АДд – среднедневное АД, АДн – средненочное АД
* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – достоверность снижения периферического АД по сравнению с исходными значениями

Динамика параметров центрального АД и артериальной ригидности у пациентов с АГ и СНсФВ на фоне АГТ представлена в Таблице 12.

У пациентов с обеих групп через 12 недель по данным суточного мониторинга центрального АД выявлено достоверное снижение систолического центрального АД, диастолического центрального АД, пульсового центрального АД, повышение SEVR, снижение СРПВ.

Таблица 12 – Изучение динамики параметров центрального АД и артериальной ригидности у пациентов с АГ и СНсФВ

Параметры	АЗМ/ХТД		БРА + ГХТ	
	Исходно	12 нед	Исходно	12 нед
цСАД, мм рт. ст.	145±17	125±15**	146±17	131±14**
цДАД, мм рт. ст.	85±7	70±10**	83±8	76±11**
цПД, мм рт. ст.	56±13	50±5*	54±12	51±7*
СРПВ, м/с	11,7±1,7	9±1,1**	11,9 ±1,8	9,4±1,8**
SEVR, %	136±27	176±32**	135±26	161±19**

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – достоверность снижения периферического АД по сравнению с исходными значениями

Динамика статуса гидратации пациентов из первой группы представлена на Рисунке 10. Было получено, что уже через 4 нед после начатой терапии половина пациентов из первой группы достигла эволемии по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). На фоне терапии АЗМ/ХТД отмечается более достоверно значимое улучшение статуса гидратации по данным БИВА.

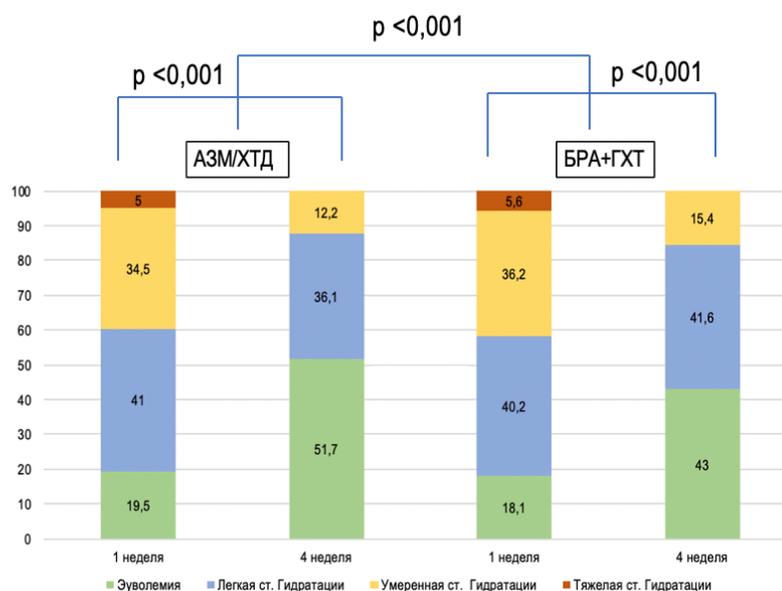


Рисунок 10 – Динамика статуса гидратации у пациентов обеих групп (n = 56) (%)

Изменения уровня NT-proBNP и Т6МХ на фоне фиксированной комбинации АЗЛ/ХТД в сравнении с комбинацией БРА + ГХТ через 3 месяца представлены в Таблице 14.

Таким образом, на фоне терапии фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидона отмечается положительный и более выраженный при сравнении с терапией БРА + гидрохлортиазид клинический эффект в виде снижения центрального и периферического АД, улучшения параметров артериальной жесткости, статуса гидратации, снижения уровня NT-proBNP и увеличения дистанции прохождения Т6МХ.

Таблица 14 – Динамика NT-proBNP и Т6МХ на фоне терапии (n = 56)

Параметр	АЗЛ/ХТД		БРА + ГХТ	
	Исходно	12-я неделя	Исходно	12-я неделя
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	300 (199, 669)	156 (157, 448) **^	298 (180, 590)	194 (140, 360) **
Т6МХ, м (Ме (IQR))	317 (210; 398)	380 (247; 455) **^	320 (212; 400)	361 (240; 430) *

Примечание. * – p < 0,05, ** – p < 0,001 – достоверность снижения периферического АД по сравнению с исходными значениями, ^ – p < 0,001 – достоверность различий между АЗЛ/ХТД по сравнению с БРА+ГХТ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ частота СНсФВ по критериям ESC 2016 составляет 46,1%. Структурно-функциональные изменения сердца встречаются в 79,9% случаев, повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл – в 48,9%.

2. Диагноз СНсФВ по модифицированному пошаговому алгоритму HFA-PEFF подтвержден в 58,9%, отвергнут – в 10% случаев. Частота пациентов с промежуточной вероятностью СН составляет 31,1%. Проведение неинвазивной оценки ДЗЛА и диастолического стресс-теста позволяет дополнительно выявить СН у 16,7% у пациентов с промежуточной вероятностью СН. При сопоставлении алгоритмов диагностики СНсФВ ESC 2016 и HFA-PEFF выявлена существенная разница в частоте неподтвержденного диагноза СН (53,9% vs 10%). Применение пошагового алгоритма HFA-PEFF позволяет выявить СНсФВ дополнительно у 12,8% пациентов.

3. Пациенты с СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью и без СН достоверно старше, чаще женщины, с более длительным стажем АГ, с большей частотой ФП, СД 2 типа, ХБП, более выраженными клиническими проявлениями СН и структурно-функциональными изменениями сердца и достоверно большим уровнем NT-proBNP.

4. У пациентов с АГ и СНсФВ по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью и без СН достоверно чаще установлены частота гипергидратации по данным БИВА (73,6%, 7,2%, 11,1%, соответственно) и повышенные значения плотности печени (75,5%, 17,7%, 5,6%, соответственно). Увеличение плотности печени ассоциировано с более выраженным застоем по данным БИВА, трикуспидальной недостаточностью и легочной гипертензией.

5. Неблагоприятные отдаленные исходы наблюдались у 44,5% пациентов с АГ с симптомами СН и ФВ ЛЖ $> 50\%$. Диагноз СНсФВ согласно алгоритму HFA-PEFF независимо ассоциирован с ухудшением качества жизни по опроснику KCCQ (OR 2,69, 95%-й ДИ 1,04–7,18, p = 0,04) и риском повторных госпитализации с СН (OR 3,29, 95%-й ДИ 1,12–9,66, p = 0,03) в течение года.

6. У пациентов с АГ и СНсФВ терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон при сравнении с терапией БРА + гидрохлортиазид приводит к более выраженному снижению периферического и центрального АД, уровня NT-proBNP, увеличению дистанции при прохождении Т6МХ и достижению статуса эуволемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая существенную разницу в частоте неподтвержденного диагноза СН при сопоставлении алгоритмов диагностики СНсФВ ESC 2016 и HFA-PEFF у симптомных пациентов с АГ высокого риска и ФВ ЛЖ >50%, проведение пошагового алгоритма рекомендуется у пациентов с отвергнутым диагнозом СН по рекомендации ESC 2016.

2. Учитывая простоту выполнения диастолического стресс-теста с пассивным подъемом ног, неинвазивной оценки ДЗЛА и их эффективность в дополнительном выявлении СН (на 16,7%), целесообразно их применение в клинической практике у симптомных пациентов с АГ высокого риска и ФВ ЛЖ > 50%.

3. У пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и сохраненной ФВ ЛЖ статуса гидратации при помощи БИВА и оценка плотности печени методом непрямой фиброэластометрии могут использоваться в качестве неинвазивных дополнительных методов оценки системного застоя.

4. Пациентам с АГ и СНсФВ можно рекомендовать фиксированную комбинацию азилсартана медоксомил/хлорталидона для эффективного снижения периферического, центрального АД, улучшения параметров артериальной жесткости, уровня NT-proBNP, ФК СН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гудиева, Х. М. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Х. М. Гудиева, А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 47–50.

2. Гудиева, Х. М. Вариабельность частоты СНсФВ у симптомных пациентов с АГ высокого риска в зависимости от диагностических критериев / Х. М. Гудиева, А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава // Вестник последипломного образования. – 2020. – № 2. – С. 26–31.

3. Gudieva, K. Incidence and probability of heart failure with preserved ejection fraction among high-risk hypertensive patients / K. Gudieva, M. Islamova, A. Soloveva, R. Ammar, L. Babaeva, A. Safarova, Y. Karaulova, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, suppl. S1. – P. 389–390.

4. Lukina, O. Decongestion by bioimpedance analysis in patients hospitalized with decompensated heart failure depending on ejection fraction / O. Lukina, A. Soloveva, M. Bayarsaikhan, K. Gudieva, N. Soseliya, A. Metelkin, E. Troitskaya, S. Villevalde, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, suppl. S1. – P. 109–110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АПП	антигипертензивные препараты
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ДИ	доверительный интервал
ДСН	декомпенсация сердечной недостаточности
Е/Е'	Е/е' – соотношение скорости пика Е трансмитрального кровотока (ТМК) в режиме импульсно-волнового доплера и миокардиальных скоростей на медиальной и латеральной частях фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК)
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИОЛП	индексированный объем левого предсердия
КГЛЖ	концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДД ЛЖ	конечное диастолическое давление в левом желудочке
НПВ	нижняя полая вена
НУП	натрийуретические пептиды
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ОШ	отношение шансов
САД	систолическое артериальное давление
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СР	синусовый ритм
ТМК	трансмитральный кровоток
ТР	трикуспидальная регургитация
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП	фибрилляция предсердий
ЭГЛЖ	эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
КССQ	Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy
NT-proBNP	NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

Гудиева Хяди Магометовна (Российская Федерация)

Клинико-прогностическое значение пошагового алгоритма диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у симптомных пациентов с артериальной гипертонией. Эффекты комбинированной антигипертензивной терапии

У 180 пациентов с АГ, с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ изучена частота СНсФВ по пошаговому модифицированному алгоритму диагностики HFA-PEFF и эффекты антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и верифицированной СНсФВ. Установлены следующие профили СН по алгоритму HFA-PEFF: с СНсФВ, с промежуточной вероятностью СН, без СН (58,9%, 31,1%, 10%, соответственно). Продемонстрирована диагностическая значимость неинвазивной оценки ДЗЛА и диастолического стресс-теста с пассивным подъемом ног для дополнительной диагностики СНсФВ. Показано, что пациенты с СНсФВ были достоверно старше, чаще женщины, имели более длительный стаж АГ, чаще страдали ФП, СД 2 типа, ХБП, имели более выраженные клинические проявления СН и более высокий ФК СН, структурно-функциональные изменения сердца, больший уровень NT-proBNP, имели более выраженные признаки застоя по данным БИВА и повышенную плотность печени по данным НФЭМ по сравнению с пациентами промежуточной группы и без СН, что позволяет стратифицировать пациентов с высокой вероятностью диагноза СНсФВ. Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза СН по HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни по опроснику KCCQ и повторной госпитализации с СН в течение года.

У пациентов с АГ и верифицированной СН по алгоритму HFA-PEFF терапия азилсартаном медоксомил/ хлорталидоном приводит к более выраженному снижению центрального и периферического АД, улучшению параметров центральной пульсовой волны, снижению уровня NT-proBNP, более частым достижением эуволемии по данным БИВА.

Gudieva Khyadi Magometovna (Russian Federation)

Clinical and prognostic value of algorithm for diagnosing heart failure with a preserved ejection fraction in symptomatic patients with arterial hypertension. Effects of combined antihypertensive therapy

We aimed to study the frequency of HFpEF in patients with hypertension, symptoms of HF and LVEF $\geq 50\%$ using new modified HFA-PEFF diagnostic algorithm and the effects of antihypertensive therapy in patients with hypertension and verified HFpEF. There were established following HFpEF profiles: with HFpEF, intermediate probability of HF, without CH (58,9%, 31,1%, 10%, respectively). Non-invasive assessment of the PCWP and a diastolic stress test with passive leg raising were valuable for additional diagnosis of HFpEF. Patients with HFpEF significantly differed from patients of the intermediate group and without HF : they were older, more women, long-term hypertension, had often atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, higher functional class of HF by NYHA, structural and functional changes in the heart, a higher level of NT-proBNP, decongestion according to BIVA and increased liver density. There was shown the unfavorable prognostic value of the diagnosis of HF according to HFA-PEFF was established in relation to the physical deterioration (KCCQ) and re-hospitalization with HF during the year.

Therapy with azilsartan medoxomil/chlorthalidone is associated with significant decrease of central and peripheral blood pressure, pulse wave velocity (PWV), improvement in the parameters of the central pulse wave, decreased level of NT-proBNP and decomgestion.