

Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы)

Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А., Федорченко Ю. Л.

ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России. Хабаровск, Россия

Сосуды микроциркуляторного русла составляют порядка 99% всех сосудов тела человека, поэтому сердечно-сосудистые заболевания на разных стадиях своего развития в той или иной степени оказывают влияние на микроциркуляцию (МЦ). В обзоре литературы представлены исследования разных лет по изучению МЦ при сердечной недостаточности (СН) наиболее популярными методами: лазерной доплеровской флоуметрией, полярографией, капилляроскопией ногтевого ложа, биомикроскопией сосудов бульбарной конъюнктивы, лабораторными тестами *in vitro*. С учетом изменившейся современной концепции СН и принятой в последние годы классификации, оценивающей фракцию выброса левого желудочка, перечень приведенных работ показывает пробелы в имеющихся знаниях об изменениях на уровне МЦ при хронической СН с сохраненной фракцией выброса и перспективы дальнейших исследований на уровне МЦ при этом фенотипе СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса, сохраненная фракция выброса левого желудочка, микроциркуляция, микроциркуляторное русло, гемореология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/07-2024

Рецензия получена 17/08-2024

Принята к публикации 29/09-2024



Для цитирования: Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А., Федорченко Ю. Л. Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4122. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4122. EDN EIMYHT



Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review)

Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A., Fedorchenko Yu. L.
Far Eastern State Medical University. Khabarovsk, Russia

Microcirculatory vessels make up about 99% of all vessels in the human body, so cardiovascular diseases at different stages affect microcirculation to varying degrees. The literature review presents studies of different years on microcirculation in heart failure (HF) using the following most popular methods: laser Doppler flowmetry, polarography, nailfold capillaroscopy, bulbar conjunctiva biomicroscopy, and *in vitro* laboratory tests. Taking into account the changed modern concept of HF and the classification adopted in recent years that assesses the left ventricular ejection fraction, the list of cited works shows gaps in data on microcirculation changes in chronic HF with preserved ejection fraction and prospects for further related research.

Keywords: heart failure, ejection fraction, preserved left ventricular ejection fraction, microcirculation, microcirculatory system, hemoreology.

Davidovich I. M. ORCID: 0000-0001-7271-4094, Korneeva N. V.* ORCID: 0000-0001-9878-180X, Kovaleva G. A. ORCID: 0000-0001-6222-0488, Fedorchenko Yu. L. ORCID: 0000-0001-7832-0133.

*Corresponding author:
Gladkova1982@mail.ru

Received: 24/07-2024

Revision Received: 17/08-2024

Accepted: 29/09-2024

For citation: Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A., Fedorchenko Yu. L. Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4122. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4122. EDN EIMYHT

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, БМК — биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы, ГТМЦ — гемодинамический тип микроциркуляции, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСНЛ — капилляроскопия ногтевого ложа, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — СН с умеренно сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, NO — nitric oxide (оксид азота), OPS — orthogonal polarization spectral imaging (поляризационно-спектральная биомикроскопия), SDF — sidestream dark field imaging (темнопольная биомикроскопия).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: Gladkova1982@mail.ru

[Давидович И. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7271-4094, Корнеева Н. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Ковалева Г. А. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6222-0488, Федорченко Ю. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7832-0133].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Имеющиеся сведения о микроциркуляции (МЦ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), получены в основном при изучении больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.
- В связи с относительно недавним выделением фенотипа СН с сохраненной ФВ, практически нет данных о состоянии системной МЦ у таких пациентов.

Что добавляют результаты исследования?

- Показаны пробелы в имеющихся сведениях о состоянии МЦ при СН с сохраненной ФВ.
- Обозначены возможности визуализирующих методик в изучении МЦ при СН с сохраненной ФВ, в т.ч. для оценки влияния современных лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения этих больных.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The available information on microcirculation in patients with heart failure (HF) was obtained mainly in the study of patients with a reduced left ventricular ejection fraction (EF).
- Due to the relatively recent identification of HF phenotype with preserved EF, there is practically no data on systemic microcirculation in such patients.

What might this study add?

- The gaps in the available information on microcirculation in HF with preserved EF are shown.
- The potential of imaging techniques in the study of microcirculation in HF with preserved EF are outlined, including for assessing the effect of modern drugs recommended for the treatment of these patients.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) — это финал многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Количество пациентов с хронической СН (ХСН) по всему миру в 2010г насчитывало >37,7 млн [1] и их число за последнее десятилетие продолжает расти, составляя в настоящее время >64 млн человек [2, 3].

Современная концепция СН, представленная в отчете Комитета по разработке универсального определения СН американского общества СН, ассоциации СН Европейского общества кардиологов, Японского общества СН, понимает СН как клинический синдром с симптомами и/или признаками, вызванный структурной и/или функциональной аномалией сердца и подтверждаемый повышенными уровнями натрийуретического пептида и/или объективными признаками легочного или системного застоя [4]. В настоящее время в основу классификации СН и соответственно подходов к ее лечению положено выделение фенотипов СН на основании оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): СН с сохраненной ФВ (СНсФВ $\geq 50\%$), СН со сниженной ФВ (СНнФВ $\leq 40\%$) и СН с промежуточной ФВ ($>41-49\%$), которую в последних Европейских и Американских рекомендациях обозначают как СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ). Кроме того, АНА (American Heart Association)/ACC (American College of Cardiology)/HFSА (Heart Failure Society of America) предлагают выделять дополнительный фенотип СН, когда на фоне лечения ФВ увеличилась с $<40\%$ до $>40\%$, как СН с улучшенной ФВ [3, 4].

ССЗ на разных стадиях своего развития в той или иной степени оказывают влияние на функционирование системы микроциркуляции (МЦ), поскольку

данный сегмент сердечно-сосудистой системы включает до 99% всех сосудов тела человека¹. Исследования состояния МЦ с применением различных подходов были проведены и у пациентов с СН.

Цель обзора — осветить имеющиеся исследования МЦ при ХСН с учетом изменившихся подходов к диагностике ХСН.

Методологические подходы

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary с использованием ключевых слов: сердечная недостаточность (heart failure), фракция выброса (ejection fraction), сохраненная фракция выброса левого желудочка (preserved left ventricular ejection fraction), микроциркуляция (microcirculation), микроциркуляторное русло (microcirculatory bed), гемореология (hemorheology). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализирован 41 источник. Глубина поиска составила 13 лет: с 2011 по 2024гг. В обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2011г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

Результаты**Методические подходы к оценке состояния МЦ**

Существуют различные инструментальные методы изучения МЦ, которые условно можно раз-

¹ Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Вища школа, 1977. 232 с.

делить на не прямые и прямые. К непрямым методам относят лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и полярографию, которые позволяют оценивать, в первую очередь, функциональные возможности МЦ русла (МЦР). Прямые методы дают возможность непосредственно наблюдать различные составляющие МЦР. К ним относят капилляроскопию ногтевого ложа (КСНЛ), биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы (БМБК), и, являющиеся практически идентичными методами, поляризационно-спектральную — OPS (orthogonal polarization spectral imaging) и темнопольную биомикроскопию — SDF (sidestream dark field imaging). Кроме того, существуют методы, позволяющие оценивать текучесть крови, параметры форменных элементов (эритроцитов, тромбоцитов), насыщение их кислородом, показатели транскапиллярного обмена, определять маркеры низкоинтенсивного хронического воспаления, параметры, которые также отражают состояние МЦ [5-7].

Изучение МЦ при СН непрямыми методами

Наибольшее распространение в настоящее время для исследования МЦ получил метод ЛДФ, который позволяет оценить общий уровень периферической перфузии, выявить особенности регуляции микрокровоотока. При ЛДФ анализируют параметр МЦ, показывающий общую (капиллярную и внекапиллярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов за время исследования. Он определяется скоростью движения эритроцитов, тканевым гематокритом, а также количеством функционирующих капилляров [8]. Оценивают показатели амплитудно-частотного спектра, в т.ч. при проведении различных функциональных проб, дающих представление об участии в вазомоциях (ритмических колебаниях кровотока) различных механизмов: нервных, мышечных, метаболических (адренергических), обусловленных дыхательными экскурсиями, величиной эндотелиоцитов и др. При использовании метода ЛДФ в оценке МЦ-нарушений принято выделять несколько гемодинамических типов МЦ (ГТМЦ). Физиологический ГТМЦ — нормоциркуляторный, который встречается в основном у практически здоровых лиц. Патологические типы ГТМЦ: гиперемический, спастический, стазический и застойный, которые отражают различные механизмы нарушения МЦ. Существуют смешанные ГТМЦ, при которых одновременно присутствуют ≥ 2 ГТМЦ².

Оценка состояния МЦ методом ЛДФ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без СН и с СН I-III функциональных классов (ФК) пока-

зала, что в отсутствие СН у пациентов с ИБС преобладал нормоциркуляторный тип МЦ (76%). При соединении СН ухудшало параметры МЦ по мере роста ФК: при I ФК — спастико-гиперемический (82%), при II ФК — спастико-стазический (94%) и при III ФК — застойно-стазический (75%) типы, что свидетельствовало о снижении капиллярного резерва кровотока при прогрессировании СН и неэффективности МЦ. Поскольку в то время еще не было разделения фенотипов пациентов с СН по ФВ, следует отметить, что среди больных с ИБС без СН и с СН I и II ФК, ФВ ЛЖ была $>50\%$. Наличие у 24% пациентов с ИБС без СН спастико-гиперемического типа МЦ авторы объяснили начальными проявлениями СН³. Аналогичную картину типов МЦ у пациентов СН I-III ФК и ФВ $<45\%$ установили Зодионченко В. С. и др. Ими также были выявлены нарушения ритмической структуры флуктуаций тканевого кровотока на основе оценки различных индексов [9]. Использование метода ЛДФ с различными фармакологическими стимуляторами позволило выявить нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ХСН II ФК, что, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, которое проявлялось неэффективной микрогемодинамикой со сбросом крови по анастомозам, минуя систему МЦ [10]. Оценка состояния МЦ у больных СНсФВ без и с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа с помощью лазерного анализатора МЦ крови ЛАКК-ОП показала преобладание среди пациентов с СН без СД 2 типа гиперемического и нормоциркуляторного типов МЦ, наличие которых авторы объяснили за счет активации миогенного и, в меньшей степени, эндотелиального компонентов сосудистого тонуса в компенсации происходящих нарушений [11]. Тихомирова И. А. и др. (2017) методом ЛДФ в сочетании с оптической тканевой оксиметрией подтвердили угнетение механизмов регуляции микрососудистого кровотока и снижение тканевой перфузии при СН [12], однако в указанной работе не было информации по делению пациентов в зависимости от ФВ. В последние годы появилась новая технология регистрации МЦ помощи мобильных (носимых) флоуметров Российского производства — "ЛАЗМА-ПФ", позволяющая изучать МЦ одновременно в 5-и точках. Применительно к проблеме СН исследования с использованием этой технологии пока отсутствуют.

Еще одним методом непрямого изучения МЦ служит полярография. С ее помощью в коже пациентов с врожденными пороками сердца и различной выраженностью СН была установлена зависи-

² Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М: 2012, 32 с.

³ Матвеев Д. В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии. Автореферат канд мед. наук. 2004. 24 с.

мость между дисфункцией ЛЖ и степенью нарушения транскапиллярного обмена кислорода [13].

Отдельное место в изучении МЦ и МЦР в клинике занимают прямые методы, позволяющие оценить не только функциональную составляющую МЦ, но и визуализировать морфологический субстрат — артериолы, венулы и капилляры.

Исследование МЦ с помощью прямых методов — биомикроскопии

КСНЛ. С использованием метода КСНЛ была установлена выраженная взаимосвязь между клиническими проявлениями различных ССЗ, показателями гемореологии и МЦ [14]. При оценке параметров МЦ с помощью КСНЛ в двух группах пациентов с СН с ФВ >52% и <52% в сравнении с контролем, лицами с ФВ >60%, впервые было показано наличие специфических для СН признаков в виде увеличения размера периваскулярной зоны, увеличение соотношения диаметров венозных отделов капилляров к артериальным, снижение скорости капиллярного кровотока и наличие выраженного сладж-феномена. Установленные отклонения преобладали среди пациентов с ФВ <52% (в среднем — 42%). Полученные методом КСНЛ данные согласовались с результатами, полученными при ЛДФ о блокаде капиллярного кровообращения и полнокровии венозного отдела. Кроме того, был выявлен существенный диагностический признак — увеличение размера периваскулярной зоны от I ФК (110-125 мкм) к IV ФК (>155 мкм) [15].

Большой обзор на тему структурных и функциональных изменений МЦР на уровне капилляров у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и ХСН, охвативший исследования в период 1981-2011гг, в 2012г опубликовали Беленков Ю. Н. и др. [16]. Представляя результаты зарубежных исследователей, авторы выделили параметры, с помощью которых можно оценить функцию капилляров: скорость капиллярного кровотока в покое, пиковую скорость после реактивной гиперемии, процентное увеличение скорости капиллярного кровотока после реактивной гиперемии и продолжительность самой реактивной гиперемии [16]. При использовании КСНЛ у пациентов с СН были обнаружены прямые связи между различными параметрами КСНЛ и ФК СН, ФВ ЛЖ и обратная связь с конечным диастолическим и систолическими размерами ЛЖ [17].

Темнопольная биомикроскопия (SDF). Перспективные неинвазивные методы изучения МЦ, такие как OPS и SDF, применительно к проблеме СН в основном используются зарубежными исследователями при острой СН и оценке эффективности проводимого лечения. Диагностическим окном в этих работах служат капилляры подъязычной области. С помощью SDF-метода (устройство Capri-Scope HVCS Handheld Video Capillary Microscope; KK Technology, Noniton, England), позволяющего

визуализировать сосуды <30 мкм в области уздечки языка с увеличением 752×480 пикселей, установлено, что общая и функциональная плотность капилляров в подъязычном сегменте МЦР при ХСН значительно ниже в сравнении с контролем. При этом показатель пограничной области перфузии достоверно положительно коррелирует с маркерами воспаления (фибриногеном и С-реактивным белком) и отрицательно — с уровнем билирубина и расчетной скоростью клубочковой фильтрации [18].

БМБК. В отличие от КСНЛ, БМБК позволяет наиболее полно обследовать все составляющие МЦР: капилляры, различные варианты артериол, венул, артериоло-венулярные анастомозы, оценить межсосудистое пространство, реологию крови в различных сосудистых объектах, количественно изучить целый ряд других параметров. На протяжении последних лет происходил поиск наиболее оптимального оборудования для БМБК и уточнялась методология анализа полученных данных [19]. Исследование МЦ при ССЗ методом БМБК ведется еще с 70-х годов XX века. В довольно крупных работах ряда авторов¹ [20, 21] при оценке МЦ в основном у больных ИБС, в т.ч. и осложненной СН, было показано разнонаправленное изменение резистивных сосудов при СН. Это проявлялось в виде пестрой картины капиллярных сетей — глобальная rareфикация, обнаружены неперфузируемые, функционально неполноценные плазматические и спавшиеся капилляры. Микроциркуляторный кровоток у таких пациентов осуществлялся за счет функционирования шунтирующих капилляров и артериовенулярных анастомозов. На начальных стадиях СН выявляли приспособительные процессы МЦР, появляющиеся в извилистости капилляров, при первых признаках СН в процесс вовлекались посткапилляры и собирательные венулы, которые также становились извилистыми, удлинненными и полнокровными. Нарушения микрогемореологии характеризовались наличием распространенной внутрисосудистой агрегации эритроцитов и остановками кровотока в отдельных сосудах¹. Houben AJ, et al. (2003) изучали МЦ методом БМБК и КСНЛ у 25 пациентов с СН, разделенных на 2 группы: легкая СН (I-II ФК) и тяжелая (III-IV ФК) в сравнении с контролем из 10 лиц без СН. Установлено, что при СН I-II ФК плотность микрососудов была достоверно выше в сравнении с контролем, тогда как при СН III-IV ФК — статистически значимо ниже. При СН III-IV ФК капилляроскопически выявляли больше аномальных капилляров с увеличенным диаметром. При этом величина ФВ коррелировала с плотностью венул [22]. Brennan PF, et al. (2021) изучали МЦ методом биомикроскопии конъюнктивы с использованием биомикроскопа с щелевой лампой и смартфоном фирмы Apple для фиксации результатов без дифференцировки сосудов по видам. Было включено 59

пациентов с инфарктом миокарда, осложненным острой СН. В группе больных инфарктом миокарда с острой СН средний диаметр недифференцированных сосудов был статистически значимо меньшим, а осевая скорость и скорость сдвига были достоверно ниже в сравнении контролем [23].

Полученные результаты остаются актуальными по сей день, поскольку они позволили уточнить многие механизмы компенсации, происходящие на уровне МЦ при СН. Однако стоит подчеркнуть, что основное число работ были выполнены в период до принятия классификации СН в зависимости от ФВ ЛЖ. С учетом имеющихся на указанный период времени знаний о СН, исследования МЦ в основном были проведены у пациентов с систолической дисфункцией.

Фенотип СНсФВ привлекает все большее внимание практических врачей и исследователей как трудная для ранней диагностики и лечения проблема. Этот фенотип составляет значительную и растущую долю пациентов с СН в мире от 19 до 55% [2]. Однолетняя смертность у госпитализированных больных с декомпенсированной СНсФВ достаточно высока и достигает 20–30% [2, 24]. Активное изучение СНсФВ в последние годы обусловлено тем, что с одной стороны, это весьма гетерогенная группа пациентов и, с другой, — доступностью оценки состояния диастолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и широким внедрением в практику определения лабораторных маркеров СН — BNP и/или NT-proBNP (мозгового натрийуретического пептида и/или N-концевого фрагмента его предшественника, соответственно) [25]. Таким образом, если раньше портрет пациента с СН представлял человека пожилого возраста, с длительной ИБС и ее осложнениями, пороками сердца, коморбидными состояниями, то сейчас СН может быть выявлена и подтверждена на ранних стадиях там, где раньше ее было трудно диагностировать, например, у пациентов с гипертонической болезнью при отсутствии сопутствующих заболеваний. Так, в результате Фремингемского исследования было установлено, что у 91% пациентов с СНсФВ имела место предшествующая АГ [26, 27]. В связи с этим возникает безусловный интерес к состоянию МЦР при фенотипе СНсФВ. Показано, что при сочетании АГ с целым рядом других состояний (ожирение, СД 2 типа, фибрилляция предсердий, возраст) на фоне системного низкоинтенсивного воспаления у данной категории пациентов формируется диастолическая дисфункция ЛЖ, приводящая к СНсФВ, при этом имеют место и нарушения МЦР [28–30]. Однако необходимо отметить, что оценку нарушения МЦР у пациентов с диастолической дисфункцией и СНсФВ, проводили с использованием различных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография/радиоизо-

топное сканирование, оценка коронарного резерва кровотока) исключительно по отношению к состоянию микроваскулярного коронарного кровотока и его роли в формировании диастолической дисфункции [29, 30]. Данных, касающихся изменений системной МЦ у этой группы пациентов с СН с применением визуализирующих методов (БМБК) в доступной литературе нам не встретилось.

Лабораторные маркеры оценки состояния МЦ

Отдельный раздел, дополняющий сведения о МЦ при СН — использование различных лабораторных тестов. Тепляковым А.Т. и др. у пациентов с СН установлены статистически значимые корреляционные связи между отдельными показателями коагулограммы с ФК СН, ФВ ЛЖ, скоростью трансмитрального кровотока (E/A — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы), которые демонстрировали нарастание прокоагулянтных свойств крови с компенсаторной активацией ее фибринолитической активности по мере прогрессирования СН, что авторы связывали с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [31]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где при СН были выявлены тесные корреляционные связи между состоянием эндотелия, МЦ, тромбоцитарным гемостазом и показателями центральной гемодинамики². Рядом исследователей выявлены нарушения гемореологии при тяжелой СН [5, 6], а также отклонения в функциональном состоянии эритроцитов [7]. Установлено, что у пожилых пациентов с СН III ФК нарушены агрегация, деформируемость и кислород-транспортная функция эритроцитов, что сопровождалось значительным повышением вязкости плазмы в сравнении с контролем [5]. К похожим выводам пришли и другие авторы, обнаружившие при СН повышение вязкости крови и плазмы, усиление агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости [32]. Гиперреактивность тромбоцитов и стимуляция эндотелия низкоинтенсивным воспалением при СНсФВ по данным Smeda M, et al. (2018) приводили к когнитивным нарушениям на ранней стадии СН [33, 34].

Определение содержания гаптоглобина, как маркера низкоинтенсивного воспаления, у пациентов с различными фенотипами СН, показало, что его максимальный уровень был у пациентов с СНунФВ, минимальный — у пациентов с СНнФВ. В группе больных с СНсФВ корреляционных связей между уровнем гаптоглобина и показателями МЦ выявлено не было [35].

В обзоре 2022г по микроваскулярной дисфункции при СНсФВ [30] приводятся результаты исследования Suhns HE, et al., где 17 биомаркеров воспаления отрицательно коррелировали с показателями резерва коронарного кровотока, а 15 маркеров воспаления

положительно коррелировали с показателем диастолической дисфункции ЛЖ — (E/e') (отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца) [36]. Одним из интересных потенциальных механизмов, лежащих в основе перехода от гипертонической болезни к СНсФВ, считается недостаточность передачи сигналов от NO и измененный гомеостаз коллагена с повышенным фосфорилированием белка титина [37].

Влияние на параметры МЦ немедикаментозного и медикаментозного лечения СН

В литературе сведения, касающиеся влияния различных видов терапии на состояние МЦ у человека при СН, весьма ограничены. Установлено влияние вазодилаторов на микрореологические свойства эритроцитов при СН. Исследованию подвергались образцы крови пациентов с СН II и III ФК без уточнения ФВ ЛЖ, средний возраст $65,2 \pm 10,5$ лет, после 7-дневного отмывочного периода. В качестве вазодилаторов использовали донатор NO (SPER/NO), аденозиндифосфат и аденозин. Результаты показали, что под влиянием донатора NO значительно увеличивалась деформируемость эритроцитов и снижалась их агрегируемость, что в целом улучшало текучесть крови. Приведенные данные показали важность медикаментозной коррекции нарушенной NO-продуцирующей функции эндотелия в улучшении гемореологии в условиях СН [32]. Результаты недавнего исследования с участием 40 пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ 57% [54;59]) и СНунФВ (ФВ ЛЖ 46% [44;47]) показали, что 12-мес. терапия периндоприлом улучшала эндотелиальную функцию как крупных, так и мелких кровеносных сосудов, оцененных методом фотоплетизмографии, причем максимальное улучшение наблюдалось у пациентов с СНсФВ [38]. В ранее упомянутом исследовании Гурфинкель Ю. И. и др. (2011), где с помощью КСНЛ исследовалась МЦ в группах пациентов с СН и ФВ $>52\%$ и $<52\%$, получавших 2-нед. терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками и антиагрегантами, в обеих группах больных наблюдали улучшение параметров МЦ. Однако в группе пациентов с ФВ $>52\%$ эти различия были высоко достоверными, тогда как в группе с ФВ $<52\%$ наблюдали только тенденцию к улучшению исследуемых параметров МЦ [15]. Добавление к комплексной терапии пациентов с СНунФВ триметазидина способствовало улучшению различных параметров МЦ — уменьшилось на 8% количество лиц со стазическим и спастическим типами, полностью исчез застойный тип и увеличилось на 20% число больных с нормоциркуляторным типом [9].

При оценке динамики средних диаметров артериол, венул и артериолярной дилатации на уровне МЦ с помощью фенотипирования сосудов под влиянием мерцающего света у пациентов с СН I и II

ФК на фоне 12-нед. физических тренировок было установлено, что все показатели значительно улучшились, что позволило авторам заявить о высоком потенциале физических тренировок для улучшения не только состояния МЦ но и снижения общего риска у больных с СН [39]. У пожилых пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем 34%) установлено положительное статистически значимое влияние тренировок дыхательных мышц на такие системные параметры МЦ, как скорость перфузии и скорость потребления кислорода [40].

В 2023г Tsigkou V, et al. опубликовали большой обзор, посвященный молекулярным механизмам и терапевтическим последствиям ЭД у пациентов с СН, где ЭД рассматривается, как основная мишень терапевтических воздействий при СН в клинике и эксперименте [41]. В обзоре представлен анализ 266 литературных источников, охвативших период с 1982 по 2022гг, где изучались терапевтические эффекты физических нагрузок, а также приема статинов, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонистов рецепторов эндотелина. Большинство исследований в этом обзоре выполнено *in vitro* или на мышах, что оставляет возможности для дальнейшего изучения воздействия новых классов лекарственных препаратов для лечения СН на МЦ в клинике.

Заключение

На сегодняшний день имеются определенные сведения, касающиеся структуры и функции МЦР у пациентов с СН, полученные с использованием различных методических подходов. Однако необходимо отметить, что все они в основном получены при изучении у пациентов с СНнФВ. Практически нет данных о состоянии системной МЦ у лиц с СНсФВ, что, по-видимому, связано с недавним ее выделением в отдельную категорию и отсутствием ранее возможностей для диагностики. В современных реалиях, учитывая достаточно доступные диагностические подходы для выявления данной категории пациентов, а главное — значительно большее их число по сравнению с больными с СНнФВ, представляет безусловный интерес изучение различных аспектов МЦ, в т.ч. с применением визуализирующих методов. Это же относится и к оценке влияния современных лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения указанной категории больных, на различные показатели МЦР.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, et al. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e27. doi:10.15420/cfr.2022.06.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(18):e1033. doi:10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: *Circulation*. 2022;146(13):e185. doi:10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: *Circulation*. 2023;147(14):e674. doi:10.1161/CIR.0000000000001142.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Abdullaeva SS, Yakusevich VV, Petrochenko AS, et al. Peculiarities of rheological and microcirculatory indicators of patients with heavy chronic heart insufficiency. *Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2012;3(3):162-8. (In Russ.) Абдуллаева С.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С. и др. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Ярославский педагогический вестник*. 2012;3(3):162-8.
- Kirichuk VF, Rebrov AL, Rossoshanskaja SM. Funkcional'naja aktivnost' jерitrocytov u bo'nyh HSN. Tromboz, gemostaz i reologija. 2005;1:40-5. (In Russ.) Киричук В.Ф., Ребров А.Л., Россошанская С.М. Функциональная активность эритроцитов у больных ХСН. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005;1:40-5.
- Sakharchuk II, Sisetskiĭ AP, Artiukh VP, et al. Erythrocyte functional activity in patients with heart failure and the possible means for its correction. *Ter Arkh*. 1992;64(9):88-90. (In Russ.) Сахарчук И.И., Сисецкий А.П., Артиух В.П. и др. Функциональная активность эритроцитов у больных с сердечной недостаточностью и возможные пути ее коррекции. *Терапевтический архив*. 1992;64(9):88-90.
- Chujan EN, Ananchenko MN, Tribat NS. Tkanevaja mikrogemodinamika: vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona. Simferopol': Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju "Izdatel'stvo Tipografija "Ariai", 2017:74-134. (In Russ.) Чужан Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Симферополь: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство Типография "Ариал", 2017:74-134.
- Zadionchenko VS, Shechyan GG, Yalymov AA, et al. Microcirculation and clinico-functional status of chronic heart failure patients treated with trimetazidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(5):74-80. (In Russ.) Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Микроциркуляция и клинко-функциональный статус у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(5):74-80.
- Bokeria OL, Kuular AM. Influence of low-intensity electromagnetic fields on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014;10(1):86-92. (In Russ.) Бокерия О.Л., Куулар А.М. Оценка влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на эндотелиальную функцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(1):86-92.
- Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN, et al. Features of microcirculation in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus type 2. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2015;1(45):35-9. (In Russ.) Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2015;1(45):35-9.
- Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, et al. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):383-91. doi:10.3233/CH-16206.
- Nikolaeva TN, Korablev AV. Gemomikrocirkuljacija: patologija pri vrozhdenyih porokah serdca / pod red. N. E. Jarygina. M.: Izd-vo Ros. gos. med. un-ta, 1996. p. 179. (In Russ.) Николаева Т.Н., Кораблев А.В. Гемомикроциркуляция: патология при врожденных пороках сердца. Под ред. Н.Е. Ярыгина. М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 1996. с. 179. ISBN: 5-88458-036-3.
- Pljushh MG, Samsonova NN, Baranov VV, et al. Komp'juternaja kapilljarskopija v kompleksnom obsledovanii kardiohirurgicheskikh pacientov. B'ulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2007;8(2):13-21. (In Russ.) Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Баранов В.В. и др. Компьютерная капилляроскопия в комплексном обследовании кардиохирургических пациентов. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2007;8(2):13-21.
- Gurfinkel Yul, Kudutkina MI, Parfenova LM, et al. Microcirculation in chronic heart failure patients treated with ace inhibitors and diuretics. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(2):43-8. (In Russ.) Гурфинкель Ю.И., Кудуткина М.И., Парфенова Л.М. и др. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(2):43-8.
- Belenkov IuN, Privalova EV, Danilogskaia IuA, et al. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;5(2):49-56. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ход. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(2):49-56.
- Duprez D, De Buyzere M, Dhondt E, et al. Impaired Microcirculation in Heart Failure. *Int J Microcirc*. 1996;16(3):137-42. doi:10.1159/000179163.
- Wadowski PP, Hülsmann M, Schörghenhofer C, et al. Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(2). doi:10.1111/eci.12869.
- Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetsky KV. Conjunctival biomicroscopy: methodology of analysis. Khabarovsk: FESMU publishing. 2020. p.126. (In Russ.) Корнеева Н.В., Леонов В.П., Жмеренецкий К.В. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа. Хабаровск: изд-во ДВГМ. 2020. с. 126. ISBN: 978-5-85797-405-6.

20. Volkov VS, Anikin VV, Trocjuk VV. Sostojanie mikrocirkuljacii u bol'nyh stenokardiej (po dannym kon'junktival'noj mikroskopii). *Kardiologija*. 1977;17(5):41-4. (In Russ.) Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной микроскопии). *Кардиология*. 1977;17(5):41-4.
21. Teplyakov AT, Garganeeva AA. Rasstrojstva mikrocirkuljacii pri ishemicheskoj bolezni serdca. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta. 2001. p. 344. (In Russ.) Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2001. с. 344. ISBN: 5-7511-1394-2.
22. Houben AJ, Beljaars JH, Hofstra L, et al. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation*. 2003;10(6):471-8. doi:10.1038/sj.mn.7800211.
23. Brennan PF, McNeil AJ, Jing M, et al. Assessment of the conjunctival microcirculation for patients presenting with acute myocardial infarction compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2021;11(1):7660. doi:10.1038/s41598-021-87315-7.
24. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
25. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
26. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc*. 1996;275(20):1557-62.
27. Semekin AA, Druk IV, Potapov VV, et al. Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(2):138-49. (In Russ.) Семенкин А.А., Друк И.В., Потапов В.В. и др. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(2):138-49. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149.
28. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NTproBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):310-9. doi:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919.
29. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2019;10:1347. doi:10.3389/fphys.2019.01347.
30. Bilak JM, Alam U, Miller CA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Assessment, Prevalence and Prognosis. *Card Fail Rev*. 2022;8:e24. doi:10.15420/cfr.2022.12.
31. Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):162-78. (In Russ.) Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162-78. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
32. Tikhomirova IA, Oslyakova AO. The effect of vasodilators on microrheological properties of erythrocytes in norm and in chronic heart failure. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(4):71-7. (In Russ.) Тихомирова И.А., Ослякова А.О. Влияние вазодилаторов на микрореологические свойства эритроцитов в норме и при хронической сердечной недостаточности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;11(4):71-7. doi:10.24884/1682-6655-2012-11-4-71-77.
33. Smeda M, Kieronska A, Adamski MG, et al. Nitric oxide deficiency and endothelial-mesenchymal transition of pulmonary endothelium in the progression of 4T1 metastatic breast cancer in mice. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):86. doi:10.1186/s13058-018-1013-z.
34. Chimagomedova AS, Dzhioeva ZR, Akhilogova ZM, et al. Cognitive impairment in heart failure: the role of microcirculation abnormalities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10-2):54-60. (In Russ.) Чимагомедова А.Ш., Джиоева З.Р., Ахильгова З.М. и др. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10-2):54-60. doi:10.17116/jnevro202012010254.
35. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):674-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г. и др. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):674-82. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-05.
36. Suhrs HE, Schroder J, Bove KB, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function — are they linked? *PLoS One*. 2020;15:e0236035. doi:10.1371/journal.pone.0236035.
37. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
38. Safonova Ju, Kozhevnikova MV, Danilogorskaya YuA, 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. *Kardiologija*. 2022;62(1):65-71. (In Russ.) Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А. и др. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями. *Кардиология*. 2022;62(1):65-71. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1952.
39. Streese L, Lona G, Wagner J, et al. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure patients: An indication for exercise treatment? *Microvasc Res*. 2022;142:104345. doi:10.1016/j.mvr.2022.104345.
40. Katsoula C, Karatzanos E, Rovina N, et al. The acute effect of respiratory muscle training on microcirculation in patients with chronic heart failure. *Health Res J*. 2023;9(2):96-103. doi:10.12681/healthresj.32631.
41. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4321. doi:10.3390/ijms24054321.