

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Лапшина Екатерина Алексеевна

**Комплексная оценка и прогностическое значение клинического и суточного
артериального давления у пациентов с сердечной недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Жанна Давидовна Кобалава

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Распространённость АГ у пациентов СН. Патологические основы прогрессирования заболевания.....	11
1.2. Прогностическое значение изменений клинического АД у пациентов с СН.....	13
1.3. Острые изменения АД при декомпенсации СН и их влияние на стратегию лечения и прогноз.....	17
1.4. Артериальная гипотония при СН: критерии, механизмы, прогностическое значение, терапевтические мишени.....	21
1.5. Ортостатические изменения АД при СН.....	27
1.5.1. Оценка ортостатических реакций при СН.....	28
1.5.2. Факторы риска ортостатической гипотензии (ОГ) при СН.....	30
1.5.3. Прогностическое значение ОГ при СН.....	33
1.6. Особенности и значение изменений суточного профиля АД при СН.....	34
1.7. Вариабельность АД при СН: основные варианты, пороговые значения, прогностическое значение изменений.....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Дизайн исследования.....	47
2.2. Статистический анализ результатов исследования.....	55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1. Уровень клинического АД при поступлении и выписке, и прогностическая значимость выявленных изменений в зависимости от фенотипа СН.....	56
3.2. Оценка частоты и значения артериальной гипотонии у пациентов с СНнФВ, а также взаимосвязи с проводимой медикаментозной терапией.....	61
3.3. Частота и структура ортостатических реакций при поступлении и выписке, их клинические ассоциации, взаимосвязь с терапией и прогностическое значение.....	68
3.4. Статус, динамика и вариабельность АД при рутинном и стандартном методах измерения в период госпитализации и сопоставление с результатами СМАД.....	73
3.5. Суточный профиль, вариабельность и неблагоприятные варианты суточного индекса в госпитальный период и через 6 месяцев наблюдения, частота назначения и удержания оптимальной медикаментозной терапии.....	81
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия – один из ключевых факторов развития и прогрессирования всех фенотипов СН. Ведение пациентов с ХСН существенно зависит от исходного уровня АД: высокое АД создает возможность для оптимизации терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, тогда как низкое АД выступает серьезным ограничением. Это особенно актуально в контексте современных клинических рекомендаций, требующих быстрой интенсификации терапии и устранения застойных явлений в течение госпитального периода у пациентов с острой декомпенсацией СН [36, 147, 152].

Среди госпитализированных с СН примерно у 50% регистрируется повышенное АД (>140/90 мм рт.ст.) [97], у 15–25% - систолическое АД менее 110–120 мм рт.ст. [69]. Ортостатическая гипотония выявляется приблизительно у 10–20%, чаще у пожилых пациентов [35, 36, 223]. Данные о распространенности и клинической значимости артериальной гипотонии при разных фенотипах СН остаются недостаточными и противоречивыми [4, 36, 207]. Опубликованные работы преимущественно основаны на результатах случайных измерений АД, тогда как сведения о значении методически корректного измерения практически отсутствуют, а безопасный порог АД не установлен [83, 225]. Единичные работы посвящены изучению ортостатических реакций при СН [12, 152, 220, 223]. Их структура, ассоциации, влияние на прогноз при разных фенотипах СН и динамика в острый и стабильный период изучены недостаточно.

24-часовое мониторирование АД при СН предоставляет дополнительную ценную информацию о профиле АД и позволяет оптимизировать тактику ведения таких пациентов [4, 116, 230, 229]. Информация о значении вариантов нарушения суточного индекса (СИ) при разных фенотипах СН ограничена. Некоторые исследования демонстрируют негативную прогностическую роль нарушенных паттернов СИ при СНсФВ [116, 230]. Данных о роли нарушений СИ при СНнФВ или СНунФВ мало, и они противоречивы [107, 115, 230].

Прогностическое значение разных вариантов вариабельности АД при СН активно изучается в последние годы. Показаны неблагоприятные ассоциации низкой 24-часовой вариабельности [4, 28] и повышенной межвизитной вариабельности АД [11, 243, 256]. Анализ краткосрочной «внутрибольничной» вариабельности и ее значения для прогноза в данной популяции не проводился.

Степень разработанности темы

Феномен J-образной кривой для зависимости неблагоприятных исходов СН от систолического АД продемонстрирован в большом количестве исследований [15, 124, 199]. Изучена прогностическая роль раннего снижения АД у пациентов, госпитализированных с ХСН, но данные о безопасной границе снижения противоречивы [44, 83, 112]. Данные в отношении прогностического значения изменений АД при разных фенотипах СН единичны [83, 229], для стабильного периода терапии противоречивы: показано неблагоприятное значение как повышенного, так и низкого АД, [97, 197, 206, 225], а также отсутствие различий между группами с более высоким и низким АД в отношении риска неблагоприятных исходов [6, 182]. Сведений об изменениях клинического АД и АД при строгом методическом измерении на фоне интенсификации терапии в реальной клинической практике недостаточно, прогностическое значение при разных фенотипах СН требует уточнения.

Прогностическое значение ортостатической гипотонии неясно и противоречиво: Sunayama (2022) обнаружили связь со снижением частоты повторных госпитализаций, тогда как в работе Soloveva (2025) наличие ортостатической гипотонии у пациентов с СН ассоциировано с более высоким риском смерти или повторной госпитализации из-за СН [220, 223].

Опубликовано небольшое количество работ по изучению параметров суточного профиля АД и их влияния на прогноз при разных фенотипах СН [4, 76], а также исследования нарушений суточного индекса [107, 114, 230]. Подробный анализ изменений суточного ритма АД в период интенсификации терапии при СН ранее не проводился. Прогностическое значение нарушений СИ при разных фенотипах СН требует дальнейшего изучения.

Значение разных типов variability АД при СН изучено недостаточно: накоплены данные о риске неблагоприятных исходов на фоне изменений межвизитной variability АД при СН с сохраненной [243, 256] и низкой ФВ [10, 157]. Сведения о роли variability 24-ч АД ограничены и противоречивы [4, 28, 114], «внутрибольничная» variability АД и ее значение для прогноза практически не изучены [200].

Цель исследования

Охарактеризовать профиль, динамику, прогностическое значение клинического и суточного АД и их variability с использованием различных методов оценки у пациентов с декомпенсацией СН в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения.

Задачи исследования

У пациентов, госпитализированных по поводу СН:

1. Оценить уровень клинического АД при поступлении и выписке, определить прогностическую значимость выявленных изменений в зависимости от фенотипа СН.
2. Оценить частоту и значение артериальной гипотонии у пациентов с СНнФВ, а также взаимосвязь с проводимой оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ).
3. Охарактеризовать частоту, структуру ортостатических реакций при поступлении и выписке, изучить их клинические ассоциации, взаимосвязь с терапией и прогностическое значение.
4. У пациентов с синусовым ритмом охарактеризовать статус, динамику и variability АД при рутинном и стандартизированном методах измерения в период госпитализации и сопоставить с результатами СМАД.
5. У пациентов с синусовым ритмом изучить суточный профиль АД, его variability, определить неблагоприятные варианты суточного индекса в госпитальный период и через 6 месяцев наблюдения.

Научная новизна

У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, проведено комплексное исследование изменений АД во время госпитализации и в отдаленном периоде. Для пациентов с низкой ФВ установлено неблагоприятное прогностическое

значение исходного САД ≤ 112 мм рт.ст. в отношении общей смертности, независимо от его дальнейшей динамики. Установлена значимость полноценной болезнью-модифицирующей терапии для исходов даже при низком исходном САД.

Проведен детальный анализ структуры ортостатических реакций при поступлении и выписке, установлена их гетерогенность, связь с исходным уровнем АД и ФВ.

При сопоставлении результатов рутинного измерения АД, выполненного в произвольное время, и стандартизированного измерения АД, проводимого по протоколу врачом-исследователем, установлена их несогласованность. Продемонстрирована более высокая точность стандартизированных измерений для выявления клинического повышения САД ≥ 130 мм рт.ст. и низкого САД < 110 мм рт.ст. Продемонстрирована высокая чувствительность стандартизированной методики по сравнению с рутинной.

Показано, что у пациентов с СН и синусовым ритмом СМАД позволяет дополнительно к клиническому измерению выявлять АД < 110 мм рт.ст. в 6,4% случаев, АД ≥ 130 мм рт.ст. в 14,6% случаев. Установлена высокая распространенность нарушений ночного профиля АД и их сочетаний. Продемонстрирована прогностическая значимость найт-пика и его сочетания с ночной гипертензией в отношении комбинированных СС исходов.

У пациентов с декомпенсацией СН проведена параллельная оценка краткосрочной вариабельности АД при суточном мониторинге и среднесрочной внутрибольничной вариабельности клинического АД. Подтверждена значимость стандартизированного измерения АД для правильной интерпретации колебаний САД от дня ко дню. Установлено, что повышение внутрибольничной вариабельности САД $> 11,3$ мм рт.ст. увеличивает риск неблагоприятных СС исходов, а вариабельность САД в течение суток на них не влияет.

Проведено сопоставление результатов клинического измерения и СМАД в период декомпенсации и стабилизации состояния через 6 месяцев. Отмечено снижение частоты найт-пика и ночной АГ. Показана ведущая роль несоблюдения приема подобранной терапии в сохранении неблагоприятных изменений

клинического и суточного АД. Продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение низкой вариабельности суточного АД через 6 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что у пациентов с низкой ФВ САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении ассоциировано с худшими клиническими исходами, независимо от его дальнейшей динамики. Фактором, модифицирующим клинические исходы, является значение >4 баллов по шкале оптимальности терапии (GDMT).

При проведении ортостатической пробы установлено отсутствие дополнительной диагностической ценности измерения АД на 5-й минуте вертикализации.

Установлены значимые различия в результатах рутинного и стандартизированного измерения АД в течение всего периода госпитализации. Показано, что рутинное измерение реже выявляет САД ≤ 110 и САД ≥ 130 мм рт.ст., что может негативно повлиять на тактику лечения и должно быть учтено при назначении и титрации болезнь-модифицирующих препаратов.

Результаты сопоставления рутинного и стандартизированного измерений АД со СМАД продемонстрировали более высокую чувствительность стандартизированного измерения по сравнению с рутинным. Установлена высокая частота ночной гипертонии и нон-диппинга в исследуемой популяции пациентов. Показано, что найт-пикинг ассоциирован с неблагоприятными СС исходами. Распространенность нарушений ночного профиля АД и их прогностическая значимость свидетельствуют о важности выполнения СМАД в данной группе, независимо от ФВ и клинического АД.

Показана несопоставимость результатов расчета вариабельности клинического АД при рутинном и стандартизированном измерении. Продемонстрирована важность расчета внутрибольничной вариабельности стандартизированно измеренного САД для оценки риска СС исходов и установлено ее пороговое значение.

Продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение низкой суточной вариабельности АД через 6 месяцев после выписки на фоне стабильной терапии, что свидетельствует о неодинаковых механизмах формирования

краткосрочной и среднесрочной вариабельности и, возможно, о более выраженных нарушениях автономной регуляции в данной группе.

Положения, выносимые на защиту

1. При поступлении уровень САД ≥ 130 мм рт.ст. наблюдался у 41% пациентов, САД < 90 мм — у 2,9%. У пациентов с СНнФВ риск смерти от любой причины возрастает в 1,7 раз при уровне САД ≤ 112 мм рт.ст., у пациентов с СНсФВ – в 1,8 раза при САД > 138 мм рт.ст.

2. Клиническая гипотония чаще встречается при СНнФВ, чем при других фенотипах СН. Значимым предиктором смерти от всех причин в течение 30 месяцев у пациентов с СНнФВ является уровень САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении, независимо от его дальнейшей динамики. Балл GDMT > 4 ассоциирован с улучшением клинических исходов при любом уровне САД.

3. У пациентов с декомпенсацией СН ортостатические реакции регистрируются в 10,4% случаев при поступлении и в 10,7% случаев при выписке, характеризуются сопоставимой частотой ортостатической гипотонии и гипертонии и преимущественным изменением диастолического АД. Ортостатическая гипертония достоверно чаще регистрируется при ФВ $\geq 50\%$ при поступлении. Ортостатическая гипотония при поступлении чаще встречалась при САД ≥ 130 мм рт.ст. Наличие ОГ на 1 и/или 3 минуте достоверно не увеличивало риск смерти от любой причины. Измерение АД на 5 минуте стояния не влияет на диагностику ортостатических реакций по сравнению с 3 минутой.

4. Стандартизированное измерение по сравнению с рутинным позволяет дополнительно выявлять САД ≤ 110 мм рт.ст. в 16,3% и 26,4% случаев в 1-е и 7-е сутки госпитализации, а также САД ≥ 130 мм рт.ст. в 24,5% и 15% случаев соответственно. Чувствительность стандартизированного и рутинного измерения для САД ≥ 130 мм рт.ст. составила 61,9% и 28,6%, для САД ≤ 110 мм рт.ст. – 72% и 52% соответственно. Сопоставление результатов суточного мониторингирования со стандартизированным измерением АД позволяет дополнительно выявлять 6,4% случаев САД ≤ 110 мм рт.ст. и 14,6% случаев САД ≥ 130 мм рт.ст. Также СМАД дополнительно выявляет эпизоды гипотонии у 36,4% (40) пациентов.

5. Вариабельность клинического АД при стандартизированном измерении достоверно выше, чем при рутинном измерении. Внутрибольничная вариабельность выше 11,3 мм рт.ст. в 2,3 раза увеличивает риск смерти от любой причины. Частота повышения вариабельности САД в течение суток составляет 44% для дневного и 26% для ночного АД. Установлено, что более низкая 24-часовая вариабельность САД через 6 месяцев ассоциирована с повышением риска неблагоприятных СС исходов.

6. Выявлена высокая частота нарушений ночного профиля АД: ночная гипертензия – в 66% случаев, суточный индекс <10% (нон-диппинг) – в 95% случаев. Наличие найт-пикинга повышает риск неблагоприятных СС исходов в 3,6 раза. Сочетание ночной АГ и найт-пикинга ассоциировано с наихудшим прогнозом в отношении риска СС смерти и госпитализации с СН. Через 6 месяцев стабильной терапии частота найт-пикинга снизилась на 16,6%.

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 имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу «Центра сердечной недостаточности», кардиологического и терапевтического отделения на базе Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Степень достоверности

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы, методики отработаны.

Апробация результатов

Апробация работы проведена 25.06.2025 (протокол № 0300-43-04/17) на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников

Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН. Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Лиссабон, 2024), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Берлин 2024).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 15 работ, из них SCOPUS- 1, WoS- 5, RSCI- 1, ВАК- 7.

Личное участие автора

Автор самостоятельно спланировал дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провел сбор клинического материала, производил все инструментальные обследования, создал базу данных, осуществил анализ полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология и области исследования согласно пунктам паспорта специальности 13, 14, а именно п. 13 - Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, п. 14 - Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 259 литературных источников, в том числе 12 отечественных и 247 иностранных авторов. Работа содержит 24 таблицы и 23 рисунка.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространённость АГ у пациентов СН. Патофизиологические основы прогрессирования заболевания

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный патофизиологический синдром, этиология которого отличается многофакторностью. В Российской Федерации основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), причем часто наблюдается их сочетание [7, 66].

Несмотря на схожие клинические проявления, ишемическая и неишемическая сердечная недостаточность (СН) представляют собой разные заболевания с разной патофизиологией, реакцией на терапию и прогнозом. Хорошо известно, что пациенты с ишемической СН имеют худшие отдаленные исходы, чем пациенты с неишемической кардиомиопатией. Существенная гетерогенность в исходах также существует среди пациентов с неишемической СН, при этом некоторые этиологии имеют значительно лучший прогноз, чем другие [61].

АГ является одним из ключевых и наиболее распространенных факторов риска развития СН при всех ее фенотипах. Особенно значимую роль АГ играет в формировании СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ, ФВЛЖ $\geq 50\%$) [67]. Многочисленные исследования подтверждают связь между длительной гипертонической болезнью (ГБ) и развитием СН. Например, в рамках Framingham Heart Study у 91% пациентов с СН в анамнезе была зафиксирована АГ в течение предшествующих 20 лет [155]. Эпидемиологические данные также свидетельствуют о том, что риск развития СН у мужчин с гипертонией увеличивается в 2 раза, а у женщин — в 3 раза. При этом АГ является причиной 39% случаев СН у мужчин и 59% — у женщин [155]. Риск развития СН постепенно увеличивается по мере того, как значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) поднимаются выше 120 и 80 мм рт.ст. соответственно [46].

Является ли АГ причиной или вкладом в развитие СН, неясно. Эпидемиологические данные о распространенности АГ как причины СН варьируются в зависимости от региона и временного периода. Согласно

данным Национального регистра острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ДХСН) (ADHERE), до 30% пациентов с СН имели гипертоническую этиологию, причем это состояние чаще встречалось у пациентов с СНсФВ [226]. Другие крупные регистры подтверждают, что АГ была основной причиной СН у 11–23% пациентов [70, 161]. Напротив, присутствие АГ в качестве коморбидного состояния у пациентов с СН более распространено, результаты исследований показали, что распространенность АГ увеличилась с 47 до 59% за 10 лет, при этом около 69% пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и 77% пациентов с СНсФВ имели повышенное артериальное давление (АД) [166].

АГ провоцирует структурные и функциональные изменения в сердце, которые становятся ключевым звеном в развитии ХСН, значительно повышая риски смерти и осложнений. ГБ может выступать как самостоятельное заболевание, непосредственно приводящее к ХСН, так и фоновым фактором, усугубляющим течение других сердечно-сосудистых патологий. В обоих случаях она играет центральную роль в патогенезе СН [126]. Длительное повышение АД вызывает диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирование. При перегрузке давлением развивается концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), что способствует развитию СНсФВ. Напротив, объемная перегрузка приводит к дилатации полости ЛЖ и эксцентрическому ремоделированию [155]. По мере прогрессирования ХСН уровень АД часто снижается, даже у пациентов, которые ранее страдали АГ. Это явление известно как «обезглавленная гипертония»: у пациентов с ранее высоким давлением постепенно развивается нормальное или даже низкое АД по мере ухудшения состояния СН [110]. Снижение АД является результатом уменьшения сердечного выброса (СВ), что связано с ухудшением систолической функции сердца, формируя СНнФВ даже без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [155].

Хотя изолированная АГ редко выступает единственной причиной СН, она существенно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Например, стойкое повышение АД способствует усугублению коронарного атеросклероза, что может привести к ИМ и систолической дисфункции ЛЖ. Эти патологические изменения становятся ключевым звеном в формировании СНнФВ [234].

1.2 Прогностическое значение изменений клинического АД у пациентов с СН

В целом АД признана неблагоприятным прогностическим маркером при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний, хотя его связь с неблагоприятными исходами при ХСН может быть иной [128, 176]. Связь между уровнем АД и исходами СН остается предметом дискуссий. Некоторые исследования демонстрируют, что более высокое АД у пациентов с СН ассоциировано с лучшими исходами [103], тогда как другие указывают на увеличение частоты неблагоприятных событий при повышении АД [133, 207]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что повышение АД является неблагоприятным прогностическим фактором, причем в первую очередь следует обращать внимание на повышение пульсового АД (ПАД) и САД, как на наиболее значимые факторы риска [97]. Levy D. et al. в своей работе показали пугающую статистику смертности больных с ХСН: согласно их данным через 5 лет, из всех больных страдающих ХСН, ассоциированной с АГ, останется в живых только треть женщин и четверть мужчин [125]. Однако метаанализ 8000 пациентов с ХСН также показал противоречивые результаты, связанные с улучшением исходов у пациентов с более высоким АД [186].

Феномен J-кривой, описывающий нелинейную связь между уровнем АД и сердечно-сосудистыми исходами, неоднократно наблюдался у пациентов с АГ. Эта кривая отражает увеличение риска неблагоприятных исходов как при слишком высоком, так и при слишком низком уровне АД [23, 228].

Для понимания важно разобраться с видами взаимосвязи АД и исходов. Нелинейные связи между АД и исходами могут принимать различные формы [134]:

- U-образная кривая: симметричное увеличение риска как при низком, так и при высоком АД.
- J-образная кривая: асимметричное увеличение риска с повышением АД от оптимального уровня.
- Обратная J-образная кривая: асимметричное увеличение риска с понижением АД от оптимального уровня.

У пациентов с ХСН наблюдаются линейные, U-образные и обратные J-образные зависимости между уровнем АД и исходами у пациентов с СН [207]. В исследовании Oh (2020) подчеркивают, что связь между АД и исходами у пациентов с СН может быть как линейной, так и нелинейной, включая U-образную и обратную J-образную кривые [166].

Результаты исследования OPTIMIZE-HF показали, что предикторами внутригоспитальной смертности было низкое САД (<100 мм рт. ст.). Риск смертности снижался с увеличением САД на каждые 10 мм рт. ст., однако при САД выше 160 мм рт. ст. этот эффект нивелировался [186].

Исследование PARADIGM-HF показало, что существовала U-образная связь между уровнем САД (<120 мм рт. ст. и >140 мм рт.ст.) и госпитализацией по поводу СН. [30].

Исследование корейского регистра KorAHF подтвердило наличие обратной J-кривой связи между уровнем АД и исходами у пациентов, госпитализированных с СН. Риски смертности и повторной госпитализации увеличивались как при низком, так и при высоком АД, причем эта тенденция наблюдалась как у пациентов с СНнФВ, так и с СНсФВ [123].

Ather et al. (2011) провели анализ двух баз данных (EPRP и DIG) у амбулаторных пациентов с ХСН. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени систолической дисфункции ЛЖ: легкая, умеренная и тяжелая (ФВЛЖ <30%, $30\% \leq \text{ФВЛЖ} < 50\%$). Было выявлено, что у пациентов с легкой и умеренной систолической дисфункцией наблюдалась U-образная связь между САД и смертностью, тогда как у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией (ФВЛЖ <30%) САД имел линейную связь со смертностью: более низкое САД ассоциировалось с повышенной смертностью [22].

Таким образом феномен J-кривой и другие нелинейные связи между АД и исходами у пациентов с СН подчеркивают сложность управления АД в этой популяции. У пациентов с легкой и умеренной систолической дисфункцией ЛЖ наблюдается U-образная зависимость между АД и смертностью, тогда как у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией связь становится линейной. Эти

данные указывают на необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с СН, учитывая степень систолической дисфункции и уровень АД. Однако оптимальные целевые значения АД для пациентов с СН остаются неопределенными, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований [207].

Таким образом не только повышение, но и чрезмерное снижение АД оказывает неблагоприятное влияние на смертность пациентов с сердечно-сосудистых заболеваний [229]. Исследование Lee Т.Т. и соавторов показало, что самая высокая смертность среди пациентов с ХСН II и III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) наблюдается при САД менее 100 мм рт. ст. и ДАД менее 60 мм рт. ст. [124]. Систематический обзор Raphael С.Е. и соавторов подтвердил взаимосвязь между уровнем САД и смертностью у пациентов с ХСН. Согласно результатам, повышение САД на 10 мм рт. ст. снижает смертность на 13%. При этом данная корреляция не зависела от этиологии ХСН или характера медикаментозной терапии, включая прием бета-адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [186]. Исследования, проведенные в Германии, показали, что у пациентов с ХСН риск смерти увеличивается при низком уровне САД, а также при низких показателях общего холестерина и индекса массы тела (ИМТ) [189]. Это объясняется тем, что высокое АД чаще наблюдается на ранних стадиях заболевания, когда ФВЛЖ еще сохранена. Кроме того, пациенты с повышенным АД чаще своевременно обращаются за медицинской помощью и получают адекватную терапию, что улучшает их прогноз [17]. Таким образом, низкое АД ассоциировано с повышенным риском смерти, особенно у пациентов с нарушенной систолической функцией. В то же время, у пациентов с сохраненной систолической функцией низкое АД может быть маркером лучшего прогноза. Оптимизация терапии с учетом уровня АД остается важной задачей для улучшения исходов у пациентов с ХСН.

Многочисленные клинические исследования [207] убедительно демонстрируют, что эффективный контроль АД достоверно снижает риск развития СН. Хотя степень этого защитного эффекта может варьироваться в разных популяциях пациентов, эффективное лечение гипертонии неизменно снижает количество случаев

СН [50]. В течение длительного времени значения АД для пациентов с СН оставались предметом дискуссий. Исторически применялись те же критерии, что и для общей популяции, однако современные рекомендации сходятся на необходимости поддержания уровня АД ниже 130/80 мм рт.ст. [86, 245, 246, 249]. В частности: рекомендации ACC/AHA/HFSA (2022) устанавливают целевое САД <130 мм рт.ст. для всех возрастных групп пациентов с СНсФВ; ESC (2023) рекомендует поддерживать АД <130/80 мм рт.ст. при СНнФВ и САД <130 мм рт.ст. при СНсФВ; Корейское общество по гипертензии также поддерживает целевые значения около 130/80 мм рт.ст. [19, 89, 122, 147]. Примечательно, что в российских клинических рекомендациях 2024 года четкие целевые значения АД для пациентов с СН не определены [3]. У пациентов с СН отмечается клинически значимый порог низкого АД, не связанный с гипотензивной терапией, ассоциированный с неблагоприятными исходами. Критерии гипотонии варьируют в различных исследованиях, что подчеркивает отсутствие консенсуса в данной области. Таким образом, высокое АД у пациентов с СНнФВ создает возможность оптимизации медикаментозной терапии (ОМТ), соответствующей клиническим рекомендациям (GDMT), тогда как исходно низкое АД выступает ограничением, требующим коррекции терапевтической стратегии [37, 89, 130].

Учитывая, что взаимосвязь между уровнем АД и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ХСН остается противоречивой и неоднозначной – это затрудняет определение оптимальных целевых значений АД для принятия клинических решений. Был проведен систематический обзор и метаанализ с использованием баз данных MEDLINE, Embase, Кокрейновской библиотеки и Web of Science до 5 мая 2023 года, который включил в анализ 43 уникальных наблюдательных когортных исследований, который выявил несколько ключевых результатов по пороговым значениям уровня АД [207]. Для САД низкие значения <130, <120 и <110 мм рт. ст. ассоциированы с увеличением риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистых событий и общей смертности). Уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. не был связан с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая смертность от всех причин, тогда как значения САД выше 160 мм рт. ст. могут быть

связаны со снижением риска общей смертности. В меньшем числе исследований сообщали о ДАД и исходах, и большинство результатов были основаны на отдельных исследованиях, для ДАД выявлен порог ДАД ≥ 80 мм рт. ст. не был связан с риском общей смертности и госпитализаций по поводу СН. Увеличение САД или ДАД на 10 мм рт. ст. было связано со снижением риска нескольких сердечно-сосудистых исходов и общей смертности. Более интенсивная гипотензивная терапия была связана со снижением АД во время наблюдения и уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В исследование Raphael et al. [186], в котором была количественно оценена связь между САД и смертностью у стабильных пациентов с ХСН. Авторы объединили результаты 10 исследований и сообщили о снижении смертности на 13% при увеличении САД на 10 мм рт. ст.

1.3 Острые изменения АД при декомпенсации СН и их влияние на стратегию лечения и прогноз

Пациенты с СН представляют собой неоднородную популяцию, и некоторые исследования указывают на различия в связи между САД при поступлении и прогнозом в зависимости от таких факторов, как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), пол и возраст.

Пациенты, госпитализированные с СН, имеют относительно низкую внутрибольничную смертность, однако показатели повторной госпитализации и смертности после выписки остаются высокими, несмотря на успехи в лечении [98]. Около 50% госпитализированных пациентов с СН имеют высокое САД, но 15–25 % имеют низкое САД с признаками и/или симптомами гипоперфузии или без них [70, 240]. Все большее внимание уделяется прогностической роли САД при ДХСН. Примерно каждое увеличение САД на 10 мм рт. ст. связано со снижением риска смерти на 13% среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН (ДХСН) [258].

Результаты исследования OPTIMIZE-HF показали, что повышенное АД у пациентов с СН ассоциировалось с более низкими показателями госпитальной смертности [15]. Основными предикторами внутригоспитальной смертности были старший возраст, уровень САД < 100 мм рт.ст., низкий уровень натрия в сыворотке

крови, повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) и высокий уровень креатинина при поступлении. Было отмечено, что с увеличением САД на каждые 10 мм рт.ст. риск смертности снижался, однако при САД выше 160 мм рт.ст. риск госпитальной смертности оставался неизменным. Вероятно, это связано с тем, что пациенты с более высоким САД при поступлении имеют больший резерв миокарда, что снижает риск краткосрочной смертности. Кроме того, таких пациентов легче стабилизировать по сравнению с теми, кто поступает с более низким САД [15]. В другом исследовании Gheorghide et al. было показано, что пациенты с более высоким САД при поступлении чаще были женщинами, чернокожими и имели сохраненную систолическую функцию [70]. В этом исследовании пациенты были разделены на четыре квартиля в зависимости от уровня САД при поступлении: квартиль 1 (САД < 120 мм рт.ст.), квартиль 2 (САД 120-139 мм рт.ст.), квартиль 3 (САД 140 -161 мм рт.ст.), квартиль 4 (САД > 161 мм рт.ст.), показатели внутригоспитальной смертности для групп составила: 7,2% (<120 мм рт.ст.), 3,6% (120-139 мм рт.ст.), 2,5% (140-161 мм рт.ст.) и 1,7% (>161 мм рт.ст.) соответственно ($P < .001$ для общей разницы). Показатели смертности после выписки составили 14,0%, 8,4%, 6,0% и 5,4% соответственно ($p < 0,001$ для общей разницы). Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациентов с САД <120 мм рт.ст. При анализе по децилям увеличение САД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением внутрибольничной смертности на 21% и смертности через 60–90 дней после госпитализации на 18%. Однако при САД выше 160 мм рт.ст. риск госпитальной смертности не изменялся, а при САД >140 мм рт.ст. риск постгоспитальной смертности снижался на 8%. Частота повторной госпитализации не зависела от уровня САД при поступлении. В обоих исследованиях связь между САД и клиническими исходами не различалась статистически значимо между пациентами с систолической дисфункцией и без нее.

Множество исследований показали прогностическое влияние низкого САД при поступлении с ДХСН на высокий риск краткосрочной и долгосрочной смертности после госпитализации. В одном метаанализе показали, что низкий уровень САД при поступлении независимо связан с повышенным риском смерти среди пациентов, госпитализированных с СН. Пациенты с самым низким уровнем АД при

госпитализации – имеют повышенный риск смерти от всех причин в 2,2 раза (отношение рисков (ОР) 2,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,72–2,86). Снижения САД при поступлении на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск смерти от всех причин в 1,1 раза. Однако самый низкий уровень САД при выписке не был связан с увеличением смертности от всех причин (ОР 1,35; 95% ДИ 0,66–2,73) [258]. Имеются и противоположные данные, показывающие, что более высокий уровень АД связан с более высокой частотой неблагоприятных исходов. В исследовании Segal, Omer et al. 2017, при анализе подгрупп, было выявлено, что риск летальности был более выражен у пациентов с СНсФВ и в подгруппе с САД при поступлении ≥ 140 мм рт.ст. [206].

Метаанализ MAGGIC (31 исследование) показал, что женщины с СН имеют более высокую выживаемость, чем мужчины [177]. Пациенты с более высоким САД чаще оказываются женщинами, моложе, с меньшим количеством сопутствующих заболеваний (кроме АГ) и более высокой ФВЛЖ. Напротив, пациенты с СНнФВ (ФВЛЖ $\leq 40\%$) и САД < 90 мм рт.ст., мужчины с ишемической этиологией, после выписки демонстрируют более высокую частоту неблагоприятных событий: смерть от прогрессирующей СН, внезапную сердечную смерть (ВСС) и повторные госпитализации [156]. Хотя клинические проявления и ответ на терапию схожи у обоих полов [17, 240].

Другие исследования оценивали взаимосвязь САД перед выпиской у пациентов, госпитализированных по поводу СН и прогнозом. Так в исследовании Huang X et al. низкий уровень САД (< 110 мм рт.ст.) перед выпиской был связан с повышенным риском смерти в течение 1 года у пациентов, госпитализированных по поводу СН. Связь между САД < 110 мм рт.ст. (ОШ 1,36; 95% ДИ: 1,14–1,64) и САД ≥ 150 мм рт.ст. (ОШ 1,26; 95% ДИ: 1,01–1,58) и повторной госпитализацией из-за СН имела J-образную зависимость, с минимальным риском при САД около 130 мм рт.ст. Эти ассоциации были устойчивыми независимо от возраста, пола, ФВЛЖ, наличия АГ, ИБС и приема препаратов для лечения СН [97]. В трех других исследованиях самый низкий уровень САД при выписке не был связан с увеличением смертности от всех причин (ОШ 1,35; 95% ДИ: 0,66–2,73) [258].

Прогностическое влияние динамики изменения АД между поступлением и выпиской остается малоизученным. Однако имеющиеся данные указывают на важность динамики АД в прогнозе исходов у пациентов с СН. Снижение САД и ДАД во время госпитализации было идентифицировано как предиктор повышенной смертности у пациентов с ХСН, включая пациентов как со сниженной, так и с сохраненной ФВЛЖ [225]. У пациентов с ФВЛЖ $\geq 40\%$ изменение САД не ассоциировалось с повышением риска смерти (ОР, 0,98; 95% ДИ: 0,91–1,04). Однако у пациентов с ФВЛЖ $< 40\%$ наблюдалась тесная связь между снижением САД и увеличением риска смерти, при чём риск увеличивался при снижении САД на каждые 10 мм рт.ст. (скорректированный ОР, 0,84; 95% ДИ, 0,77–0,92) [83].

Полученные данные о связи уровня АД с различными фенотипами ХСН остаются противоречивыми. Повышенное АД при поступлении ассоциируется с благоприятными исходами у пациентов с СНсФВ. В исследовании, включившем 1230 пациентов с ФВЛЖ $\geq 40\%$, участники были разделены на квартили в зависимости от уровня САД при поступлении: (< 127 мм рт.ст.), (128–145 мм рт.ст.), (146–170 мм рт.ст.) и (> 170 мм рт.ст.). Первичный исход включал показатели госпитальной, одно- и четырехлетней смертности. Было установлено, что повышенный уровень САД при поступлении связан с улучшением как краткосрочных, так и отдаленных исходов у пациентов с СНсФВ [197]. Однако в другом исследовании сообщается, что повышение САД при поступлении связано с благоприятными краткосрочными и долгосрочными исходами у пациентов с ДХСН и ФВЛЖ $< 40\%$, тогда как у пациентов с ФВЛЖ $\geq 40\%$ такой взаимосвязи выявлено не было [83]. В исследовании Nunez et al. продемонстрированы графики, показывающие, что у пациентов с ФВЛЖ $< 40\%$ САД линейно связано с риском смертности в течение 18 месяцев. Напротив, у пациентов с ФВЛЖ $\geq 50\%$ наблюдалась J-образная зависимость: наименьший риск смертности отмечался при САД 160–179 мм рт.ст., с прогрессирующим увеличением риска как при более высоких, так и при более низких значениях САД [163].

Vidan et al. продемонстрировали, что более высокое САД при поступлении связано со значительным снижением 30-дневной и 1-летней смертности у пациентов старше 65 лет, госпитализированных с СН. Эта связь сохранялась даже при очень

высоких уровнях САД (>210 мм рт.ст.) и не зависела от клинических проявлений. Более того, она наблюдалась во всех возрастных, половых и расовых подгруппах, а также у пациентов с различными фенотипами СН [240]. В другом исследовании среди пациентов пожилого возраста (>75 лет) с острой СН была выявлена устойчивая обратная зависимость между уровнями САД и риском смерти при всех уровнях повышения АД. Напротив, в более молодой возрастной группе (≤ 75 лет) наблюдалась J-образная кривая связи между САД и смертностью. Это означает, что риск смерти снижался с увеличением САД до значений 161–180 мм рт.ст., но затем возрастал при более высоких уровнях САД. Эти данные также не зависели от ФВЛЖ [25]. Кроме того, было показано, что у очень пожилых пациентов АД выше и ниже 130 мм рт.ст. имеет нейтральный эффект на прогноз [182].

Таким образом, данные о связи между САД и исходами противоречивы. У пациентов с СН варьируется в зависимости от возраста, пола, фенотипа заболевания, включая ФВЛЖ, и других клинических характеристик, оставаясь значимым прогностическим фактором во всех группах. Уровень САД при поступлении, особенно низкий (<120 мм рт.ст.), ассоциируется с повышенным риском как внутригоспитальной, так и постгоспитальной смертности, в то время как динамика АД во время госпитализации может служить важным прогностическим маркером, особенно у пациентов со сниженной ФВЛЖ. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к оценке рисков и лечению, а также важность дальнейших исследований для уточнения взаимосвязей с учетом различных фенотипов СН.

1.4 Артериальная гипотония при СН: критерии, механизмы, прогностическое значение, терапевтические мишени

Гипотония — это состояние, характеризующееся пониженным АД. Она может протекать с симптомами или бессимптомно. Признаки и симптомы гипотонии включают головокружение или предобморочное состояние, обморок, отсутствие концентрации, помутнение зрения, тошноту, усталость, общую слабость, депрессию, бледность кожи и сердцебиение.

Критерии артериальной гипотонии или низкого АД варьируют в зависимости от исследований:

- САД <90 мм рт.ст. [36, 172]
- САД <100 мм рт.ст. [131]
- САД <110 мм рт.ст. [129]

Это связано с пороговыми уровнями САД пациентов с СНнФВ при госпитализации с ДХСН, которые повышали риск неблагоприятных исходов. Пациенты с СН и гипотонией недостаточно представлены в клинических исследованиях, в которых её частота составляет 10–15%. Они исключались в большинстве крупных клинических исследований препаратов для лечения СНнФВ, поэтому в реальной клинической практике частота гипотонии значительно выше [18].

В российском исследовании 199 пациентов с ХСН, наблюдавшихся в течение 24 месяцев, артериальная гипотония (АД $\leq 100/60$ мм рт. ст.) была выявлена у 6,5% пациентов на основании измерений, проведенных во время визитов к врачу, но эта доля возросла до 65,8% на основании 24-часового мониторинга АД (с гипотонией, определяемой как дневное АД $\leq 100/60$ мм рт. ст. или ночное АД $\leq 85/47$ мм рт. ст.) [8]. В ретроспективном обсервационном исследовании, проведенном в США с участием 104 пациентов с СН, начавших лечение спиронолактоном, у 7% развилась гипотония (определяемая как САД <90 мм рт.ст. и снижение САД на >15% от исходного уровня до лечения) [32]. Популяционные данные о частоте возникновения гипотонии и роли факторов риска у пациентов с впервые диагностированной СН в рутинной клинической практике являются скудными [143].

Низкое АД при СНнФВ может быть вызвано снижением сердечной функции, гиповолемией (часто вследствие приёма диуретиков), вазодилатацией, вызванной лекарственными средствами, и нарушением сосудистой реактивности, связанным с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет [26, 36, 231]. Таким образом, гипотония может быть признаком прогрессирующей или тяжелой СН [631]. У пациентов с СНнФВ низкое АД связано с плохим прогнозом [22, 70].

Современная терапия СНнФВ улучшает выживаемость, снижает риск повторной госпитализации и повышает качество жизни, однако реальное применение ОМТ остаётся низким из-за барьеров, включая гипотонию, которую многие врачи ошибочно считают противопоказанием. Более того некоторые пациенты склонны отменять приём препаратов при развитии симптомов гипотонии. Несмотря на связь низкого АД с худшим прогнозом, исследования подтверждают, что достижение ОМТ ослабляет этот риск, обеспечивая пользу даже при бессимптомной гипотонии. Исследование STRONG-HF продемонстрировало, что агрессивная, быстрая (в течение 2 недель после выписки) оптимизация полных доз терапии СНнФВ у пациентов, недавно госпитализированных с СН, приводит к значительному снижению риска смерти или повторной госпитализации по любой причине на 34% через 180 дней по сравнению со стандартным постепенным увеличением доз [152]. Консенсус HFA ESC подчёркивает необходимость персонализированного подхода, адаптируя терапию с учётом АД, ЧСС и сопутствующих заболеваний, чтобы преодолеть клиническую инерцию и оптимизировать лечение пациентов с СНнФВ и низким АД [219]. Однако в настоящее время в клинических рекомендациях отсутствуют чёткие алгоритмы управления низким АД у пациентов с СНнФВ.

Таким образом пациенты с низким АД представляют собой сложную группу для лечения, так как они плохо переносят стандартные препараты для лечения ХСН, большинство из которых снижают АД и могут вызывать симптомы гипотонии [155].

Препараты для лечения СН в разной степени снижают АД, а некоторые из них практически не оказывают влияние на его уровень.

ИАПФ стали первым классом препаратов, доказавшим значительное снижение клинических событий при С), и в настоящее время имеют рекомендации класса I в этих условиях. В исследовании CONSENSUS гипотония, требующая прекращения лечения, наблюдалась у 5,5% пациентов в группе иАПФ по сравнению с отсутствием случаев в группе плацебо. Факторами риска гипотонии были сывороточный натрий <130 ммоль/л, сывороточный креатинин 150–300 мкмоль/л, увеличение дозы диуретиков и одновременный приём калийсберегающих препаратов. В исследовании SOLVD гипотония встречалась в 2 раза чаще в группе иАПФ (14,8% против 7,1%, P

<0,001), а факторами риска стали гипонатриемия, IV ФК по NYHA и стойкие признаки застоя, требующие высоких доз диуретиков или вазодилататоров [147]. В исследовании CHARM-Alternative гипотония стала причиной замены иАПФ на блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в 14,1% случаев. В исследовании ATLAS высокие дозы иАПФ чаще вызывали гипотонию (11% против 7%), но редко приводили к отмене препарата (0,8% против 0,6%). При этом высокие дозы иАПФ ассоциированы с меньшим риском госпитализации по сравнению с низкими дозами, что подтверждено в исследованиях ATLAS ($P = 0,002$ для снижения риска смерти или госпитализации) и CHIPS ($P = 0,06$ для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности). ИАПФ остаются ключевым классом препаратов для лечения СНнФВ, несмотря на риск гипотонии, который можно минимизировать при тщательном мониторинге и индивидуальном подходе к дозированию [87, 249].

БРА рекомендуются при непереносимости иАПФ (класс рекомендаций IB) [178]. В подгрупповом анализе исследования CHARM-Alternative кандесартан хорошо переносился у 9 из 10 пациентов с предшествующей гипотонией на фоне приема иАПФ, хотя и в несколько меньшей степени, чем в общей популяции исследования (96%) [84].

В исследовании Val-HeFT снижение САД через 4 месяца после начала приема валсартана было связано с увеличением риска клинических событий независимо от исходного уровня САД. Важно отметить, что в отличие от групп с более высоким САД, валсартан не вызывал дальнейшего снижения САД у пациентов с наиболее низким исходным давлением. При этом эффект валсартана на риск заболеваемости и смертности был схожим во всех группах исходного САД, с абсолютным эффектом, который, казалось, был даже больше при низком САД [247].

В исследовании NEAAL лозартан в дозе 150 мг/сут снижал частоту смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с СНнФВ по сравнению с дозой 50 мг/сут, несмотря на более высокую частоту гипотензии. Эти данные подчеркивают важность титрования доз БРА, что приводит к значительному снижению АД [117].

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) рекомендуются пациентам с симптомной СНнФВ (II–IV ФК по NYHA), и имеют

большой приоритет, чем иАПФ или БРА. Переход с иАПФ на АРНИ приводит к значительному улучшению симптомов, снижению заболеваемости и смертности [250].

В исследовании PARADIGM-HF сравнивалась эффективность сакубитрила/валсартана (АРНИ) с эналаприлом у пациентов, которые ранее переносили полные дозы эналаприла и АРНИ. Несмотря на фазу титрования, гипотония стала второй по частоте причиной прекращения участия в исследовании, уступая только ухудшению функции почек [48, 209]. Риск гипотонии после рандомизации составил 13,4% в группе АРНИ, но только у 2,7% пациентов САД было <90 мм рт. ст. с симптомами [150]. В большинстве случаев исследователи снижали или временно прекращали лечение АРНИ (54,1%), ожидали спонтанного улучшения (34,3%) или изменяли сопутствующую терапию (12,8%). Постоянная отмена лечения наблюдалась только в 2,2% случаев. У пациентов с гипотонией на фоне АРНИ среднее САД во время эпизода составляло 106 ± 18 мм рт. ст., что указывает на симптоматическую гипотонию без резкого снижения АД. Факторами, ассоциированными с гипотонией, были возраст, низкое САД, отсутствие АГ в анамнезе, повышенный уровень креатинина и наличие имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [233]. При этом пациенты с низким АД получали сопоставимую пользу от АРНИ, как и пациенты с более высоким АД [30, 162].

В исследовании TITRATION стратегии быстрого (19 дней) и постепенного (40 дней) титрования АРНИ были сопоставимы по риску гипотонии (9,8% против 8,7%). Однако САД <95 мм рт. ст. чаще наблюдалось у пациентов, получавших быструю схему титрования, особенно среди тех, кто ранее не принимал или принимал низкие дозы иАПФ/БРА [209]. При этом успешность лечения (поддержание целевой дозы АРНИ без снижения дозы или перерыва в течение 12 недель) не зависела от исходного АД. Однако у пациентов с САД 100–110 мм рт. ст. постепенное титрование (6 недель) было более успешным (~80%), чем быстрое (~69%) [208].

Исследования PIONEER-HF и TRANSITION подтвердили безопасность АРНИ даже у пациентов с ДХСН. В PIONEER-HF частота симптоматической гипотонии не отличалась между группами АРНИ и эналаприла (15% против 12,7%) [235]. В

TRANSITION начало АРНИ до выписки было сопоставимо по безопасности с началом после выписки, с низкой частотой гипотонии (12,7% против 9,5%). Однако данные не поддерживают начало терапии АРНИ при САД <100 мм рт. ст. [241].

БАБ имеют класс рекомендаций I у пациентов с СНнФВ [178, 250]. Гипотония чаще наблюдалась у пациентов, получавших карведилол, чем у получавших плацебо (9% против 4%), но отмена лечения была редкой в обеих группах (0,3%) [169]. Аналогичные результаты были получены с метопрололом в исследовании MERIT-HF (0,6% против 0,3%) [94].

В исследовании МОСНА карведилол демонстрировал дозозависимое улучшение функции ЛЖ и снижение смертности и частоты госпитализаций [33]. В исследовании COPERNICUS наибольшую пользу от БАБ получили пациенты с самым низким АД. При этом умеренное снижение АД (2 мм рт. ст.) сохранялось в течение 4 месяцев, но исчезало через 8 месяцев, что указывает на временный эффект [199].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) рекомендуются (класс IA) пациентам с симптоматической СНнФВ (II–IV класс по NYHA) в дополнение к иАПФ и БАБ [178]. В исследованиях RALES, EPHESUS и EMPHASIS-HF АМКР не вызывали значительного снижения АД, а гипотония была редкой (4,6% против 3,9% в группе плацебо) [174, 175, 210, 255].

Петлевые диуретики уменьшают симптомы СН, но их доза должна строго соответствовать степени застоя [141]. Гиповолемия, вызванная диуретиками, может ограничивать титрование других препаратов, таких как АРНИ [236]. Предпочтение следует отдавать снижению доз диуретиков и титрации ОМТ СН по мере разрешения застойных явлений, так как диуретики не являются болезнь-модифицирующим препаратом и лишь улучшают качество жизни [111, 211, 218].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) снижают заболеваемость и смертность у пациентов с СНнФВ. В исследовании DAPA-HF среднее снижение САД на фоне дапаглифлозина составило всего 1,3 мм рт. ст. [27, 151]. Однако данные о применении иНГЛТ2 у пациентов с САД <95 мм рт. ст. ограничены [130, 142].

Тем не менее, в настоящее время имеется мало информации о лечении низкого АД у пациентов, получавших одновременное лечение АРНИИ/иАПФ/БРА, БАБ, АМКР, иНГЛТ2 и петлевыми диуретиками [36].

1.5 Ортостатические изменения АД при СН

Ортостатическая гипотензия (ОГ), также известная как постуральная гипотензия, традиционно определяется как снижение САД на не менее 20 мм рт. ст. и/или ДАД на не менее 10 мм рт. ст. в течение 3 минут активного стояния после пребывания в положении лёжа или сидя [59, 63, 135, 191, 204, 213]. Альтернативно, ОГ может быть диагностирована с помощью теста на наклонном столе под углом не менее 60 градусов [63].

У здоровых людей изменение положения тела из лежачего в стоячее приводит к скоплению примерно 500–1000 мл крови в нижних конечностях и спланхническом кровообращении [59, 63, 135, 191, 204, 213]. В результате снижается венозный возврат к сердцу, давление наполнения сердца, ударный объем, СВ и АД. В норме АД стабилизируется за счет компенсаторных вазоконстрикторных механизмов. Чрезмерное снижение СВ и/или нарушение компенсаторных вазоконстрикторных механизмов приводит к ОГ [59, 63, 135, 191, 204, 213].

Выделяют следующие формы ОГ:

- Начальная ОГ: резкое снижение АД (≥ 40 мм рт. ст. для САД и/или ≥ 20 мм рт. ст. для ДАД) в течение 30 секунд после вставания [59].
- Отсроченная ОГ: постепенное снижение АД, происходящее в период от 3 до 45 минут после вставания [59, 191, 213].

ОГ является известным фактором риска для повторных падений, обмороков (синкопе) и сердечно-сосудистых заболеваний [39, 56, 59, 190, 191, 213]. Кроме того, ОГ считается мощным предиктором общей смертности, что подчеркивает её важность как маркера неблагоприятных исходов для здоровья [39, 56, 144, 190, 195].

В зависимости от этиологии ОГ классифицируется как нейрогенная и не нейрогенная. Нейрогенная ОГ встречается реже и вызвана мультисистемной атрофией, болезнью Паркинсона, чистой вегетативной недостаточностью и

нейропатиями [59, 63, 135, 191, 204, 213]. Не нейрогенная ОГ встречается чаще и связана со старением, длительным постельным режимом, обильным приемом пищи, гиповолемией, приемом лекарств, гипертонией и другими не нейрогенными расстройствами [56, 59, 60, 63, 135, 191, 204, 213]. СН также считается этиологическим фактором не нейрогенной ОГ [59, 60, 149, 191, 204]. А наличие ОГ – предиктор развития СН [16, 57, 105, 190, 239, 248]. Более того, симптомная ОГ была связана с более высоким риском развития СН, чем бессимптомная ОГ или ее отсутствие [78].

Пациенты с СН реагируют на изменение положения тела иначе, чем здоровые люди [14, 41, 118]. Ортостатические гемодинамические и нейрогормональные изменения при СН разнообразны и могут быть связаны с тяжестью заболевания [14]. У пациентов с компенсированной СН описаны три типа реакций [41]. Лишь у меньшинства пациентов с СН наблюдается нормальная ортостатическая реакция на периферическое венозное скопление. Наиболее частая аномалия наблюдается у пациентов с более тяжелой застойной СН. В отличие от здоровых людей, у них увеличивается СВ, но отсутствует компенсаторное ускорение сердечного ритма или повышение системного сосудистого сопротивления. Эта парадоксальная ортостатическая реакция может быть связана с увеличенным объемом циркулирующей крови и уменьшенным периферическим скоплением, которые наблюдаются при СН. У некоторых пациентов с СН наблюдается реакция, схожая с нейрогенной ОГ. У них снижение СВ из-за венозного скопления не компенсируется нарушенными вазоконстрикторными механизмами, что приводит к ОГ [118]. Упомянутые механизмы включают вегетативную дисфункцию и возрастные физиологические изменения [56, 59, 63, 135, 191, 204, 213].

ОГ может ограничивать лечение СН, вызывать обмороки и травматические повреждения, существенно снижая качество жизни. Мало исследований оценивали клинические последствия ОГ и прогностическую ценность у пациентов с сердечной недостаточностью. Отсутствие информации о связи между ОГ и прогнозом у пациентов с СН является клинически значимым, учитывая, что ОГ является одной из

причин отказа от начала, титрования или даже отмены медикаментозной терапии [24, 52, 179, 233].

1.5.1 Оценка ортостатических реакций при СН

Определения и методы оценки ОГ при СН различаются в рассмотренных исследованиях. В большинстве исследований ОГ диагностировалась согласно традиционному определению, то есть снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода из положения лежа в положение стоя [78].

В четырех исследованиях ОГ определялась с помощью теста на наклонном столе под углом 60° в течение 10 минут после перехода из положения лежа в положение наклона [41, 42, 118, 181]. ОГ определялась как снижение среднего АД более чем на 10% [41, 42], любое снижение среднего АД [121] и снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. [181].

В трех исследованиях оценивалась только изолированная систолическая ОГ, определяемая как снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. при переходе из положения лежа в положение стоя [93, 153, 185]. Измерения АД в положении стоя проводились через 2 минуты [93], в течение 3 минут [185] и в течение 10 минут [153].

Mallion et al. [139] оценивали ОГ через 1 минуту после изменения положения тела из сидячего в стоячее. В двух дополнительных исследованиях ОГ изучалась после перехода из положения лежа в положение сидя [80, 145]. У людей, которые не могут стоять, оценка ОГ должна проводиться только в положении сидя. Более того, у пациентов с риском симптоматической ОГ при вставании рекомендуется оценивать постуральную гипотензию в положении сидя перед вставанием [79, 135, 149]. Massie et al. оценивали гемодинамические изменения при переходе из положения лежа в положение сидя до и во время терапии гидралазином и изосорбида динитратом [145]. В этом исследовании ОГ определялась как снижение среднего АД на ≥ 15 мм рт. ст. или увеличение ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту через 3 минуты после изменения положения тела. Gorelik et al. определяли ОГ в условиях стационара в течение 5 минут после пассивного перевода пациента в положение сидя в кровати. ОГ определялась как снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. [80].

ОГ часто может проявляться в отсроченной форме (3–45 минут после вставания), что затрудняет ее обнаружение, особенно у пожилых и ослабленных пациентов, которым трудно долго стоять. Таким образом, у пациентов с симптомами ОГ, но с нормальным стандартным ортостатическим тестом у постели больного, рекомендуется проводить тест на наклонном столе или амбулаторный мониторинг АД. По возможности оценка ОГ у постели больного должна проводиться с интервалами 1–10 минут, включая мониторинг частоты пульса. Такой подход следует применять в будущих исследованиях [78].

Распространенность ОГ при СН изучалась у пациентов с хронической компенсированной СН и декомпенсированной СН. Mehagnoul-Schipper et al. сообщили о низкой распространенности ОГ (8%) среди 24 пациентов в возрасте 70–83 лет с СН II–III ФК по NYHA [153]. В другом исследовании, включавшем 180 амбулаторных пациентов с СН, ОГ была зарегистрирована у 12% [238]. Kubo и Cody наблюдали ОГ у 15% из 41 пациента с тяжелой хронической компенсированной СН (III–IVФК по NYHA) в возрасте 20–77 лет [123]. Систолическая ОГ была диагностирована у 27% из 41 пожилого пациента с легкой и умеренной СН, проживающего в сообществе [185], и у 40% из 40 пожилых амбулаторных пациентов с легкой СН [93].

Распространенность ОГ повышена среди пожилых пациентов, госпитализированных с СН, и варьирует от 24 до 83% [77, 80, 181, 244]. Интересно, что ОГ при первом вставании утром наблюдалась у 82% из 33 госпитализированных пациентов с СН в возрасте >65 лет [77]. Таким образом, эти данные показывают, что ОГ распространена при СН, особенно у пожилых пациентов с острой декомпенсацией.

1.5.2 Факторы риска ортостатической гипотензии (ОГ) при СН

Во-первых, ХСН сама по себе считается причиной ОГ [60, 63, 135, 149, 213]. Распространенность СН среди населения с ОГ составляет от 8 до 12% среди пожилых людей [185, 238], и от 23 до 33% среди госпитализированных пожилых пациентов [77, 244]. Тем не менее, предположение о том, что СН является фактором риска ОГ, не было изучено в длительных исследованиях и неоднозначны. Ряд исследований

показали сопоставимую частоту ОГ у пациентов с СН и без неё в схожих условиях (амбулаторные или стационарные) [93, 185, 244]. Однако в самом крупном исследовании 2786 пожилых пациентов и в двух других, распространенность ОГ среди лиц с СН была достоверно выше, чем среди пациентов без СН [77, 181, 238]. Данные о связи между ОГ и тяжестью СН ограничены. В одном небольшом исследовании ($n = 36$) тяжесть СН по ФК NYHA не была связана с наличием ОГ [181]. Однако в исследовании, включающем 108 пациентов, более высокий ФК NYHA и особенно неишемическая этиология СН предсказывали появление ОГ, хотя наличие ОГ не было связано с продолжительностью СН или уровнем ФВЛЖ [80]. Связь ОГ с тяжестью СН может быть связана с более высокой распространенностью множественных хронических сопутствующих заболеваний и полипрагмазией [80]. Тем не менее, сильная связь ОГ с неишемической СН может объясняться гипертонией, которая признана основной причиной неишемической СН и мощным фактором риска ОГ [55].

Во-вторых, старение является установленным фактором риска ОГ [56, 59, 63, 135, 190, 191, 204, 213]. Возрастные физиологические изменения, такие как снижение чувствительности барорецепторов в сонных артериях и аорте, ослабление реакции сердечного ритма, снижение $\alpha 1$ -адренергической вазоконстрикции и нарушение диастолического наполнения сердца, способствуют увеличению распространенности ОГ с возрастом [56, 59, 63, 135, 191, 204, 213]. Связь между ОГ и старением в популяции пациентов с СН недостаточно изучена. Распространенность ОГ высока среди пожилых пациентов с СН, но в двух доступных исследованиях не было обнаружено значительных возрастных различий между группами пожилых пациентов с СН с ОГ и без нее [80, 181].

Также постельный режим является распространенным фактором, который может вызывать или усугублять ОГ у пациентов с СН [60, 77, 119, 135, 204]. Как относительно кратковременный, так и длительный постельный режим вызывают значительное скопление крови в венозных сосудах нижней части тела, что приводит к перераспределению внутрисосудистого объема и ортостатической непереносимости, связанной с гиповолемией [60, 77, 119, 204]. Кроме того,

постельный режим снижает выработку антидиуретического гормона, что приводит к увеличению диуреза и сокращению объема крови [60, 204]. Наконец, длительный постельный режим ослабляет функцию барорецепторов, что приводит к неадекватной компенсаторной реакции на ортостатический стресс [60, 204]. Влияние постельного режима на развитие ОГ у пациентов с СН было изучено только в одном исследовании [80]. В этом отчете более длительный постельный режим был мощным предиктором ОГ: коэффициент риска (HR) = 1,58 и 95% доверительный интервал (CI) = 1,13–2,20 для каждого увеличения на 1 час.

Среди известных предрасполагающих факторов ОГ различные сопутствующие заболевания, связанные с СН, такие как АГ, СД, анемия и ХБП, особенно актуальны для пациентов с СН [77, 80, 149]. Однако информация о связи ОГ с сопутствующими заболеваниями у пациентов с СН ограничена. В одном исследовании появление ОГ было связано с СД [181]. В другом исследовании развитие ОГ у госпитализированных пациентов с СН было связано как с систолической, так и с диастолической гипертензией в положении лежа [80]. Более того, более высокое ДАД в положении лежа (для каждого увеличения на 5 мм рт. ст.) было идентифицировано как мощный предиктор ОГ (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,10–1,61).

Многочисленные лекарства, назначаемые для рутинного лечения СН и сопутствующих заболеваний (такие как диуретики, вазодилататоры и бета-блокаторы), могут вызывать или усугублять ОГ. ОГ сообщается как частое побочное явление фармакотерапии у пожилых пациентов с СН [38, 149]. Однако надежные данные о лекарственно-индуцированной ОГ при СН ограничены. Повышенный риск ОГ после приема диуретиков был зарегистрирован в одном исследовании [93]. В этом исследовании амбулаторные пожилые пациенты с легкой СН, получавшие тиазиды, чаще демонстрировали систолическую ОГ, чем те, кто получал фуросемид (60 и 20% соответственно). В других отчетах о пациентах со стабильной умеренной или тяжелой хронической СН пероральный прием петлевых диуретиков не был связан с ОГ [42, 153]. Более того, ОГ не была связана с ежедневными дозами фуросемида у пациентов с ДХСН [80]. Ортостатическая толерантность к лечению диуретиками при СН может объясняться увеличением объема циркулирующей крови и уменьшением венозного

застоя [14, 41, 118]. В отличие от данных о пациентах без СН [135], лечение нитратами у пациентов с СН не было связано с появлением ОГ [189] и даже, по-видимому, снижало риск ОГ [80]. Благоприятный гемодинамический эффект нитратов при СН (т.е. снижение давления наполнения сердца, увеличение СВ или снижение легочного сосудистого давления) был предложен в качестве объяснения этого несоответствия [43, 80]. Что касается лечения иАПФ, ОГ не наблюдалась ни у одного из 24 пациентов со стабильной СН после 2-недельного приема каптоприла [153]. Однако добавление каптоприла к хроническому лечению диуретиками действительно было связано с развитием ОГ [41, 42]. Блокада секреции альдостерона под действием иАПФ, с последующим снижением задержки натрия и внутрисосудистого объема, может способствовать ОГ. Более того, в вертикальном положении компенсаторное повышение системного сосудистого сопротивления, которое сопровождает периферический застой, блокируется иАПФ [41, 42]. Комбинированная терапия гидралазином и нитратами также была связана с появлением симптоматической ОГ у пациентов с тяжелой ХСН [145]. Наиболее вероятные механизмы включают комбинацию артериальной и венозной вазодилатации, а также увеличение периферического застоя крови, что приводит к снижению венозного возврата к сердцу [145].

В целом, доступные данные показывают, что ОГ при СН является результатом множества предрасполагающих и способствующих факторов. Тяжесть СН, неишемическая этиология СН, длительный постельный режим, гипертония и комбинированное лечение определенными лекарствами, по-видимому, являются факторами, которые наиболее сильно влияют на проявление ОГ.

1.5.3 Прогностическое значение ОГ при СН

ОГ является фактором риска повторных падений, обмороков, сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения качества жизни [39, 56, 59, 63, 135, 144, 190, 191, 204, 213]. Более того, ОГ сильно предсказывает общую смертность [100–104]. Удивительно, но в популяции пациентов с СН прогностическое значение ОГ практически не изучалось.

В исследовании с участием 730 пациентов ≥ 65 лет, госпитализированных с СН, ОГ выявлена у 21,9% (n=160). Пациенты с ОГ чаще были мужчинами и имели тяжелые симптомы СН (III/IV ФК по NYHA). Независимыми предикторами ОГ стали мужской пол, выраженность симптомов СН и отсутствие терапии иАПФ. ОГ не влияла на смерть в течение 1 года, но парадоксально снижала риск повторной госпитализации с СН. Отсутствие влияния на краткосрочную летальность при потенциальном защитном эффекте в отношении регоспитализаций подчёркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов и оптимизации терапевтических стратегий ОГ [223].

1.6 Особенности и значение изменений суточного профиля АД при СН

В настоящее время для измерения АД используются два основных метода: аускультативный и осциллометрический. Аускультативный метод предполагает регистрацию САД и ДАД с помощью стетоскопа, с фиксацией тонов Короткова в области плечевой артерии. В автоматизированных устройствах применяется осциллометрический метод, основанный на электронной регистрации колебаний давления в манжете с помощью микрофона. Он определяет СрАД по максимальным осцилляциям, а САД и ДАД вычисляет через алгоритмы, учитывающие начальный пульс и динамику затухания колебаний.

Оба метода демонстрируют ограниченную надежность при нерегулярном сердечном ритме, например, при фибрилляции предсердий (ФП), из-за повышенной вариабельности измерений. (Goyal et al., 2005). Также на точность измерений влияют: частота регистрации данных, внешние воздействия (физическая активность, психоэмоциональный стресс, двигательные артефакты) и нарушение цикла сна [81].

Все рекомендательные документы в том числе Европейского, Российского, Американского сообщества придают большое значение стандартизированному (правильному) измерению АД. Правила измерения АД включают: проведение измерения после 5 минут отдыха в положении сидя, выполнение не менее трех замеров с интервалом 1–2 минуты, а дополнительные измерения только в том случае, если показания отличаются на >10 мм рт.ст. Также за 30 минут до процедуры пациенты должны избегать физических нагрузок, употребления кофеина и табака.

Регистрируется среднее значение двух последних измерений АД. Прогностическая ценность офисного (клинического) АД зависит от двух ключевых факторов от стандартизации методологии (количество посещений, соблюдение протоколов) и особенностей медикаментозной терапии (время приема препаратов, приверженность лечению). Однако в клинических рекомендациях отсутствуют указания на необходимость коррекции времени приема антигипертензивных препаратов перед измерением [3, 148].

Офисное измерение АД остается наиболее распространенным методом контроля АД. Большинство исследований, посвященных прогнозированию сердечно-сосудистых исходов, основаны именно на офисных измерениях, а не на амбулаторных методах мониторинга АД: домашний мониторинг АД (ДМАД) или суточный мониторинг АД (СМАД). Однако ключевым недостатком офисного АД является отсутствие данных о суточных колебаниях АД, связанных с повседневной активностью, стрессом, физическими нагрузками или сном. В связи с этим современные международные рекомендации подчеркивают обязательность применения СМАД и ДМАД — для повышения точности диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков [3, 148, 187].

Очевидными преимуществами СМАД по сравнению с клиническим измерением АД являются возможность динамически оценивать уровень АД в условиях привычной активности пациента, предоставляя информацию о среднесуточных, дневных и ночных показателях, вариабельности АД и циркадных ритмах. Анализ 24-часовых профилей АД имеет прогностическую ценность: отклонения от нормы, такие как недостаточное снижение АД ночью («нон-диппинг»), ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 148].

Амбулаторные методы измерения АД, а именно СМАД и ДМАД повышают точность оценки АД в естественных условиях, однако в 15–20% случаев выявляют расхождения в диагностике гипертонии белого халата и маскированной гипертонии из-за различий в анализируемых параметрах (средний уровень, вариабельность, суточный индекс), что требует их комбинированного применения [81]. Преимущества амбулаторных методов подтверждены в прогнозировании сердечно-сосудистых

исходов (инфаркт, инсульт, СН) и корреляции с поражением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка [140], микроальбуминурия [71], цереброваскулярные нарушения [215]), при этом СМАД превосходит офисные измерения в точности прогноза [40]. Несмотря на это, роль суточного профиля АД, его variability и эпизодов гипертензивной нагрузки у пациентов с СН изучена недостаточно, что требует дополнительных исследований для оптимизации контроля АД [46].

Особое значение СМАД имеет для выявления пациентов с нарушением циркадного ритма АД, ассоциированным с риском органических повреждений. В частности, СМАД позволяет идентифицировать нон-дипперов — пациентов с отсутствием физиологического ночного снижения АД, у которых распространенность поражения органов-мишеней выше, чем у других гипертоников. Распространенность этого фенотипа колеблется от 17% до 40% среди пациентов с АГ, однако его значимость при переходе гипертонии в диастолическую или систолическую СН изучена недостаточно [81]. Частота ночной АГ варьирует в разных исследованиях, так, например в исследовании Gang et al. около 37,4% всех пациентов с СНсФВ имели ночную гипертонию. По сравнению с пациентами без ночной гипертонии, пациенты с ночной гипертонией были значительно старше и имели значительно более высокий ИМТ, уровень офисного САД, уровень амбулаторного АД в течение 24 часов, уровень амбулаторного АД в дневное и ночное время. Около 41,2% пациентов с СНсФВ имели суточный индекс (СИ) в виде найт-пикинга [96].

Аномалии суточного профиля АД, включая утренний подъём, ночную гипертонию и снижение СИ (отношение ночного АД к дневному), являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий в общей популяции и у пациентов с гипертонией, независимо от лечения [230]. Например, исследование Hermida R. C. с соавторами (n=3344) показало, что недостаточное ночное снижение АД повышает риск сердечно-сосудистых осложнений как у нормотензивных, так и у гипертензивных пациентов [90], а Ingelsson E. с соавторами (n=951) выявили, что высокое ночное ДАД и нарушение циркадного ритма предшествуют развитию СН, независимо от офисных значений АД и анамнеза ИМ [100]. Тем не менее, данные о применении СМАД у пациентов с СН остаются ограниченными [28, 116, 216], отчасти

из-за сложностей интерпретации данных на фоне терапии: прогрессирование систолической СН снижает вариабельность АД и ЧСС, тогда как иАПФ восстанавливают циркадные колебания АД, что имеет терапевтическое значение [137, 232].

Исследования последних лет подчеркивают прогностическую ценность СИ при разных фенотипах СН. В исследовании NARA-HF проанализирована прогностическая роль суточного профиля АД у пациентов с тремя типами СН (СНсФВ, СНнФВ, СНунФВ) [101]. Средние значения САД (24-часовые, дневные, ночные) и ДАД были выше в группе СНсФВ, при этом структура циркадного ритма оставалась схожей между группами. Ночная гипертензия чаще встречалась при СНсФВ, однако связь с общей и сердечно-сосудистой смертностью наблюдалась только для ночного повышения САД в подгруппе с низкой ФВЛЖ. Паттерн «найт-пикинг» независимо ассоциировался с риском смертности при СНсФВ, тогда как частота пульса во сне не различалась между группами с разным уровнем АД [230]. Аналогично, Komori T. et al. выявили, что найт-пикинг связан с худшим прогнозом при СНсФВ, но не при СНнФВ и СНунФВ (ФВЛЖ $\leq 50\%$), однако в этих исследованиях не учитывались нарушения синусового ритма [116].

В исследовании Huang, Gang et al. проводился анализ пациентов, госпитализированных с ДХСН и сохранной ФВЛЖ, было установлено, что уровень САД в ночное время, уровень ДАД в ночное время и ночная гипертензия ассоциировались с повторной госпитализацией от СН. Пациенты с ночной гипертензией имели значительно более низкую выживаемость, а пациенты с СИ найт-пикер имели более высокий риск повторной госпитализации с СН и более низкую выживаемость, чем пациенты с СИ диппер. Эти результаты были более выраженными у пациентов с гиперурикемией [96, 108].

Исследование Komori T. выявило, что утренний подъем АД (>40 мм рт.ст.) служит предиктором неблагоприятных исходов при СНнФВ [114]. В то же время, у пациентов с СНсФВ повышение ночного ПАД (на 10 мм рт.ст.) ассоциировалось с риском комбинированных исходов (смертность + сердечно-сосудистые события), тогда как при СНнФВ такая связь отсутствовала [115]. В другом исследовании

выявлено, что пациенты с прогрессирующей СНФВ, имеющие сниженные САД, ДАД и паттерн «диппер», демонстрировали худшую однолетнюю выживаемость по сравнению с пациентами с более высокими показателями АД и паттерном «нон-диппер» [107].

Дополнительным фактором, влияющим на циркадный ритм АД при СН, является метаболический статус. В исследовании Arévalo-Lorido et al. пациенты, со стабильной ХСН были разделены на три группы в зависимости от уровня натрия в крови. Нарушение циркадного ритма наблюдалось во всех группах наблюдения, однако паттерн найт-пикер чаще встречался в группе с низким содержанием натрия. Более того, была выявлена связь низкого уровня натрия с более низким САД, особенно в часы бодрствования, с меньшим снижением между дневным и ночным АД [21].

Имеются ограниченные данные о том имеются ли различия между СМАД и записями АД в офисе при СН. Единичные работы посвящены сопоставлению СМАД и офисному АД, а также сравнению частоты изменений АД по данным СМАД у пациентов ХСН и АГ, так например в работе Yarosh et al. 120 пациентам, имеющим АГ было параллельно проведено СМАД и клиническое измерение АД, 30 пациентов были с эссенциальной гипертонией, 90 пациентов с АГ и с СНсФВ и II ФК по NYHA. По результатам данного исследования повышенные значения офисного САД определялись в обеих группах у пациентов. У пациентов с СНсФВ уровень САД был достоверно выше, чем у пациентов только с АГ ($154,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. против $145,5 \pm 2,3$ мм рт.ст.) Значения ДАД были сопоставимы в двух группах. По данным СМАД среднее САД за 24 часа у пациентов с СНсФВ и АГ составило ($141,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. против $131,6 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$), дневное ($144,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. против $136,7 \pm 2,0$ мм рт. ст. $p < 0,01$) и ночное ($134,0 \pm 1,8$ мм рт. ст. против $121,5 \pm 3,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$) соответственно. 24-часовое пульсовое АД у СНсФВ у пациентов достоверно выше и составило $63,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. по сравнению с $54,9 \pm 1,4$ мм рт.ст. у АГ. Аномальный циркадный ритм АД регистрировался у (60,0 %) пациентов с АГ по сравнению с 82,2 % пациентами с СНсФВ. У пациентов СНсФВ преобладал паттерн нон-диппер, ассоциированный с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ [252].

С 2017 по 2021 год проведено исследование с включением 266 пациентов со стабильной ХСН, в котором проводили СМАД и офисное измерение АД. АГ присутствовала у 83%: контролируемая у 68%, неконтролируемая у 10%, белого халата у 10% и маскированная у 11%. Среди пациентов с высоким офисным АД 51% имели гипертонию белого халата. Среди тех, у кого было нормальное офисное АД, у 14% была маскированная гипертензия. Распространенность моделей «диппер», «нон-диппер» и «найт-пикер» составила 31%, 43% и 26% соответственно, однако этот патологический профиль не был преобладающим ни в одной из трех категорий ФВЛЖ. Пациенты с СНнФВ имели значительно более низкое (и клинически значимый) среднее дневное САД (109мм рт.ст.), чем пациенты с СНунФВ (117мм рт.ст.) или СНсФВ (119мм рт.ст.). Различия были еще больше для ночного САД (9-13мм рт.ст. против 8-10мм рт.ст. для дневных измерений), со средними значениями 103мм рт.ст. у пациентов с СНнФВ, 112мм рт.ст. у пациентов с СНунФВ и 116мм рт.ст. у пациентов с СНсФВ, т.е. пациенты с СН и ФВЛЖ $\leq 40\%$ имеют значительно более низкий и потенциально неблагоприятный дневной и ночной САД, чем пациенты с более высокой ФВЛЖ [46].

Многочисленные исследования подтвердили, что СМАД имеет явные преимущества по сравнению с офисным или ДМАД в выявлении гипертензии и прогнозировании сердечно-сосудистых событий [120]. Но для пациентов с СН также важно выявление гипотонии по данным среднесуточных, -дневных, -ночных измерений СМАД, эпизодов гипотонии при нормальных средних значениях АД, ортостатических нарушений. Такие данные могут помочь в оценке прогноза и при титрации доз препаратов.

Существующие прогностические модели для СН остаются сложными для клинической интерпретации и недостаточно валидированными, что подчеркивает необходимость разработки упрощенных алгоритмов для рутинной практики [148]. Ключевой нерешенной проблемой остается интерпретация гипотензии у пациентов с СН: отражает ли снижение АД прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ или является следствием агрессивной фармакотерапии? В каких клинических сценариях гипотензия должна рассматриваться как ограничение для назначения оптимальной

терапии? Данные вопросы требуют дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований, направленных на уточнение пороговых значений АД и механизмов, лежащих в основе гипотензии при СН.

Исследование Hermida R. С. с соавторами показало, что снижение среднего САД на 5 мм рт. ст. в дневное время по данным 48-часового СМАД ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 17% ($p < 0,001$) в течение 5,6 лет наблюдения, причем эта зависимость сохраняется как у пациентов с нормальным, так и с повышенным АД [91]. В противоположность этому, систематический обзор 2009 года выявил парадоксальную связь у пациентов с ХСН: повышение АД на 10 мм рт. ст. коррелировало со снижением смертности на 13%, независимо от этиологии ХСН и приема иАПФ/БАБ [186]. В исследовании Kotti K et al. у пациентов с прогрессированием СНнФВ отмечались более низкие САД, ДАД и СИ по типу диппера, имели меньшую выживаемость по сравнению с пациентами с более высоким САД, ДАД и нон-диппером в течение одного года [107]. В исследовании Gonzalez-Gonzalez AM et al. установлено, что у пациентов с ОСН мужской пол и более низкий уровень АД в течение 24 часов (Среднее АД < 80 мм рт.ст.) может рассматриваться как маркер тяжелой дисфункции ЛЖ, несмотря на использование большего количества гипотензивных средств [76].

В исследовании Серова В.А. эпизоды гипотонии (ЭГ) (САД < 90 мм рт.ст.) при измерении АД на приеме у врача выявлена у 6,5% больных с ХСН, а при СМАД ЭГ в течение суток отмечены у 65,8% [8]. А в исследовании Соловьёва А.В. на приёме САД < 90 мм рт.ст. выявлено у 3,8% пациентов, по СМАД у 45,6% пациентов был хотя бы один ЭГ – САД < 90 мм рт.ст. в дневные часы [220]. СМАД позволяет существенно повысить частоту выявления потенциально опасных изменений АД. Почти у 3/4 больных с ХСН в течение суток отмечаются ЭГ. Использование комбинаций иАПФ с диуретиками, иАПФ с АМКР, иАПФ с нитратами при лечении больных с ХСН повышает риск возникновения транзиторной гипотонии. Риск развития ИМ у больных с ХСН ассоциирован с выявлением ЭГ.

В работе Мареев В.Ю. о влиянии суточного ритма ЧСС и АД на прогноз при СНнФВ и СНунФВ проведена оценка параметров суточного АД и ритма сердца

(данные суточных мониторов АД и ЭКГ) у 155 больных с клинически выраженной ХСН с ФВ ЛЖ <50 % и синусовым ритмом, где самым прогностически неблагоприятным фенотипом были пациенты с низким САД (в том числе суточное с уменьшенной его вариабельностью в дневные и ночные часы) в сочетании с высокой ЧСС (в том числе по данным Холтеровского мониторирования) дополнительно к низкой ФВЛЖ, более тяжелому клиническому течению ХСН и отсутствию адекватной терапии нейрогормональными модуляторами (блокаторами РААС и БАБ) [4].

1.7 Вариабельность АД при СН: основные варианты, пороговые значения, прогностическое значение изменений

АД представляет собой непрерывную переменную, которая физиологически проявляется значительными колебаниями, возникающими из-за сложного взаимодействия гемодинамических, рефлекторных нейрональных, гуморальных, поведенческих факторов и факторов окружающей среды [167, 171]. Физиологически присущие организму колебания АД представляют собой компонент гомеостатической регуляции. Они характерны для лиц с нормальным уровнем АД, однако существенно более выражены у пациентов, страдающих АГ. Вариабельность АД, определяемая как изменения его уровня во времени, представляет собой сложный интегральный показатель. На ее величину воздействуют многочисленные факторы: уровень физической активности, психоэмоциональное состояние, приверженность пациента гипотензивной терапии, а также нейрогуморальный статус. Ключевыми детерминантами, влияющими на вариабельность АД, выступают возраст, средний уровень АД, ЧСС, половая принадлежность и вариабельность самой ЧСС. При оценке данного параметра рассматриваются различные временные периоды – от минутных интервалов до дней, недель и даже месяцев. [196]. Существуют разные подходы к классификации вариабельности АД. В зарубежной литературе часто встречается расширенное толкование понятия. Под этим термином могут описываться циркадианные и другие ритмические изменения АД, а также некоторые характеристики СМАД. Современная классификация основывается на временных интервалах оценки [196]:

Классификация:

1. Краткосрочная:

- От удара к удару (измеряется инвазивно);
- От измерения к измерению = вариабельность по СМАД;
- Вариабельность офисного АД = внутривизитная.

2. Среднесрочная: от дня ко дню.

3. Долгосрочная: от визита к визиту = межвизитная вариабельность.

4. Сезонная (все методы измерения).

Основой для вычисления всех перечисленных индикаторов вариабельности служит стандартное отклонение (SD) значений АД, полученных в ходе измерений. Наряду с этим, в исследованиях используют и более сложные аналитические подходы. К ним относится определение коэффициента вариации (соотношение SD к среднему АД), а также расчет индекса «истинной средней вариабельности АД за 24 часа» (ARV24), который считается, вероятно, наиболее точным методом оценки. Данный показатель вычисляется как среднее абсолютных разностей между последовательными измерениями АД, что позволяет учесть порядок их проведения. Применение этих методик дает возможность нивелировать влияние суточных колебаний АД и осуществить более объективный расчет его вариабельности. Хотя методы внешне схожи, итоговые индексы характеризуют различные аспекты регуляции кровообращения и предоставляют различающуюся информацию. Клиническая значимость этих различий пока изучена не в полной мере. Например, 24-часовая вариабельность АД преимущественно обусловлена нейрогуморальными факторами; существенный вклад также вносят воздействия окружающей среды и барорефлекторная активность [5]. В свою очередь, вариабельность офисного АД, или межвизитная вариабельность, в значительной степени отражает сложное взаимодействие разнонаправленных регуляторных механизмов и адаптационные реакции организма на внешние стимулы; дополнительным фактором являются различия в условиях проведения замеров АД.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по АГ, целесообразно опираться на усредненные показатели АД. Эти данные могут быть получены как в условиях медицинского учреждения (офисное измерение), так и вне его – посредством СМАД или ДМАД. Измерение АД в клинике с использованием плечевой манжеты сохраняет позицию «золотого стандарта» для постановки диагноза АГ и определения целевых значений лечения. Вместе с тем, ведущие медицинские ассоциации присвоили внеклиническим методам (СМАД и СКАД) рекомендательный статус. Их применение позволяет детализировать циркадный ритм АД и оценить его взаимосвязь с повседневной жизнедеятельностью пациента. Хотя высокая вариабельность АД (как клинического, так и амбулаторного) признана предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ее внедрение в рутинную клиническую практику сдерживается. Основными препятствиями являются отсутствие унифицированных подходов к оценке и противоречивость имеющихся данных относительно прогностической ценности этого параметра [203].

Вариабельность АД, характеризующаяся его колебаниями во времени, имеет принципиальное значение для изучения гомеостатических механизмов контроля АД. Это справедливо как для физиологической нормы, так и при различных патологических состояниях, таких как эссенциальная и симптоматическая гипертония, СН, СД и ХБП. Точная оценка суточных колебаний АД является важным инструментом. Она дает возможность определить выраженность поражения органов-мишеней (включая гипертрофию левого желудочка и атеросклероз), отследить динамику их изменений, а также служит основой для оптимизации эффективности гипотензивного лечения [85]. Ряд исследований, включая работу Olesen et al. (2018), подтверждает, что повышенная вариабельность АД ассоциируется с симпатической гиперактивацией, нарушением барорефлекторной регуляции и служит независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт и ИМ [167].

Большинство исследований вариабельности АД сфокусировано на пациентах с АГ. Например, в рамках исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) было показано, что высокая вариабельность АД и пиковые значения САД являются независимыми предикторами

цереброваскулярных событий даже после поправки на средние показатели САД [167]. В то же время Европейское исследование атеросклероза (ELSA) не выявило значимой связи вариабельности АД с сердечно-сосудистым риском у пациентов с легкой и умеренной гипертонией [254]. По мнению экспертов, эти противоречия могут объясняться исходным уровнем сердечно-сосудистого риска: у пациентов с низким риском вариабельность АД не влияет на прогноз, тогда как при высоком риске она становится значимым предиктором осложнений и смертности [196].

Отдельного внимания заслуживают данные по внутригоспитальной вариабельности АД. Исследование Saito et al. (2020) продемонстрировало, что высокая внутригоспитальная вариабельность САД ($\geq 14,2$ мм рт.ст.) у пациентов с ИБС связана с ухудшением сердечно-сосудистых исходов и снижением почечной функции [200]. Однако роль этого показателя при ДХСН остается не изученной.

Интересные результаты получены в исследовании Moroni C et al., где сравнение групп пациентов с СН и без не выявило значимых различий в вариабельности АД. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли вариабельности АД в разных клинических контекстах.

В первых исследованиях у больных ХСН в основном оценивали вариабельность АД в течение суток, в частности были изучены ее основные характеристики, взаимосвязь с физической нагрузкой [184], связь с ФВ и NTproBNP [180], показана взаимосвязь низкой вариабельности суточного АД с тяжелым течением заболевания [73] и ее неблагоприятное прогностическое значение [72].

В исследовании Berry M. et al. было продемонстрировано парадоксальное прогностическое влияние вариабельности АД (дневная вариабельность АД ($19 <$ мм рт.ст.) на возникновение сердечно-сосудистых событий при систолической СН (сердечная смерть и трансплантация сердца), по сравнению с предыдущими исследованиями прогностического значения АД при АГ [28]. В работе Мареева В.Ю., 2021, вариабельность САД ночью $< 7,5$ мм рт. ст., прогностически неблагоприятна у пациентов с ХСН. В этом исследовании было продемонстрировано, что низкая вариабельность САД и его снижение ниже медианы, так называемая «монотонная гипотония», также ассоциированы с ухудшением прогноза у больных ХСН со

сниженной ФВ ЛЖ (<50 %). И напротив, сохранная вариабельность САД снижала риск смерти пациентов с клинически выраженной ХСН. При этом статистически значимая связь с прогнозом была у эпизодов дневной гипотонии (САД <90 / 50 мм рт. ст.), более частых при проведении оптимальной терапии комбинацией иАПФ + БАБ и ассоциированных с 54 %-м снижением риска смерти ($p=0,042$), а также у сохранной ночной вариабельности (АД >15 %, верхняя тертиль) против сниженной (<7,5 мм рт. ст., нижняя тертиль), связанной со снижением риска смерти на 76 % ($p=0,027$). При многофакторном анализе с использованием модели Кокса только три показателя – более тяжелый ФК ХСН, более низкая ФВ и отсутствие адекватной терапии нейрогормональными модуляторами (иАПФ+БАБ) статистически значимо ухудшали прогноз пациентов с ХСН. При этом показатели вариабельности САД днем и ночью утрачивали связь с прогнозом (сохранялась лишь тенденция) [4].

Данные о значении краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД при различных фенотипах ХСН остаются противоречивыми, поскольку детерминанты межвизитной и суточной вариабельности АД существенно различаются. Результаты нескольких когортных исследований показывают, что вариабельность САД и ДАД от визита к визиту тесно связана с риском ИБС, инсульта, а также с общей смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая развитие ХСН и смертность от всех причин [20, 95, 154, 159, 164, 222].

В марте 2015 года были впервые опубликованы результаты анализа прогностического значения межвизитной вариабельности АД у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса, участвовавших в исследовании NEAAL. В этом исследовании было установлено, что повышенная вариабельность АД при посещении врача ассоциирована с ухудшением сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса [198].

В исследовании Wei F.F. и др. (2021) оценивалась вариабельность АД от визита к визиту, результаты сравнивались в двух группах (группа плацебо и группа спиронолактона). Было продемонстрировано, что высокая вариабельность САД и ДАД от визита к визиту связана с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса в обеих подгруппах. Анализ чувствительности,

стратифицированный по полу, медиане возраста и региону, подтвердил эти результаты [243]. Аналогичные выводы были сделаны в исследовании Zhang Q. и др. (2021), где повышение variability САД, но не ДАД, было связано с неблагоприятными прогнозами [256].

В исследовании Троицкой Е.А. (2016) было установлено, что у пациентов с контролируемой АГ и компенсированной ХСН со сниженной фракцией выброса, межвизитная variability САД, превышающая 10,9 мм рт. ст., является достоверным предиктором неблагоприятных исходов. Высокая межвизитная variability клинического САД служит значимым индикатором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН и фракцией выброса менее 40% [10].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнялось в «Центре Сердечной Недостаточности» кафедры Внутренних Болезней с курсом Кардиологии и Функциональной Диагностики имени Академика В.С. Моисеева на базе Университетского клинического центра имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование состояло из двух частей. В первую регистровую часть исследования было включено 1017 пациентов, во вторую — 110. В исследование включали пациентов старше 18 лет с любым ФК NYHA и любой ФВЛЖ, госпитализированных в 2022–2024 гг. по поводу декомпенсации ХСН в Университетский клинический центр имени В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Декомпенсация ХСН диагностирована в соответствии с Клиническими рекомендациями РКО (2020) [1] на основании общепринятых критериев. Пациентам проводили измерение АД по строгому протоколу, клиническое измерение АД врачом, ортостатическую пробу, СМАД, анализ оптимальной медикаментозной терапии по шкале GDMT. В исследование включали пациентов, отобранных согласно критериям включения/исключения и наличия информированного добровольного согласия.

В первой части исследования проанализированы данные 1017 пациентов (574 муж., 443 жен.; медиана возраста 72 (63; 81) года). Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов с декомпенсацией СН (n=1017)

Параметры	Общая группа n=1017
Пол, м, n (%)	574 (56)
Возраст, лет (Me (IQR))	72 (63;81)
Длительность ХСН, лет (Me (IQR))	2 (1;5)
ИМТ, кг/м ² (Me (IQR))	31,0 (26,7;36,2)
Ожирение, n (%)	571 (56)
Курение, n (%)	260 (26)
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	44 (33;54)
АГ (анамнез), n (%)	928 (91)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	519 (51)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	371 (37)
Фибрилляция предсердий, n (%)	649 (64)
Сахарный диабет, n (%)	332 (33)
ХБП, n (%)	342 (34)
Анемия, n (%)	214 (21)
САД, мм рт. ст. (Me (IQR))	123 (109;140)
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	70 (61;80)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	81 (68;97)
Креатинин, г/л (Me (IQR))	105 (87;129)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	55 (42; 69)
Нв, г/л (Me (IQR))	126 (111;139)
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	1677 (623;3183)
Смерть от любой причины, n (%)	264 (26,0)

Критерии включения:

- возраст: ≥ 18 лет;
- пациенты, госпитализированные с декомпенсацией ХСН;
- согласие пациента;

Критерии исключения:

- необходимость пребывания в ОРИТ (инотропная поддержка)
- стойкое повышение САД ≥ 180 мм рт.ст.;

- вторичная АГ
- наличие в анамнезе за последний месяц ОКС/АКШ/ЧКВ/ОНМК/ТИА;
- любые острые воспалительные заболевания (пневмония, инфекционный эндокардит, перикардит и др.);
- обострение хронических несердечно-сосудистых заболеваний (ХОБЛ, БА и др.);
- неблагоприятный краткосрочный прогноз (онкологическое заболевание в активной фазе; выраженная иммуносупрессия (лучевая терапия или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования, прием иммунодепрессантов (включая системные глюкокортикостероиды в фармакодинамических дозах) по поводу любых заболеваний);
- беременность или кормление грудью.

В первые 24 часа от момента включения у пациента получали письменное информированное согласия на участие в исследовании, собирали анамнез, регистрировали демографические характеристики, данные о жалобах и симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, результаты физического обследования.

Оценка клинического статуса пациентов производилась по шкале ШОКС (в модификации Мареева В.Ю.). Функциональный класс (ФК) СН по NYHA определяли в соответствии с пройденной дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы. Стадия ХСН приведена по классификации согласно клиническим рекомендациям РКО 2020.

Лабораторные методы исследования

Взятие необходимого количества крови из локтевой вены проводилось утром натощак, минимум через 12 часов после последнего приема пищи.

- Общеклинический анализ крови, в котором определяли количество эритроцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов;
- Биохимический анализ крови, в котором определяли уровень глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, электролиты крови (Na, K, Cl), общего холестерина, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС, ТГ, общий белок, альбумин, СРБ. Для оценки

функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД EPI (KDIGO, 2012);

-Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с помощью тест-системы для определения NT-proBNP PATHFAST на анализаторе PATHFAST в формате хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA) с диапазоном определения 15–30000 пг/мл. Референсные значения NT-proBNP составили 0–125 пг/мл. Проведена оценка долей, превышающих порог значения NT-proBNP 125 пг/мл и 300 пг/мл.;

Инструментальные методы исследования

Регистрировались данные рутинных инструментальных и лабораторных исследований в стационаре, в том числе ЭКГ в стандартных отведениях и рентгенографии ОГК, выполненных при поступлении. Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате Vivid E90 (GE Healthcare, США).

Всем пациентам выполнялось однократно стандартное ЭХО КГ исследование, включая определение ФВЛЖ по методу Симпсона. Градация ХСН по ФВ выполнена в соответствии с действующими рекомендациями [1]:

- при ФВ $\leq 40\%$ диагностировали СН со сниженной ФВ (СНнФВ);
- при ФВ 41–49% – СН с промежуточным значением ФВ (СНунФВ);
- при ФВ $\geq 50\%$ – СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)) [1].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких выполнялось по 8-зонному протоколу. Подсчитывали количество В-линий, определяемых как вертикальные, гиперэхогенные артефакты реверберации от плевральной линии до нижней части экрана,двигающиеся синхронно с движением легких [75].

Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) выполняли с помощью анализатора ABC-01 «Медасс». Измерения методом БИВА выполняли по стандартной тетраполярной схеме с расположением электродов на лучезапястном и голеностопном суставах. Анализировали активное и реактивное клеточное сопротивление, фазовый угол, объем общей и внеклеточной жидкости [132].

Непрямую эластометрию печени выполняли неинвазивно при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Определяли

показатель плотности (эластичности) печени в килопаскалях (кПа) и контролируемый параметр затухания САР в децибелах на метр (дБ/м) [242].

Ортостатическая проба

Активная ортостатическая проба (АОП) проводилась осциллометрическим методом при поступлении и перед выпиской. Первое измерение проводилось в положении лежа, затем на 1-й, 3-й и 5-й минутах после принятия вертикального положения.

Методика выполнения АОП:

1) 5 мин в положении лежа, затем измерение АД на левой или правой руке.

2) Нахождение в течение 5 мин в вертикальном положении с трехкратным измерением АД (на 1, 3 и 5 мин.) на руке, в которой изначально проводилось измерение в положении лежа.

Варианты гемодинамического ответа оценивали в соответствии с критериями, предложенными Европейской Федерацией научных ассоциаций по изучению автономной нервной системы (European Federation of Autonomic Societies) (Таблица 2):

Таблица 2 – Критерии ортостатических реакций.

Ортостатическая реакция	Δ САД, мм рт.ст.	Δ ДАД, мм рт.ст.
Ортостатическая гипотония- ↓ САД и/или ДАД в течение 1/3/5 мин активного стояния	≥ 20	≥ 10
Ортостатическая гипертония- ↑ САД и/или ДАД в течение 1/3/5 мин активного стояния ²	≥ 20	≥ 10
Постуральная тахикардия- ↑ ЧСС ≥ 30 уд/мин		

Вторая часть исследования включала 110 пациентов с декомпенсацией ХСН из общей группы с синусовым ритмом на момент обследования, сопоставимой с общей группой по основным характеристикам. Дополнительно к критериям невключения относились мерцательная аритмия на момент включения и наличие ЭКС.

Всем включенным пациентам дополнительно проведены:

1) **Стандартизированное измерение АД** врачом-исследователем строго по протоколу: сидя, после 5 минутного отдыха, утром и вечером до приема препаратов, 3 раза с интервалом в 1 минуту, в течение 7 дней с момента госпитализации.

2) **Рутинное измерение АД:** измерение АД врачом отделения в произвольное время во время обхода вне зависимости от приема препаратов и записанными в истории болезни, в течение 7 дней с момента госпитализации.

3) **СМАД** на 4-й день госпитализации и через 6 месяцев на амбулаторном визите. Фенотипы изменений АД и суточного индекса оценивались согласно стандартным критериям [246].

СМАД проводился пациентам с синусовым ритмом непосредственно перед выпиской с помощью автоматической системы с электрическим надуванием манжеты прибором BPLab (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород) по традиционной методике в соответствии с международными стандартами [147]. Измерения АД происходили с интервалами в 15 мин в период предполагаемого бодрствования (с 07:00 до 23:00) и 30 мин в период предполагаемого сна (23:01 до 06:59). При расшифровке параметров время сна и бодрствования корректировалось индивидуально в соответствии с дневником пациента. Манжету подбирали для каждого пациента индивидуально с учетом окружности плеча и измерение АД проводили на не доминирующей руке. Анализ результатов проводился при наличии не менее 70% успешных измерений.

Во время СМАД все пациенты заполняли дневник, в котором они отмечали жалобы, эпизоды изменения самочувствия, а также периоды физической активности. Был проведен анализ следующих показателей: средних дневных, ночных и суточных значений САД, ДАД, ПД и ЧСС, вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время, суточного индекса САД и ДАД. С помощью программного обеспечения все показатели были автоматически нормированы к ЧСС 75 ударов в минуту, что позволило нивелировать влияние разной ЧСС на исследуемые показатели в течение 24 часов. Пороговые значения уровней АД по данным СМАД представлены в Таблице 2.

Повышением variability САД считали значения >15 мм рт.ст. в дневные и ночные часы, ДАД >14 мм рт.ст. в дневные часы и >12 мм рт.ст. в ночные часы [245].

Для расчета СИ (суточного индекса) САД использовали формулу: $СИ = (АД_{дн} - АД_{н}) \times 100 \% / АД_{дн}$, где АД_{дн.}-среднее АД в дневное время, АД_{н.} -- среднее АД во время сна.

По степени снижения АД в плечевой артерии в ночное время выделили:

- повышенную степень ночного снижения АД («овер-диппер») – $\downarrow АД >20\%$
- нормальную степень снижения АД ночью («диппер») – $\downarrow АД 10-20\%$
- недостаточную степень ночного снижения АД («нон-диппер») – $\downarrow АД 0-10\%$
- устойчивое повышение ночного АД («найт-пикер») – $\downarrow АД <0\%$

Многие исследования последних лет подтверждают неблагоприятное влияние феномена «нон-диппинг» на прогноз течения заболевания [185]. На сегодняшний день выделяют 2 диппинг статуса: дипперы (дипперы + овер-дипперы $СИ \geq 10\%$) и нон-дипперы (нон-дипперы + найтпикеры, $СИ < 10\%$).

Критерием артериальной гипотонии при клиническом измерении было значение САД <90 мм рт.ст., при СМАД - однократное снижение САД <90 мм рт.ст. днём и <80 мм рт.ст. ночью; критерием низкого АД при клиническом и суточном измерении – САД ≤ 110 мм рт.ст. [129], критерием повышенного АД при клиническом и суточном измерении – САД ≥ 130 мм рт.ст. [147]. Повышением variability САД считали значения >15 мм рт.ст. днём и ночью, ДАД - >14 мм рт.ст. днём и >12 мм рт.ст. ночью. Под эпизодами гипотонии (ЭГ) по СМАД понимали однократное зафиксированное СМАД снижение АД <90 мм рт.ст. днём и <80 мм рт.ст. ночью.

Анализ терапии

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) оценивалась по шкале Guideline-directed medical therapy (GDMT) (Рисунок 2). ОМТ может быть оценена в диапазоне 0-9 баллов.

иАПФ/АРА, n (%)	Нет	0 баллов
	<50%	1 балл
	50-100%	2 балла
АРНИ, n (%)	Любая доза	3 балла
β-блокаторы, n (%)	Нет	0 баллов
	<50%	1 балл
	50-100%	2 балла
АМКР, n (%)	Нет	0 баллов
	Любая доза	2 балла
иНГЛТ2, n (%)	Нет	0 баллов
	Любая доза	2 балла

Рисунок 2 – Бальная оценка ОМТ по шкале GDMT

Медикаментозная терапия пациентов до момента госпитализации и в стационаре представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика медикаментозной терапии пациентов в амбулаторных условиях и в стационаре (n=1017)

Препараты	Доза	Амбулаторно	Поступление	Выписка
АРНИ, n (%)	Любая доза	55 (5,4)	99 (9,7)	178 (17,5)
иАПФ/АРА, n (%)	Нет	513 (50,4)	83 (8,2)	126 (12,4)
	<50%	313 (30,8)	772 (75,9)	705 (69,3)
	50-99%	147 (14,5)	149 (14,7)	167 (16,4)
	100%	44 (4,3)	14 (1,4)	19 (1,9)
АМКР, n (%)	Нет	701 (68,9)	318 (31,3)	275 (27)
	<50%	4 (0,4)	5 (0,5)	3 (0,3)
	50-99%	218 (21,4)	582 (57,2)	568 (55,9)
	100%	94 (9,2)	112 (11)	170 (16,7)
β-блокаторы, n (%)	Нет	461 (45,3)	142 (14)	101 (9,9)
	<50%	255 (25,1)	528 (51,9)	487 (47,9)
	50-99%	255 (25,1)	330 (32,4)	381 (37,5)
	100%	46 (4,5)	17 (1,7)	47 (4,6)
иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	138 (13,6)	146 (14,4)	236 (23,2)
фуросемид, n (%)	Нет	622 (61,2)	54 (5,3)	59 (5,8)
	1–40 мг	303 (29,8)	327 (32,2)	270 (26,5)
	41–80 мг	75 (7,4)	477 (46,9)	513 (50,4)
	81–160 мг	14 (1,4)	156 (15,3)	169 (16,6)
	>160 мг	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)

Наблюдение

После выписки из стационара пациенты продолжали амбулаторно наблюдаться в «Центре Сердечной Недостаточности» кафедры Внутренних Болезней с курсом

Кардиологии и Функциональной Диагностики имени Академика В.С. Моисеева на базе Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы". Через 6 месяцев в рамках амбулаторного визита проведена повторная оценка стандартизированного АД, СМАД и анализ назначения и удержания ОМТ по шкале GDMT.

Оценка исходов проводилась посредством телефонных контактов и по данным ЕМИАС через 30 месяцев после выписки. В качестве конечной точки рассматривали смерть от любой причины и комбинацию смерть от сердечно-сосудистой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

2.2. Статистический анализ При статистической обработке данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Данные представлены как Me (IQR) при ненормальном распределении и как $m \pm SD$ при нормальном распределении. Достоверность различий между изучаемыми параметрами определялась с помощью T-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона, Хи-квадрата Пирсона и критерия МакНемара. Прогностические модели были построены с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда. Анализ выживаемости выполнен с помощью построения кривых Каплана-Мейера и оценкой разницы лог-ранк критерием с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивался с помощью регрессионного анализа Кокса. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Университетской клиники РУДН. Заполненные индивидуальные регистрационные карты по окончании исследования и после статистической обработки данных хранятся в архиве, согласно текущим регуляторным требованиям.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Уровень клинического АД при поступлении и выписке, и прогностическая значимость выявленных изменений в зависимости от фенотипа СН

В изучаемой группе пациентов с ДХСН СНнФВ имели 427 (42%) пациентов, СНунФВ – 193 (19%), СНсФВ – 397 (39%). Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от фенотипа СН представлена в Таблице 4. Всего было зафиксировано 264 (26%) смерти от любой причины, среди пациентов с СНнФВ – 146 (34,2%), СНунФВ – 42 (21,8%), СНсФВ – 76 (19,1%). Пациенты с СНнФВ умирали от любой причины достоверно чаще, чем пациенты с СНунФВ и СНсФВ.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от фенотипа СН (n=1017)

Параметры	СНнФВ (n=427,42%)	СНунФВ (n=193, 19%)	СНсФВ (n=397, 39%)	P
Пол, м, n (%)	291 (68)	107 (55)	176 (44)	<0,001
Возраст, лет (Me (IQR))	68 (59;76)*	72 (66;80)*	75 (68;83)*	<0,001
Длительность ХСН, лет (Me (IQR))	2 (1;5)	1,3 (0,5;5)	2 (1;5)	0,071
ИМТ, кг/м ² (Me (IQR))	30,1 (25,9;34,7)* **	31,4 (27,3;36,6)*	32,1 (27,8;38,1)**	<0,001
Ожирение, n (%)	216 (51)*	111 (58)	244 (62)*	0,002
Курение, n (%)	133 (31)* **	39 (20)*	88 (22)**	0,005
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	30 (25;37)*	45 (44;47)*	55 (52;58)*	<0,001
АГ (анамнез), n (%)	378 (89)*	183 (95)*	367 (92)	0,017
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	248 (58)*	96 (50)	175 (44)*	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	205 (48)*	76 (39)	90 (23)*	<0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	269 (63)*	149 (77)* **	246 (62)**	0,001
Сахарный диабет, n (%)	126 (30)	69 (36)	137 (35)	0,253
ХБП, n (%)	148 (34)	66 (34)	128 (32)	0,754
Анемия, n (%)	74 (17)*	41 (21)	99 (25)*	0,034

САД, мм рт. ст. (Ме (IQR))	120 (105;136)* **	127 (114;142)*	127 (114;144)**	<0,001
ДАД, мм рт. ст. (Ме (IQR))	72 (63;81)* **	70 (63;82)*	67 (60;75)**	<0,001
ЧСС, уд/мин (Ме (IQR))	85 (72;103)*	81 (67;99)*	74 (63;87)*	<0,001
Креатинин, г/л (Ме (IQR))	108 (90;135,7)*	104,8 (88,5;129,5)	99,0 (81,6;120,8)*	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	55 (42;70)	54 (42; 71)	55 (43; 69)	0,785
Нб, г/л (Ме (IQR))	131 (116;145)* **	124 (108;136)*	120 (108;134)**	<0,001
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	2451 (1306,3;4137,3)*	1596 (661;2651)*	922 (243;2022)*	<0,001
Смерть от любой причины, n (%)	146 (34,2)* **	42 (21,8)*	76 (19,1)**	<0,001

Примечание (*p- <0,05, ** - p <0,05).

Терапия СН пациентов до, во время госпитализации и при выписке не зависела от фенотипа СН (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика медикаментозной терапии пациентов в зависимости от фенотипа СН (n=1017)

	Препараты	Доза	СНнФВ 427 (42)	СНунФВ 193 (19)	СНсФВ 397 (39)	p
Амбулаторно	иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	197 (46,1)	98 (50,8)	200 (50,4)	0,899
		<50%	115 (26,9)	45 (23,3)	105 (26,4)	
		50-99%	63 (14,8)	24 (12,4)	58 (14,6)	
		100%	24 (5,6)	9 (4,7)	9 (2,3)	
		АРНИ	28 (6,6)	17 (8,8)	25 (6,3)	
	АМКР, n (%)	Нет	298 (69,8)	125 (64,8)	278 (70)	0,368
		<50%	0 (0)	4 (2,1)	0 (0)	
		50-99%	87 (20,4)	45 (23,3)	81 (20,4)	
		100%	42 (9,8)	19 (9,8)	38 (9,6)	
	β-блокаторы, n (%)	Нет	200 (46,8)	80 (41,4)	179 (45,1)	0,868
		<50%	107 (25,1)	48 (24,9)	99 (24,9)	
		50-99%	107 (25,1)	55 (28,5)	96 (24,2)	
		100%	13 (3)	10 (5,2)	23 (5,8)	
	иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	56 (13,1)	29 (15)	56 (14,1)	0,943
	фуросемид, n (%)	Нет	265 (62,0)	95 (49,2)	260 (65,5)	0,116
1–40 мг		125 (29,3)	82 (42,5)	104 (26,2)		
41–80 мг		33 (7,7)	16 (8,3)	22 (5,5)		
81–160 мг		2 (0,5)	0 (0)	11 (2,8)		
>160 мг		2 (0,5)	0 (0)	0 (0)		

Поступление	иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	40 (9,4)	13 (6,7)	26 (6,5)	0,365
		<50%	276 (64,6)	141 (73,1)	279 (70,3)	
		50-99%	58 (13,6)	13 (6,7)	58 (14,6)	
		100%	5 (1,2)	2 (1,1)	2 (0,5)	
		АРНИ	48 (11,2)	24 (12,4)	32 (8,1)	
	АМКР, n (%)	Нет	136 (31,9)	64 (33,2)	115 (29)	0,301
		<50%	0 (0)	2 (1)	2 (0,5)	
		50-99%	255 (59,7)	105 (54,4)	220 (55,4)	
		100%	36 (8,4)	22 (11,4)	60 (15,1)	
	β-блокаторы, n (%)	Нет	65 (15,2)	18 (9,3)	62 (15,6)	0,462
		<50%	223 (52,2)	114 (59,1)	187 (47,1)	
		50-99%	134 (31,4)	57 (29,5)	139 (35)	
		100%	5 (1,2)	4 (2,1)	9 (2,3)	
	иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	67 (15,7)	31 (16,1)	51 (12,8)	0,606
	фуросемид, n (%)	Нет	16 (3,7)	7 (3,6)	28 (7,1)	0,286
		1–40 мг	154 (36,1)	59 (30,6)	115 (29)	
41–80 мг		188 (44)	101 (52,3)	182 (45,8)		
81–160 мг		69 (16,2)	26 (13,5)	68 (17,1)		
>160 мг		0 (0)	0 (0)	4 (1)		
Выписка	иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	47 (11)	33 (17,1)	43 (10,8)	0,424
		<50%	231 (54,1)	105 (54,4)	229 (57,7)	
		50-99%	57 (13,3)	15 (7,8)	56 (14,1)	
		100%	5 (1,2)	5 (2,6)	4 (1)	
		АРНИ	87 (20,4)	35 (18,1)	65 (16,4)	
	АМКР, n (%)	Нет	120 (28,1)	49 (25,4)	108 (27,2)	0,701
		<50%	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	
		50-99%	237 (55,5)	109 (56,5)	214 (53,9)	
		100%	66 (15,5)	35 (18,1)	75 (18,9)	
	β-блокаторы, n (%)	Нет	49 (11,5)	13 (6,7)	43 (10,8)	0,896
		<50%	203 (47,5)	98 (50,8)	185 (46,6)	
		50-99%	153 (35,8)	73 (37,8)	148 (37,3)	
		100%	22 (5,2)	9 (4,7)	21 (5,3)	
	иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	106 (24,8)	44 (22,8)	98 (24,7)	0,894
	фуросемид, n (%)	Нет	24 (5,6)	5 (2,6)	28 (7,1)	0,089
		1–40 мг	137 (32,1)	44 (22,8)	95 (23,9)	
41–80 мг		184 (43,1)	117 (60,6)	195 (49,1)		
81–160 мг		80 (18,7)	27 (14)	73 (18,4)		
>160 мг		2 (0,5)	5 (2,6)	6 (1,5)		

При поступлении медиана и квартили САД составили 123 (109;140) мм рт. ст., ДАД – 70 (61;80) мм рт. ст., ПАД – 51 (40;66) мм рт. ст., ЧСС – 81 (68;97) ударов в минуту. К выписке уровни САД, ДАД, ПАД, ЧСС достоверно снижались и составили 116 (106;130), 65 (59;74), 48 (39;60) и 77 (66;89) при $p < 0,001$.

При поступлении в общей группе частота САД >130 мм рт.ст. составила 41%, САД <90 мм рт.ст. – 2,9 %. При выписке частота САД >130 мм рт.ст. достоверно снижалась – 27,2%, а частота САД <90 мм рт.ст. повысилась – 3,8% ($p < 0,05$). Динамика САД в общей группе представлена на Рисунке 3.

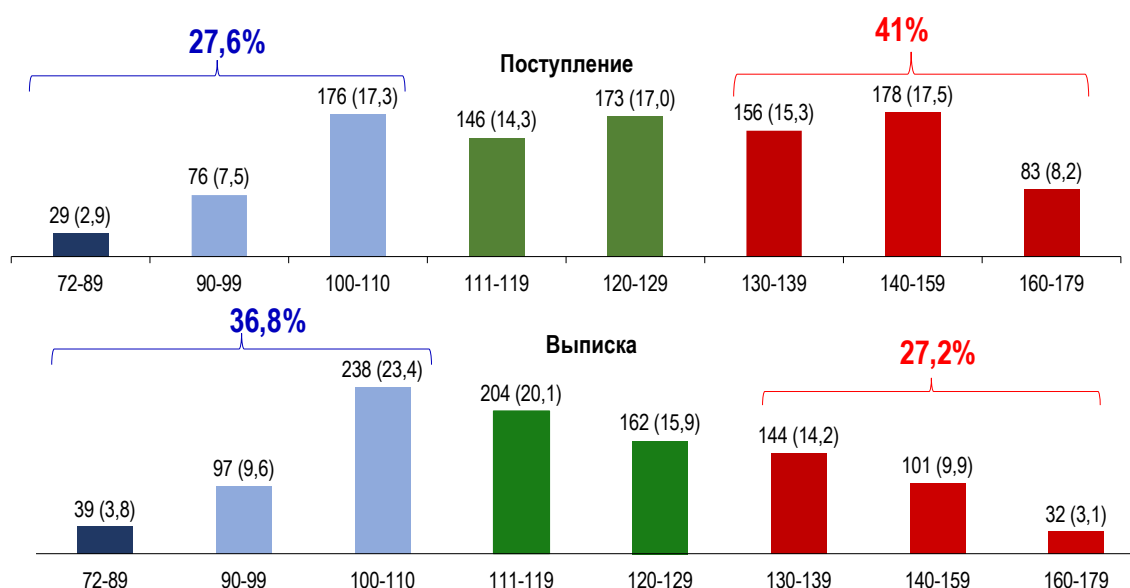


Рисунок 3 – Частота САД <90 мм рт.ст. и САД >130 мм рт.ст. ($n=1017$)

При анализе уровней АД при поступлении по фенотипам СН установлено, что САД <90 мм рт.ст. чаще у пациентов с СНнФВ, а АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. – у пациентов с СНунФВ и СНсФВ ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

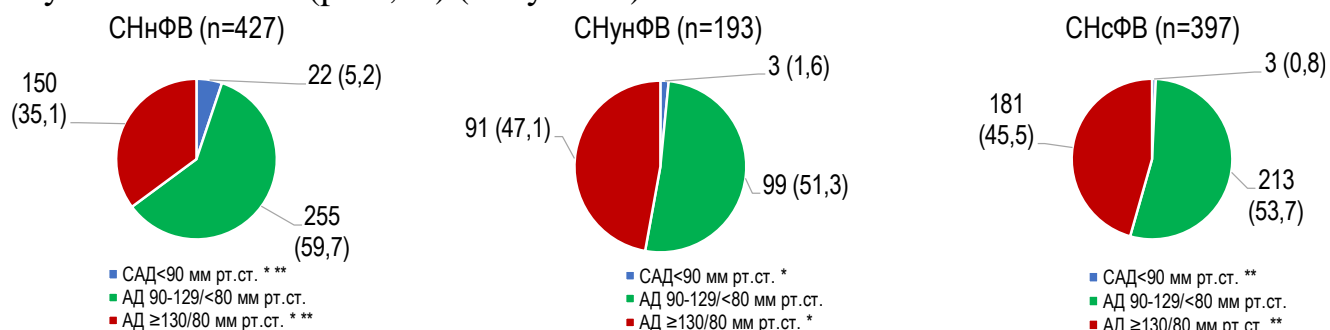


Рисунок 4 – Частота различных уровней АД при поступлении по фенотипам СН

Примечание: попарные сравнения по критерию Манна-Уитни для двух групп обозначены одной или двумя звёздочками соотв. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,05$).

В структуре АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. сочетание повышения САД и ДАД преобладает у пациентов с СНнФВ, в то время как у пациентов с СНсФВ чаще отмечается повышение только САД (Рисунок 5)

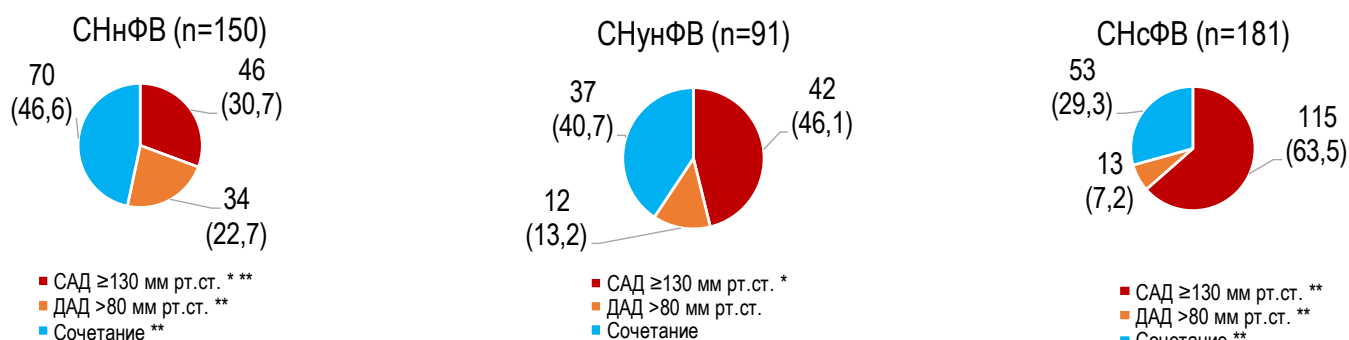


Рисунок 5 – Структура АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. по фенотипам СН при поступлении.

Примечание: попарные сравнения по критерию Манна-Уитни для двух групп обозначены одной или двумя звездочками соотв. (* $p < 0,05$, ** - $p < 0,05$).

При помощи ROC-анализа установлены прогностически неблагоприятные значения САД при поступлении: для пациентов с СНнФВ САД ≤ 112 мм рт.ст., а для пациентов с СНсФВ САД > 138 мм рт.ст. ассоциировались с повышением риска смерти от любой причины в течение 30 месяцев (Рисунок 6)

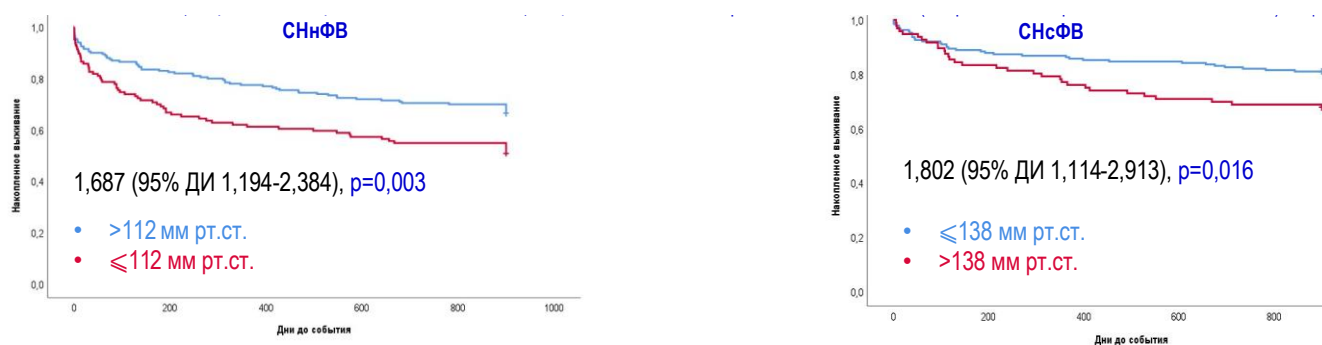


Рисунок 6 – Кривые Каплана-Майера и однофакторная регрессия Кокса для кумулятивной вероятности выживания (смерть от всех причин в течение 30 мес.) пациентов с СНнФВ и СНсФВ

3.2. Оценка частоты и значения артериальной гипотонии у пациентов с СНнФВ, а также взаимосвязи с проводимой медикаментозной терапией

Пациенты с СНнФВ и САД ≤ 112 (n=169 (39,6%)) были моложе, с меньшим ИМТ, реже имели гипертоническую болезнь в анамнезе, имели больший балл по шкале ШОКС, меньше ФВЛЖ, ниже уровень натрия, холестерина и липопротеидов, более высокую плотность печени, уровень калия, мочевины (6).

Таблица 6 – Предикторы САД ≤ 112 у пациентов с СНнФВ (n=427)

Показатель	САД >112, n=258 (60,4%)	САД ≤ 112 , n=169 (39,6%)	p
Мужской пол, n (%)	168 (65)	123 (73)	0,113
Возраст, лет, Me (IQR)	69 (60;79)	67 (57,3;74)	0,035
ИМТ кг/м ² , Me (IQR)	30,8 (26,4;35,8)	29,5 (24,9;33,8)	<0,001
ПИКС, n (%)	124 (48)	79 (47)	0,893
ГБ, n (%)	242 (94)	139 (82)	<0,001
ФП, n (%)	168 (65)	103 (61)	0,374
СД, n (%)	84 (33)	42 (25)	0,093
Курение, n (%)	72 (28)	61 (36)	0,096
ШОКС, баллы, Me (IQR)	7 (6;10)	8 (6;10)	<0,001
ФВЛЖ, % Me (IQR)	32 (26;38)	30 (23;35)	0,001
ТМЖП, см, Me (IQR)	1,3 (1,1;1,5)	1,1 (1;1,2)	<0,001
Фиброскан, кРа, Me (IQR)	12,2 (7,9;23,4)	22,4 (9,8;46,5)	<0,001
САР, Me (IQR)	254 (199;310)	223 (162,5;278,5)	0,007
Натрий, ммоль/л Me (IQR)	142 (139,9;144)	141 (137,2;142,8)	0,001
Калий, ммоль/л Me (IQR)	4,3 (4;4,7)	4,5 (4,3;4,9)	<0,001
Мочевина, ммоль/л, Me (IQR)	8,2 (6,3;10,3)	9,3 (7;12,1)	0,013
Холестерин, ммоль/л, Me (IQR)	3,7 (3,1;4,5)	3,4 (2,8;4)	0,002
ЛПВП, ммоль/л, Me (IQR)	1 (0,8;1,2)	0,8 (0,6;1)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л, Me (IQR)	2,3 (1,9;2,9)	2,1 (1,6;2,6)	0,006
GDMT score дома, балл	2 (0;4)	3 (0;5)	0,194
GDMT score поступ., балл	4 (3;6)	4 (4;6)	0,537
GDMT score вып., балл	5 (4;7)	5 (4;6)	0,358

Дальнейший анализ в зависимости от порогового значения САД при поступлении 112 мм рт.ст. проводили подгруппе с СНнФВ. Пациенты с СНнФВ и САД при поступлении выше или ниже 112 мм рт.ст. достоверно не отличались по баллу GDMT (5 (3;6) и 4 (3;6), соответственно) и составу медикаментозной терапии при

выписке, в том числе и по дозам диуретиков. Пациенты с САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении и САД ≤ 112 мм рт.ст. при выписке достоверно не отличались от пациентов с САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении и САД >112 мм рт.ст. при выписке по частоте смерти от любой причины (Рисунок 7), то есть динамика САД как таковая не влияла на клинические исходы. Более высокий балл GDMT ассоциировался с лучшим прогнозом при САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении, что подтверждает важность назначения адекватных доз болезнь-модифицирующих препаратов даже при низких значениях САД (Рисунок 8).

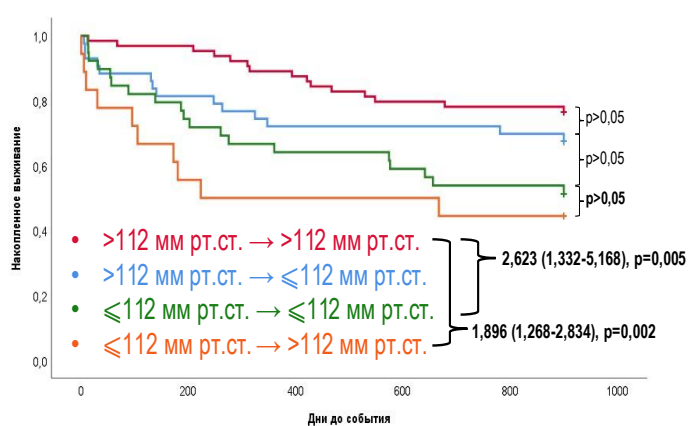


Рисунок 7 – Значение динамики клинического САД от поступления к выписке у пациентов с СНнФВ

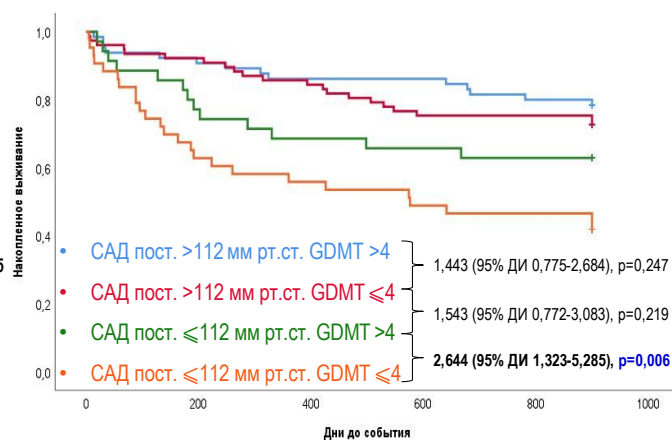


Рисунок 8 – Влияние терапии по GDMT на клинические исходы пациентов с СНнФВ

Пациенты с САД при поступлении ≤ 112 мм рт.ст. и GDMT >4 баллов при выписке характеризовались также более высокой скоростью титрации доз препаратов (Таблица 7).

Таблица 7 – Нарастивание балла GDMT к выписке по сравнению с догоспитальным этапом у пациентов с СНнФВ

Группы пациентов	Δ GDMT (выписка-ДГЭ)
САД пост. >112 мм рт.ст. GDMT >4	2,5 (0;5)
САД пост. >112 мм рт.ст. GDMT ≤ 4	2 (0;3)
САД пост. ≤ 112 мм рт.ст. GDMT >4	3 (1;6)*
САД пост. ≤ 112 мм рт.ст. GDMT ≤ 4	1 (0;3)*
p	0,047

Примечание: попарные сравнения по критерию Манна-Уитни для двух групп обозначены одной или двумя звёздочками соотв. (*p- <0,05).

Важно отметить, что исходно низкое САД при поступлении в динамике выросло независимо от балла GDMT (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика САД от поступления к выписке в зависимости от клинического САД при поступлении и балла GDMT у пациентов с СНФВ

	САД пост. ≤ 112 мм рт. ст.	САД пост. > 112 мм рт. ст.
GDMT > 4 баллов	Δ САД +4,9 мм рт.ст.	Δ САД -15,0 мм рт.ст.
GDMT ≤ 4 баллов	Δ САД +7,0 мм рт.ст.	Δ САД -16,7 мм рт.ст.

Установлено, что у пациентов с САД ≤ 112 мм и GDMT > 4 баллов проводилась более интенсивная терапия блокаторами РАС, β -блокаторами и фуросемидом, но реже и в меньших дозах назначались АМКР по сравнению с пациентами с САД ≤ 112 мм и GDMT ≤ 4 (Таблица 9).

Таблица 9 – Терапия пациентов с СНФВ и САД при поступлении ≤ 112 мм рт.ст. в зависимости от балла GDMT

Препараты	Доза	GDMT ≤ 4 (n=75)	GDMT > 4 (n=94)	P
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	4 (5,3)	3 (3,2)	0,005
	$< 50\%$	56 (74,7)	52 (55,3)	
	50-99%	11 (14,7)	15 (16)	
	100%	0 (0)	0 (0)	
	АРНИ	4 (5,3)	24 (25,5)	
АМКР, n (%)	Нет	11 (15)	36 (38)	0,002
	$< 50\%$	0 (0)	0 (0)	
	50-99%	54 (72)	52 (55)	
	100%	11 (15)	6 (6)	
β -блокаторы, n (%)	Нет	21 (28)	15 (16)	0,005
	$< 50\%$	39 (52)	49 (52)	
	50-99%	11 (15)	30 (32)	
	100%	4 (5)	0 (0)	
иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	7 (9)	15 (16)	0,204
фуросемид, n (%)	Нет	4 (5)	0 (0)	0,048
	1–40 мг	32 (43)	39 (41)	
	41–80 мг	32 (43)	36 (38)	
	81–160 мг	7 (9)	18 (19)	
	> 160 мг	0 (0)	0 (0)	

Для оценки взаимосвязи застойных явлений у пациентов с СНФВ с уровнем АД, методом ROC-анализа были определены пороговые значения инструментальных показателей застоя в отношении смерти от всех причин: плотность печени >17 кПа по данным фибросканирования (FibroScan®); количество В-линий >30 шт. при ультразвуковом исследовании легких (УЗИ); активное клеточное сопротивление ≤ 408 Ом при частоте 50 кГц по результатам биоимпедансного анализа (БИА) (Рисунок 9-11).

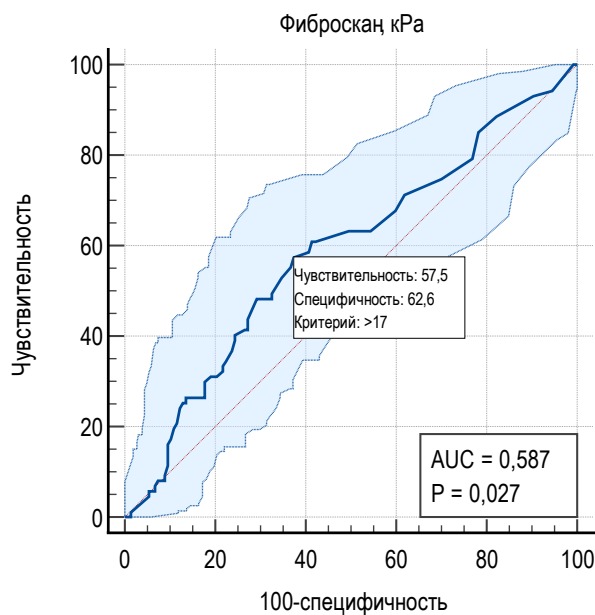


Рисунок 9 – ROC-кривая определения пороговых значений плотности печени по данным фиброскана (смерть от всех причин)

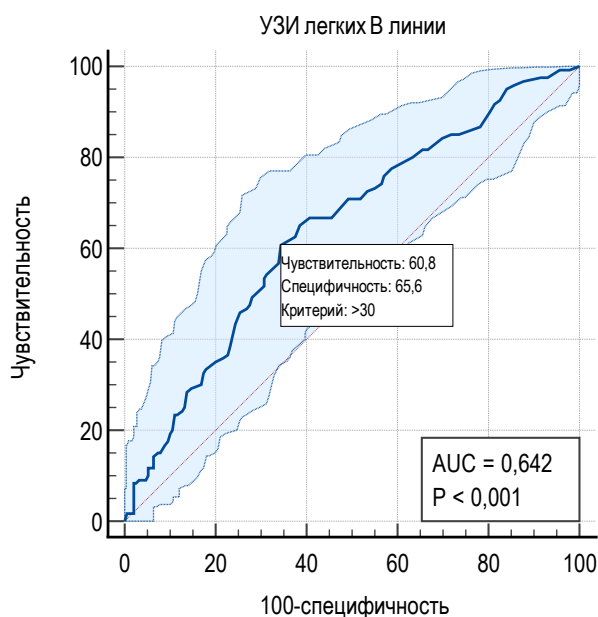


Рисунок 10 – ROC-кривая определения пороговых значений количества В-линий по данным УЗИ лёгких (смерть от всех причин)

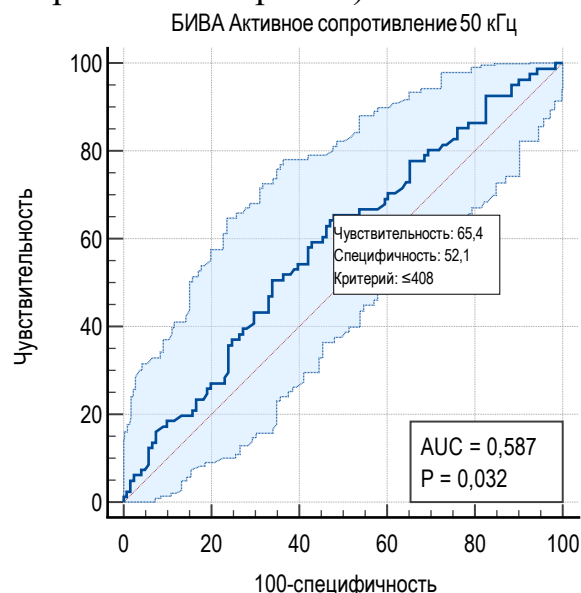


Рисунок 11 – ROC-кривая определения пороговых значений Активного клеточного сопротивления 50 кГц по данным БИВА (смерть от всех причин)

Было проведено сравнение уровней АД, пульса и балла GDMT в зависимости от наличия выраженного застоя по одному из инструментальных параметров. Пациенты с СНФВ при плотности печени >17 кПа имели ниже уровень САД, ПАД, более высокий пульс и ниже балл GDMT при поступлении; при наличии более 30 В-линий – ниже SpO₂ и ниже балл GDMT при поступлении; Достоверных отличий между группами в зависимости от наличия застоя по данным БИВА выявлено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели стандартизированного АД пациентов с СНФВ в зависимости от порогового значения ключевых инструментальных показателей застоя (n=427)

Показатель	Фиброскан: плотность печени			УЗИ лёгких: В-линии			БИВА: Активное сопротивление 50 кГц		
	≤17 кПа	>17 кПа	p	≤30 шт.	>30 шт.	p	>408 Ом	≤408 Ом	p
САД	122 (110;144)	111 (100;128)	<0,001	120 (104;136)	118 (104;138)	0,943	120 (105;138)	120 (106;139,5)	0,505
ДАД	72 (63;80)	71 (61;80)	0,584	71 (62;80)	74 (62,3;84)	0,222	72 (63;82)	74 (63,5;87)	0,180
ПАД	50 (39;66)	38 (30;50)	<0,001	46 (37;59)	44 (33;55)	0,140	46 (36;57)	45 (34;59)	0,779
Пульс	81 (69;96)	88 (76;110)	<0,001	84 (72;104)	85 (72;104)	0,995	84 (72;100)	88 (74;106)	0,156
SpO ₂	95 (94;97)	96 (94;98)	0,101	96 (94;97)	95 (93;97)	0,046	96 (94;97)	95 (93;97)	0,151
GDMT дома, балл	3 (0;4)	2 (0;4,3)	0,261	3 (0;5)	3 (0;4)	0,532	3 (0;4)	2 (0;4)	0,112
GDMT пост., балл	5 (3;6)	4 (3;5)	0,046	5 (4;6)	4 (3;5)	0,013	4 (3;6)	4 (3;5)	0,544
GDMT вып., балл	5 (4;7)	5 (4;6)	0,393	5 (4;7)	5 (4;6)	0,069	5 (4;6)	5 (4;6)	0,799

По данным многофакторной линейной регрессии установлены факторы, влияющие на уровень САД при поступлении и построена модель:

$$Y (\text{САД}) = 124,22 + 0,43 \cdot X_1 (\text{ФВЛЖ}) - 0,034 \cdot X_2 (\text{активное сопротивление } 50 \text{ кГц})$$

При увеличении ФВЛЖ на 1% следует ожидать увеличения АД на 0,43 мм рт. ст., увеличение активного сопротивления 50 кГц на 1 Ом ведет к снижению АД на 0,034 мм рт.ст. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,268$, что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют 5,7% дисперсии систолического артериального давления.

Был проведён однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для выявления предикторов смерти от всех причин в течение 2,5 лет у пациентов с СНФВ (Таблица 11). По данным многофакторной модели значимыми предикторами

смерти были САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении и GDMT-score ≤ 4 баллов при выписке.

Таблица 11 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для предикторов смерти от всех причин в течение 2,5 лет у пациентов с СНФВ (n=427)

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Пол, м/ж			0,351			0,497
Возраст, лет	1,028	1,013-1,043	<0,001			0,090
ФВЛЖ, %			0,160			0,208
NTproBNP, пг/мл			0,052			0,894
БИВА Активное сопротивление 50кГц ≤ 408 Ом	1,811	1,145-2,864	0,011			0,959
УЗИ легких В-линии >30 шт.	2,277	1,577-3,287	<0,001			0,249
Фиброскан: плотность печени >17 кПа	1,859	1,213-2,849	0,004			0,617
GDMT-score ≤ 4 баллов	1,360	1,172-2,956	0,008	2,360	1,042-5,346	0,040
САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении	1,667	1,298-2,141	<0,001	2,871	1,287-6,404	0,010
САД ≤ 112 мм рт.ст. при выписке			0,171			0,806

3.3. Частота и структура ортостатических реакций при поступлении и выписке, их клинические ассоциации, взаимосвязь с терапией и прогностическое значение

ОР были зарегистрированы на 1 и/или 3 минуте у 356 (35,0) пациентов при поступлении, у 362 (35,6) при выписке. Продемонстрирована гетерогенность ортостатических реакций в изучаемой популяции. У пациентов с ФВЛЖ <50% чаще наблюдалась любая ОГ на 3 минуте, а у пациентов с ФВЛЖ >50% - любая ОГр на 3 минуте (Таблица 12). И при поступлении, и при выписке преобладали ортостатические реакции по ДАД (Рисунок 12). Отсутствие достоверных различий по частоте ортостатических реакций между 3 и 5 минутами подтверждают достаточность стандартной ортостатической пробы для пациентов с СН (Таблица 13). Было выявлено всего 3 пациента, у которых ОГ не регистрировалась на 1 и 3 минуте, но отмечалась на 5-й минуте.

Таблица 12 – Ортостатические реакции в зависимости от ФВЛЖ (n=1017)

Минута	Орг. Реакц.	Тип реакции	При поступлении			p	При выписке			p
			Общая группа (n=1017)	ФВЛЖ <50% (n=620)	ФВЛЖ ≥50% (n=397)		Общая группа (n=1017)	ФВЛЖ <50% (n=620)	ФВЛЖ ≥50% (n=397)	
1 минута	Гипотония	Сист., n (%)	34 (3,3)	14 (2,3)	20 (5)	0,017	59 (5,8)	28 (4,5)	31 (7,8)	0,029
		Диаст., n (%)	69 (6,8)	53 (8,5)	16 (4)	0,006	59 (5,8)	37 (6)	22 (5,5)	0,777
		Сист-Диаст., n (%)	21 (2,1)	10 (1,6)	11 (2,8)	0,206	39 (3,8)	23 (3,7)	16 (4)	0,796
		Любая, n (%)	127 (12,5)	79 (12,7)	48 (12,1)	0,760	162 (15,9)	89 (14,4)	73 (18,4)	0,087
	Гипертония	Сист., n (%)	28 (2,8)	18 (2,9)	10 (2,5)	0,717	23 (2,3)	7 (1,1)	16 (4)	0,003
		Диаст., n (%)	71 (7)	48 (7,7)	23 (5,8)	0,235	71 (7)	49 (7,9)	22 (5,5)	0,150
		Сист-Диаст., n (%)	35 (3,4)	13 (2,1)	22 (5,5)	0,004	23 (2,3)	16 (2,6)	7 (1,8)	0,393
		Любая, n (%)	137 (13,5)	81 (13,1)	56 (14,1)	0,636	122 (12)	73 (11,8)	49 (12,3)	0,786

3 минута	Гипотония	Сист., n (%)	37 (3,6)	23 (3,7)	14 (3,5)	0,879	61 (6)	33 (5,3)	28 (7,1)	0,257
		Диаст., n (%)	86 (8,5)	61 (9,8)	25 (6,3)	0,048	91 (8,9)	65 (10,5)	26 (6,5)	0,032
		Сист-Диаст., n (%)	22 (2,2)	15 (2,4)	7 (1,8)	0,483	12 (1,2)	5 (0,8)	7 (1,8)	0,169
		Любая, n (%)	148 (14,6)	102 (16,5)	46 (11,6)	0,032	169 (16,6)	105 (16,9)	64 (16,1)	0,734
	Гипертония	Сист., n (%)	29 (2,9)	15 (2,4)	14 (3,5)	0,301	61 (6)	28 (4,5)	33 (8,3)	0,013
		Диаст., n (%)	100 (9,8)	58 (9,4)	42 (10,6)	0,523	64 (6,3)	48 (7,7)	16 (4)	0,018
		Сист-Диаст., n (%)	41 (4)	16 (2,6)	25 (6,3)	0,004	37 (3,6)	25 (4)	12 (3)	0,402
		Любая, n (%)	173 (17)	89 (14,4)	84 (21,2)	0,005	164 (16,1)	102 (16,5)	62 (15,6)	0,725
	Ортостатическая тахикардия, n (%)	97 (9,5)	69 (11,1)	28 (7,1)	0,031	401 (39,4)	233 (37,6)	168 (42,3)	0,132	
	5 минута	Гипотония	Сист., n (%)	37 (3,6)	20 (3,2)	17 (4,3)	0,381	60 (5,9)	31 (5)	29 (7,3)
Диаст., n (%)			73 (7,2)	56 (9)	17 (4,3)	0,005	43 (4,2)	26 (4,2)	17 (4,3)	0,964
Сист-Диаст., n (%)			26 (2,6)	15 (2,4)	11 (2,8)	0,730	47 (4,6)	28 (4,5)	19 (4,8)	0,842
Любая, n (%)			142 (14)	94 (15,2)	48 (12,1)	0,169	165 (16,2)	95 (15,3)	70 (17,6)	0,330
Гипертония		Сист., n (%)	33 (3,2)	14 (2,3)	19 (4,8)	0,027	50 (4,9)	23 (3,7)	27 (6,8)	0,027
		Диаст., n (%)	96 (9,4)	57 (9,2)	39 (9,8)	0,738	85 (8,4)	56 (9)	29 (7,3)	0,332
		Сист-Диаст., n (%)	39 (3,8)	11 (1,8)	28 (7,1)	<0,001	15 (1,5)	8 (1,3)	7 (1,8)	0,542
		Любая, n (%)	173 (17)	85 (13,7)	88 (22,2)	<0,001	167 (16,4)	99 (16)	68 (17,1)	0,626

Таблица 13 – Частота и динамика ортостатических реакций (n=1017).

	Параметр	Время	n (%)	p (1-3 мин)	p (3-5 мин)	p (1-5 мин)
Поступление	Ортостатическая гипотония	1 мин	127 (12,5)	0,038	0,380	0,218
		3 мин	148 (14,6)			
		5 мин	142 (14)			
	Ортостатическая гипертония	1 мин	137 (13,5)	0,001	0,924	0,002
		3 мин	173 (17)			
		5 мин	173 (17)			

Выписка	Ортостатическая гипотония	1 мин	162 (15,9)	0,592	0,791	0,644
		3 мин	169 (16,6)			
		5 мин	165 (16,2)			
	Ортостатическая гипертензия	1 мин	122 (12)	0,028	0,788	0,005
		3 мин	164 (16,1)			
		5 мин	167 (16,4)			

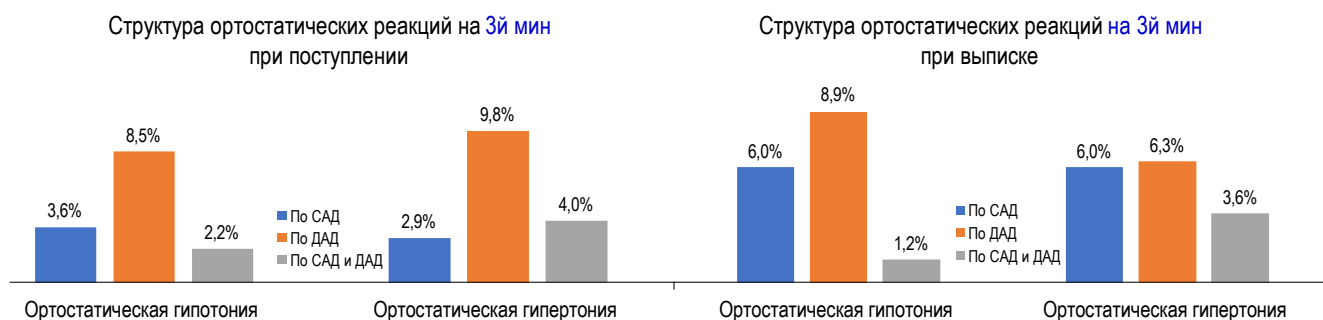


Рисунок 12 – Структура ортостатических реакций на 3-й мин при поступлении и выписке

При поступлении ОГ чаще встречалась при САД более 130 мм рт.ст., а при выписке частота ОГ не зависела от АД (Рисунок 13).

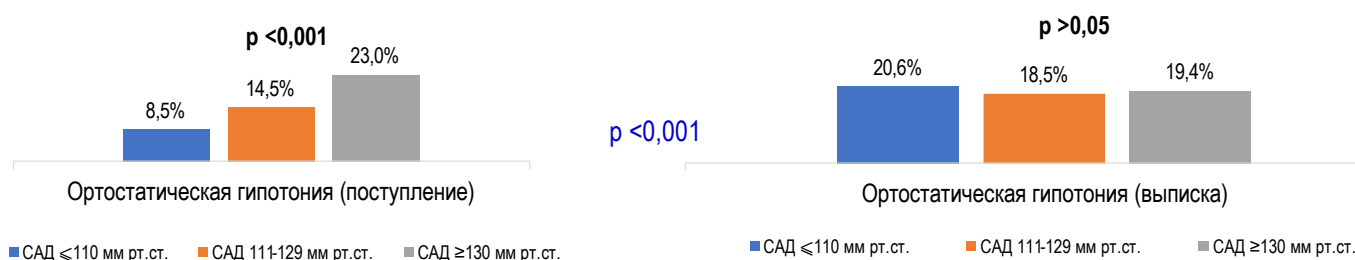


Рисунок 13 – Частота и динамика ОГ в зависимости от АД

Частота ортостатической тахикардии была низкой при поступлении и не зависела от уровня АД. При выписке частота ортостатической тахикардии достоверно увеличилась (401 против 97, $p < 0,001$). Реже всего она отмечалась у пациентов с САД ≤ 110 мм рт.ст. и чаще всего у пациентов с САД ≥ 130 мм рт.ст. (Рисунок 14).

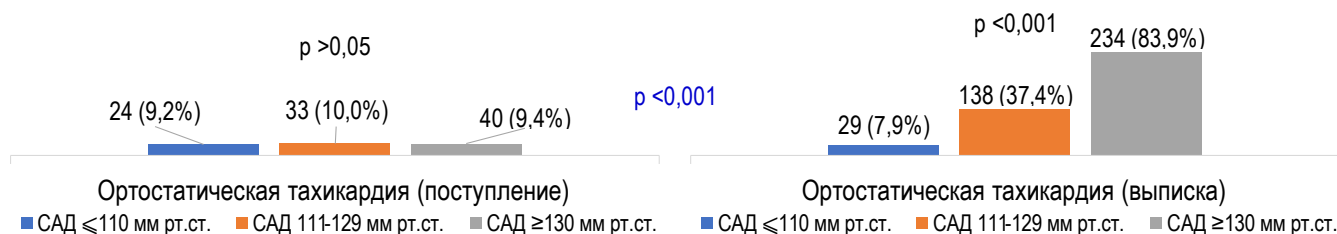


Рисунок 14 – Частота и динамика ортостатической тахикардии в зависимости от АД
Терапия в стационаре не была связана с частотой ОГ на 1–3 минуте при выписке (Таблица 14).

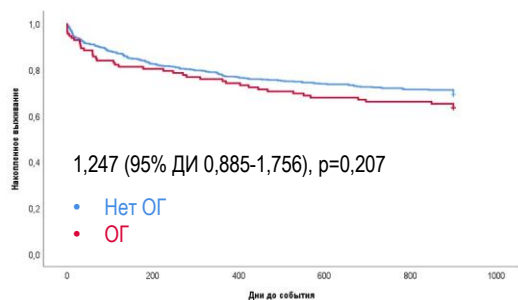
Таблица 14 – Терапия пациентов в стационаре в зависимости от наличия ОГ при выписке (n=1017)

Препараты	Доза	Нет ОГ (n=770)	ОГ (n=247)	p
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	64 (8,3)	62 (8,1)	0,752
	<50%	510 (66,2)	520 (67,5)	
	50-99%	100 (13)	62 (8,1)	
	100%	14 (1,8)	11 (1,4)	
	АРНИ	82 (10,7)	115 (14,9)	
АМКР, n (%)	Нет	246 (31,9)	146 (19)	0,128
	<50%	5 (0,6)	0 (0)	
	50-99%	442 (57,4)	499 (64,8)	
	100%	77 (10)	125 (16,2)	
β-блокаторы, n (%)	Нет	109 (14,2)	104 (13,5)	0,276
	<50%	406 (52,7)	312 (40,5)	
	50-99%	246 (31,9)	343 (44,6)	
	100%	9 (1,2)	11 (1,4)	
иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	123 (16)	166 (21,6)	0,289
Фуросемид, n (%)	Нет	50 (6,5)	21 (2,7)	0,596
	1–40 мг	228 (29,6)	229 (29,8)	
	41–80 мг	337 (43,8)	395 (51,3)	
	81–160 мг	150 (19,5)	125 (16,2)	
	>160 мг	5 (0,6)	0 (0)	
GDMT	Me (IQR)	4 (3;5)	4 (3;6)	0,560

Наличие ОГ при поступлении ни на 1-й (ОР 1,240 95% ДИ 0,852-1,805), ни на 3-й (ОР 1,234 95% ДИ 0,854-1,783) минуте и при выписке ни на 1-й (ОР 1,409 95% ДИ 0,852-2,331), ни на 3-й (ОР 1,112 95% ДИ 0,638-1,938) минуте нее влияло на смерть от любой причины в течение 30 месяцев.

Наличие ОГ при поступлении или при выписке на 1 и/или 3 минуте также не влияло на клинические исходы в общей группе пациентов (n=1017) (Рисунок 15).

Вероятность смерти от любой причины в течение 30 мес. у пациентов с ортостатической гипотонией (на 1 и/или 3 мин.) при **поступлении**



Вероятность смерти от любой причины в течение 30 мес. у пациентов с ортостатической гипотонией (на 1 и/или 3 мин.) при **выписке**

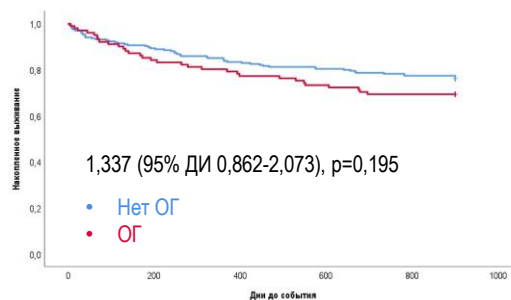
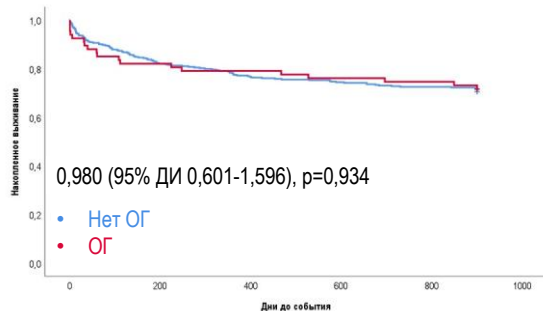


Рисунок 15 – Прогностическое значение ОГ при поступлении и при выписке (n=1017)

При исключении из анализа пациентов с СД также не было установлено влияния ОГ на клинические исходы (Рисунок 16).

Вероятность смерти от любой причины в течение 30 мес. у пациентов с ортостатической гипотонией (на 1 и/или 3 мин.) при **поступлении**



Вероятность смерти от любой причины в течение 30 мес. у пациентов с ортостатической гипотонией (на 1 и/или 3 мин.) при **выписке**

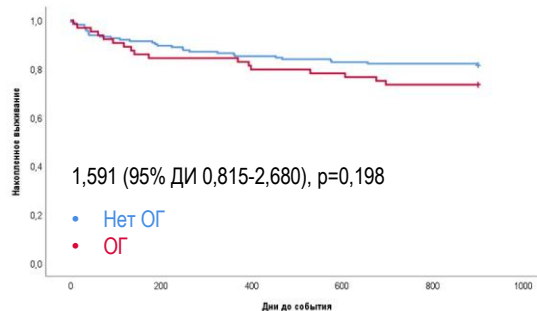


Рисунок 16 – Прогностическое значение ОГ при поступлении и при выписке у пациентов без сахарного диабета (n=685)

Пациенты с ОГ достоверно чаще имели в анамнезе ХБП, ФП, подагру, более высокий уровень креатинина, мочевой кислоты, САД и ДАД при поступлении.

3.4. Статус, динамика и вариабельность АД при рутинном и стандартном методах измерения в период госпитализации и сопоставление с результатами СМАД

Сопоставление результатов стандартизированного и рутинного измерений АД

Рутинное, стандартизированное измерение АД и СМАД проводили у 110 пациентов с синусовым ритмом. Данная группа пациентов по своим характеристикам была сопоставима с общей группой. Также было проведено сравнение клинико-демографических показателей в зависимости от фенотипа СН (Таблица 15). СНсФВ была выявлена у 43,5% (n=48) пациентов, СНнсФВ – у 13% (n=14) пациентов, СНнФВ – у 43,5% (n=48) пациентов. Достоверных различий между группами по полу и возрасту не было. Индекс массы тела был выше в группе СНсФВ и СНнсФВ, чем в группе с СНнФВ. У пациентов с низкой ФВЛЖ чаще отмечалась ишемическая этиология СН, также они чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе, больший КДР. У пациентов с СНсФВ отмечался более низкий гемоглобин и NTpro-BNP, но более высокий натрий сыворотки крови. По тяжести течения СН пациенты были сопоставимы в изучаемых группах, преобладала II стадия СН, III ФК NYHA.

Таблица 15 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов в зависимости от фенотипа СН (n=110)

Параметр	Всего (n=110)	СНсФВ (n=48)	СНнсФВ (n=14)	СНнФВ (n=48)	P
Демографические характеристики					
Возраст, лет	72 (62;81,5)	74,5 (64;82,3)	66 (56;86,3)	71 (61,5;77,5)	0,385
Мужчины, % (n)	64 (59)	28 (60)	7 (50)	29 (60)	0,775
ИМТ кг/м ²	30,5 (25,8;36,7)	32,5 (27,6;39,5)	35,5 (25,7;43,5)	27,8 (24,7;33,8)	0,003
Курение	34 (31)	18 (38)	4 (29)	12 (25)	0,407
Этиология СН, % (n)					
Ишемическая	53 (48)	17 (35)	4 (29)	32 (67)	0,002
ГБ	46 (42)	25 (52)	6 (43)	15 (31)	
Клапанная	11 (10)	6 (13)	4 (29)	1 (2)	
В анамнезе, % (n)					
ГБ	109 (99)	47 (98)	14 (100)	48 (100)	0,521
СД	36 (33)	15 (31)	4 (29)	17 (35)	0,854
ИБС	60 (55)	20 (42)	6 (43)	34 (71)	0,010

ПИКС	49 (45)	12 (25)	4 (29)	33 (69)	<0,00 1
Стадия СН, % (n)					
I	50 (45)	25 (52)	6 (43)	19 (40)	0,460
II	60 (55)	23 (48)	8 (57)	29 (60)	
ФК NYHA, % (n)					
I	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,116
II	10 (9)	6 (13)	3 (21)	1 (2)	
III	67 (61)	30 (63)	5 (36)	32 (67)	
IV	32 (29)	11 (23)	6 (43)	15 (31)	
ЭХО-КГ параметры					
ФВЛЖ, %	47,5 (30;55)	55 (54;58)	48 (45,8;48)	28 (22;36)	<0,00 1
КДР, мм	5,2 (4,6;5,8)	4,7 (4,4;5,2)	5,2 (4,5;5,9)	5,6 (5,4;6,2)	<0,00 1
Лабораторные данные при поступлении					
Гемоглобин, г/л	126 (111;145)	123 (106,3;134)	118,5 (109,5;143,3)	136,5 (120;151)	0,014
СКФ, мл/мин/1,73м ²	57 (42,1;74)	58,4 (43,5;72,3)	60,7 (39,4;76)	54,4 (41,3;74,6)	0,875
Креатинин	101 (89,5;126,7)	100,3 (87,4;119,4)	98,5 (90,2;125,1)	103 (89,2;133,3)	0,709
АЛТ	21,9 (15,1;35,6)	19,5 (14,2;27,6)	22 (14,6;33)	24,2 (16,2;55,2)	0,068
АСТ	24,5 (18,9;33,1)	21,8 (18,9;29,7)	26,3 (20,2;39)	25,7 (18,8;43,4)	0,125
Общий билирубин	14,5 (11,3;21,8)	13 (9,9;17,2)	14,4 (9,7;21,9)	19,4 (12,5;24,3)	0,057
ОХС	4 (3,3;5)	3,8 (3,3;5,1)	3,9 (3,2;4,7)	4,1 (3,3;5,1)	0,838
Триглицериды	1,2 (0,8;1,6)	1,3 (0,9;1,7)	0,9 (0,7;1,5)	1,2 (0,8;1,8)	0,376
ЛПВП	1,1 (0,9;1,4)	1,1 (0,9;1,5)	1,1 (0,8;1,4)	1 (0,8;1,3)	0,365
ЛПНП	2,4 (2;3,2)	2,4 (1,8;3,2)	2,3 (2,1;2,9)	2,5 (2;3,2)	0,969
Калий, ммоль/л	4,4 (4,1;4,8)	4,4 (4,1;4,8)	4,6 (4,2;4,9)	4,4 (3,9;4,7)	0,682
Натрий, ммоль/л	141,4 (139;143,7)	142,7 (139,3;144)	140 (136,5;141,5)	140,6 (138,1;143,5)	0,033
NTpro-BNP, пг/мл	1240,5 (651,9;3849)	831,2 (444,5;1240,5)	1571 (754,9;4815)	2254,5 (1211,2;6927)	<0,00 1

Пациенты с СНнФВ до госпитализации достоверно реже получали β-Блокаторы, при выписке чаще получали АМКР, а иНГЛТ2 по сравнению с СНсФВ получали достоверно чаще на всех этапах оказания медицинской помощи. Балл

GDMT до госпитализации не зависел от фенотипа СН, при поступлении и при выписке был достоверно выше у пациентов с СНнФВ (Таблица 16).

Таблица 16 – Терапия пациентов в зависимости от фенотипа СН (n=110)

Параметр	Всего (n=110)	СНсФВ (n=48)	СНнсФВ (n=14)	СНнФВ (n=48)	P
Терапия при амбулаторно, n (%)					
иАПФ / АРА	51 (46)	21 (44)	9 (64)	21 (44)	0,305
АМКР	37 (34)	16 (33)	7 (50)	14 (29)	0,318
β-Блокаторы	55 (50)	25 (52)	11 (79)	19 (40)	0,031
иНГЛТ2	14 (13)	1 (2)	4 (29)	9 (19)	0,007
Диуретики	53 (48)	22 (46)	9 (64)	22 (46)	0,378
GDMT	2 (0;4)	1 (0;3)	3 (2;5)	2 (0;4)	0,156
Терапия при поступлении, n (%)					
иАПФ / АРА	102 (93)	47 (98)	13 (93)	43 (90)	0,618
АМКР	88 (80)	36 (75)	11 (79)	41 (85)	0,375
β-Блокаторы	101 (92)	43 (90)	14 (100)	44 (92)	0,321
иНГЛТ2	47 (43)	14 (29)	4 (29)	29 (60)	0,004
Диуретики	110 (100)	48 (100)	14 (100)	48 (100)	1,000
GDMT	5 (4;6)	4 (3;6)	4,5 (4;6)	6 (4;7)	0,048
Терапия при выписке, n (%)					
иАПФ / АРА	92 (86)	43 (90)	12 (86)	42 (88)	0,952
АМКР	81 (76)	31 (65)	10 (71)	44 (92)	0,008
β-Блокаторы	96 (90)	45 (94)	13 (93)	43 (90)	0,744
иНГЛТ2	81 (76)	19 (40)	6 (43)	39 (81)	<0,001
Диуретики	106 (96)	47 (98)	14 (100)	47 (98)	0,744
GDMT	6 (3;8)	4 (2;6)	5 (3;6)	6 (5;8)	0,002

Средние значения САД и ДАД за период наблюдения по дням представлены в Таблице 17

Таблица 17 – Результаты рутинного и стандартизированного измерения АД

День	Измерение	САД		ДАД	
		Me (IQR)	Mean ± SD	Me (IQR)	Mean ± SD
1	Клиническое	120 (112;130)	121,7±11,4	70 (60,3;73)	69,4±9,1
	Самоконтроль утром	133 (110;154,3)	130,8±30,2	78 (66,3;86)	77,5±15,2
	Самоконтроль вечером	125,5 (110,3;145)	128±25,6	74 (66;84,8)	75,7±13,3

2	Клиническое	119 (110;128)	118,9±11,6	69 (62;72)	68,6±8,3
	Самоконтроль утром	124,5 (104;141,5)	126,6±27,5	78 (67;84)	77,1±14,7
	Самоконтроль вечером	121 (108;140)	125,3±23,2	78 (64,8;85,5)	75,8±13,2
3	Клиническое	120 (114;128)	121,2±10	70 (64,3;72,8)	69,6±7,4
	Самоконтроль утром	123 (106;140)	122,8±23,4	72 (65;86)	74,2±12,5
	Самоконтроль вечером	118 (103;136,8)	121,3±22,2	73,5 (62;81,5)	72,8±12,2
4	Клиническое	118 (110;125,8)	118,6±10,2	68 (63;71,8)	67,8±7,2
	Самоконтроль утром	120 (99,8;136)	120,4±24,5	70 (64;80)	72,1±13,1
	Самоконтроль вечером	116,5 (102,5;134)	118,5±19,1	71 (62;80)	70,7±10,2
5	Клиническое	120 (112,5;128)	119,8±9,5	68 (62;73)	68,7±7,3
	Самоконтроль утром	120 (102,5;132)	121,2±23	70 (62;78)	71,2±12,9
	Самоконтроль вечером	117 (102;135)	118,3±21	71 (62;80,8)	71,2±10,8
6	Клиническое	120 (110;124,8)	119,2±10,1	70 (63,3;74)	69,4±7,2
	Самоконтроль утром	116 (104,5;128)	116,5±19,6	67,5 (60,3;73,8)	68,5±11,2
	Самоконтроль вечером	113 (102;130)	115,9±18,1	69 (60;72)	69,4±11,6
7	Клиническое	118 (112;122)	118,3±9,8	68 (62;72)	68,1±8
	Самоконтроль утром	116 (104;130,8)	117±19,9	68 (62;75,8)	68,8±10,7
	Самоконтроль вечером	112 (102;130)	115,5±18,5	70 (60;75)	69±10,5

Показано, что частота САД ≥ 130 мм рт.ст. и САД ≤ 110 мм рт.ст. в утренние часы были достоверно выше по данным стандартизированного измерения АД на 1, 4 и 7 дни госпитализации (Рисунок 17).

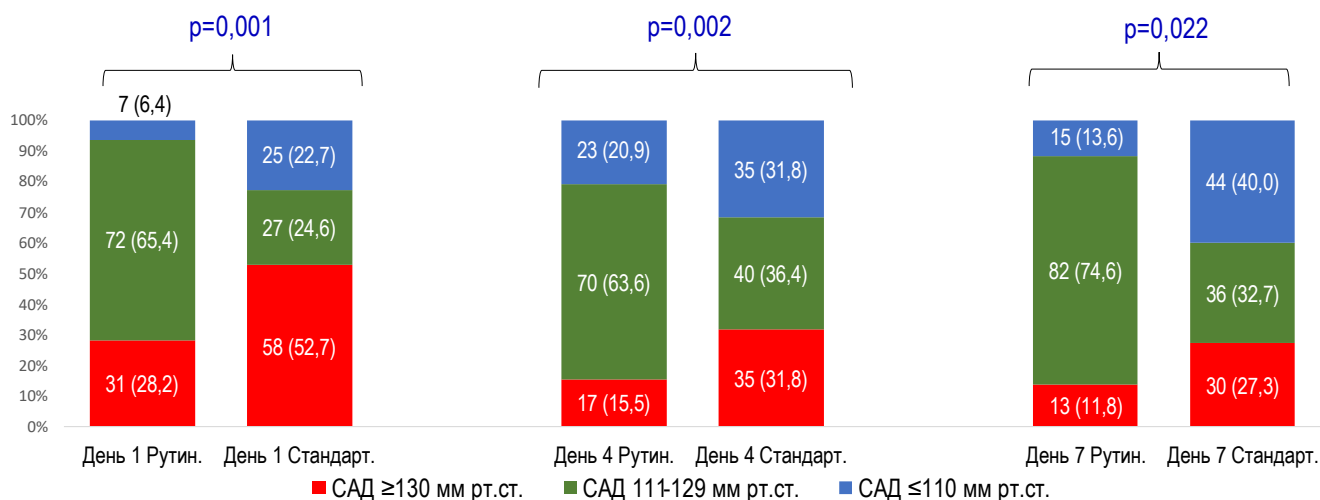


Рисунок 17 – Частота САД ≤ 110 , 111–129, ≥ 130 мм рт.ст. по данным рутинного и стандартизированного АД (утром) (n=110)

Результаты рутинного и стандартизированного измерения АД были валидированы по среднедневным значениям суточного мониторингования. В целом стандартизированное измерение АД имело более высокую чувствительность при выявлении САД ≥ 130 мм рт.ст. и САД ≤ 110 мм рт.ст., но несколько меньшую специфичность по сравнению с рутинным измерением АД (Таблица 18). Показано, что СМАД в дополнение к стандартизированному измерению АД позволяет выявить АД ≤ 110 мм рт.ст. в 6,4% случаев и АД ≥ 130 мм рт.ст. – в 14,6%.

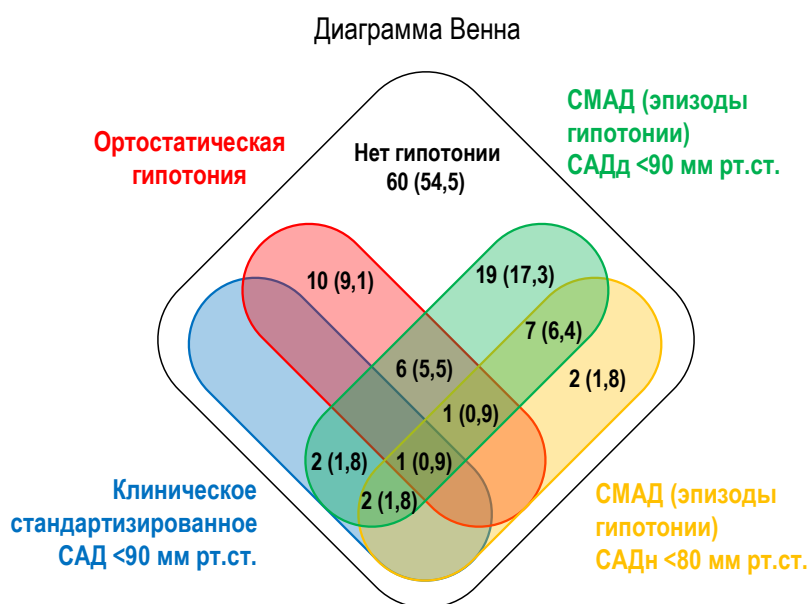
Таблица 18 – Чувствительность и специфичность стандартизированного и рутинного измерения АД при сравнении со СМАД

Сопоставление частоты выявления САД ≥ 130 мм рт.ст.							
(n, %)	СМАД +	СМАД -	Чувствительность / специфичность	(n, %)	СМАД +	СМАД -	Чувствительность / специфичность
По стандарту +	26 (23,6)	9 (8,2)		61,9% / 86,8%	Рутинное +	12 (10,9)	
По стандарту -	16 (14,6)	59 (53,6)	Рутинное -		30 (27,3)	63 (57,3)	

Сопоставление частоты выявления САД ≤ 110 мм рт.ст.							
(n, %)	СМАД +	СМАД -	Чувствительность / специфичность	(n, %)	СМАД +	СМАД -	Чувствительность / специфичность
По стандарту +	18 (16,4)	17 (15,4)	72,0% / 80,0%	Рутинное +	13 (11,8)	10 (9,1)	52,0% / 88,2%
По стандарту -	7 (6,4)	68 (53,6)		Рутинное -	12 (10,9)	75 (68,2)	

Профилирование гипотонии на основании различных методов измерения

Было проведено профилирование гипотонии на основе клинического измерения АД, эпизодов гипотонии (ЭГ), выявленных по СМАД и данных ортостатической пробы (Рисунок 18). Отмечена высокая частота ЭГ по СМАД у пациентов с СН. Если клиническое измерение выявляло САД < 90 мм рт.ст. лишь у 5 (4,5%) пациентов, то суточное мониторирование позволило дополнительно выявить



ЭГ у 40 (36,4%) пациентов: у 27 (24,6%) – днем, у 11 (10%) – днем и ночью и у 2 (1,8%) – только ночью. ОГ была выявлена у 18 (16,4%) пациентов. Значимые предикторы ЭГ не были установлены. Наличие ЭГ достоверно не влияло на клинические исходы.

Рисунок 18 – Профилирование гипотонии на основе клинического измерения АД, эпизодов гипотонии СМАД и ортостатической пробы

Характеристика вариабельности АД

При оценке вариабельности САД и ДАД по данным стандартного отклонения рутинного и стандартизированного измерений АД не выявлено отличий между группами, выделенными в зависимости от ФВ (Таблица 19). Величина

вариабельности АД была достоверно выше по данным стандартизированного измерения по сравнению с рутинным.

Таблица 19 – Вариабельность стандартизированного и рутинного АД

Показатель	SD стандартизированное за 7 дней		SD рутинное за 7 дней	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Все пациенты	9,2 (6,4;14)*	7,3 (5,3;9,4)**	4,9 (3,8;6,7)*	4,5 (2,9;5,7)**
СНнФВ	9,9 (7;13,3)*	7,3 (5,7;9,5)**	5,1 (3,7;6,9)*	3,7 (2,7;5,1)**
СНунФВ	6,6 (6;13)*	9,4 (6,1;12,1)**	4,7 (3,6;6,1)*	4,3 (2,8;5,4)**
СНсФВ	9,2 (5,8;15,5)*	7,2 (5,1;9,2)**	4,7 (3,8;7,1)*	4,8 (3,3;5,7)**
p (все фенотипы)	0,803	0,292	0,837	0,377
p (СНнФВ -СНсФВ)	0,798	0,523	0,971	0,181

Примечание: попарные сравнения по критерию Манна-Уитни для двух групп обозначены одной или двумя звёздочками соотв. (*p- <0,05, ** - p <0,05).

При ROC-анализе установлено, что значение вариабельности стандартизированного АД за 7 дней госпитализации >11,3 мм рт.ст. (AUC=0,658, p=0,017), ассоциировано с более частым развитием комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки к 30 месяцу (Рисунок 19).

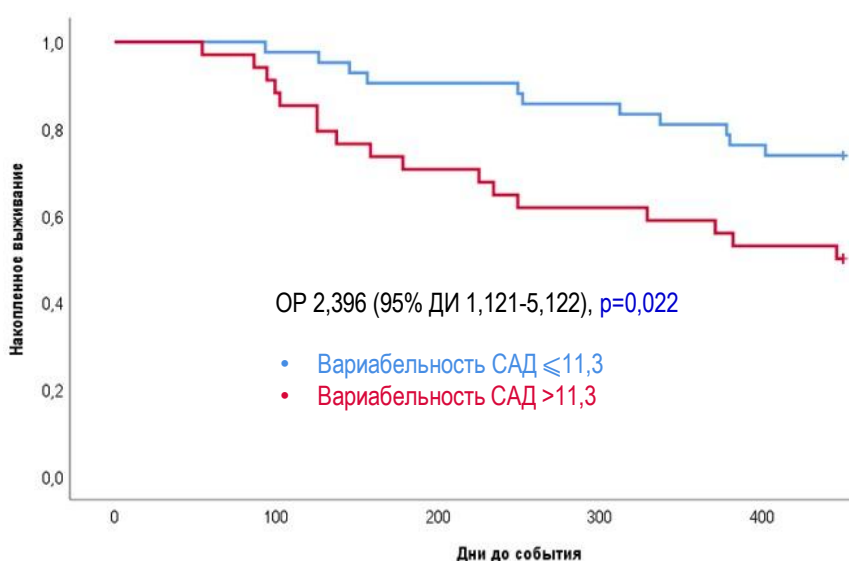


Рисунок 19 – Кумулятивная вероятность СС исходов в течение 30 месяцев в зависимости от вариабельности стандартизированного АД за время госпитализации

Пациенты с повышением вариабельности АД $>11,29$ мм рт.ст. достоверно чаще имели сахарный диабет, более высокий уровень глюкозы плазмы крови, АСТ, АЛТ и уровень САД при поступлении (Таблица 20). Не было выявлено взаимосвязи между вариабельностью АД по данным стандартного отклонения и инструментальными параметрами застоя, протоколированным измерением АД, ортостатическими реакциями, гипотонией, в зависимости от фенотипа суточного индекса.

Таблица 20 – Сравнение параметров пациентов в зависимости вариабельности АД $>11,29$ мм рт.ст.

Показатель	SD <11,29 (55% n=61)	SD >11,29 (45% n=49)	p
Мужской пол	69% (n=29)	50% (n=17)	0,091
СНнФВ	38% (n=16)	38% (n=13)	
СНунФВ	12% (n=5)	6% (n=2)	
СНсФВ	50% (n=21)	56% (n=19)	0,649
ПИКС	36% (n=15)	35% (n=12)	0,970
ГБ	100% (n=42)	100% (n=34)	1,000
ФП	26% (n=11)	21% (n=7)	0,805
СД	21% (n=9)	47% (n=16)	0,018
ХБП	21% (n=9)	12% (n=4)	0,266
Курение	33% (n=14)	32% (n=11)	0,928
Возраст, лет	71 (58;77)	73 (63;81)	0,349
САД поступление	116,5 (103,3;136)	142 (115;160)	0,002
АСТ	26,1 (20,1;33,2)	19,7 (16,5;27,6)	0,024
АЛТ	22,4 (15;37,1)	17,6 (11,3;27,9)	0,008
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,5;7,3)	7,5 (6,3;10,5)	0,013

3.5. Суточный профиль, вариабельность АД и неблагоприятные варианты суточного индекса в госпитальный период и через 6 месяцев наблюдения, частота назначения и удержания оптимальной медикаментозной терапии

Большинство пациентов были нон-дипперами и найт-пикерами и лишь 5% были дипперами. Ведущим фенотипом СИ при ФВ менее 50% являлся найт-пикинг (Таблица 21). Ночная гипертония встречалась примерно в 60% случаях независимо от ФВЛЖ. Сочетание ночной АГ с найт-пикингом являлось преобладающим и наиболее прогностически неблагоприятным вариантом нарушений ночного профиля АД в отношении смерти или госпитализации с СН (ОР 3,264 (95% ДИ 1,195–2,376), $p=0,003$), что показывает важность проведения СМАД в данной группе пациентов (Рисунок 20а, 20б).

Таблица 21 – Уровни АД по СМАД, фенотипы СИ и ночная гипертония по фенотипам СН

Параметр	Общее (n=110)	СНсФВ (n=48)	СНнсФВ (n=14)	СНнФВ (n=48)	p
При поступлении					
САД, мм.рт.ст.	127,3±26,3	132,5±29,9	124,8±14,3	122±23,1	0,342
ДАД, мм.рт.ст.	68,1±12,9	67,5±12,1	65,6±11,5	70±14,3	0,783
ПАД, мм.рт.ст.	59,5±19,6	65±21,2	59,1±11,6	51,9±16,9	0,020
Пульс, уд/мин	73,8±15,6	71,8±13,8	74,3±12,5	76,4±18,3	0,339
При выписке					
САД, мм.рт.ст.	113,7±23,5	118,2±20,4	115,9±15,4	107,3±27,7	0,364
ДАД, мм.рт.ст.	65,3±10,8	65,7±11,5	65,9±7,6	64,4±11,1	0,589
ПАД, мм.рт.ст.	48,4±21,9	52,7±21	50±15	42,9±23,8	0,167
Пульс, уд/мин	73,9±15	71±13	73,1±14,6	78±17	0,405
СМАД					
САД ₂₄ , мм.рт.ст.	125±23	130,9±26,2	123,3±22,5	119,6±18,3	0,115
САД _{дн} , мм.рт.ст.	124,8±22,7	131,6±26	122,1±22,1	118,6±17,3	0,039
САД _н , мм.рт.ст.	125,6±25,4	129,4±28,6	126,8±23,6	121,3±22,1	0,476
ДАД ₂₄ , мм.рт.ст.	71,7±12,8	70,9±12,5	70,1±14,6	73±12,8	0,698
ДАД _{дн} , мм.рт.ст.	72,1±12,9	72,3±12,7	69,8±14,9	72,7±12,6	0,805
ДАД _н , мм.рт.ст.	70,7±14,1	67,8±13,3	70,5±15,2	73,6±14,3	0,151
ПАД ₂₄ , мм.рт.ст.	53,3±18,4	60±20,3	53,4±17,8	46,5±13,9	0,003
ПАД _{дн} , мм.рт.ст.	52,8±18,7	59,3±20,4	52,1±16,3	46,5±15,6	0,007
ПАД _н , мм.рт.ст.	54,9±20,2	61,5±21,3	56,1±20,7	48±16,6	0,007
ЧСС ₂₄ , уд/мин	72,8±13,4	70±11,7	71±13,6	76,1±14,4	0,122
ЧСС _{дн} , уд/мин	72,3±14,7	70,7±11,4	71,4±13,1	74,2±17,7	0,439
ЧСС _н , уд/мин	71,2±13,6	68,3±12,8	69,9±15	74,4±13,6	0,088
Найт-пикер	52% (n=57)	35% (n=17)	79% (n=11)	60% (n=29)	0,028
Нон-диппер	43% (n=47)	56% (n=27)	21% (n=3)	35% (n=17)	
Диппер	5% (n=6)	8% (n=4)	0% (n=0)	4% (n=2)	
Ночная гипертония	66% (n=73)	65% (n=31)	57% (n=8)	71% (n=34)	0,597

Частота найт-пика у пациентов с ночной гипертонией и без нее

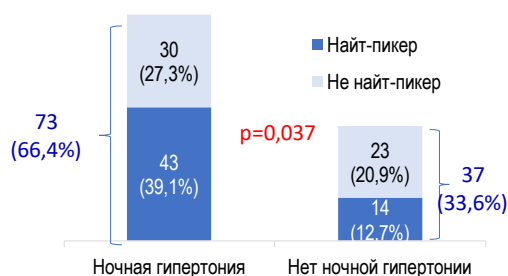


Рисунок 20а – Частота найт-пика у пациентов с ночной гипертонией

Кривые Каплана-Майера кумулятивной вероятности выживания (гСН или СС смерть в течение 30 месяцев) в зависимости от наличия ночной гипертонии и найт-пика

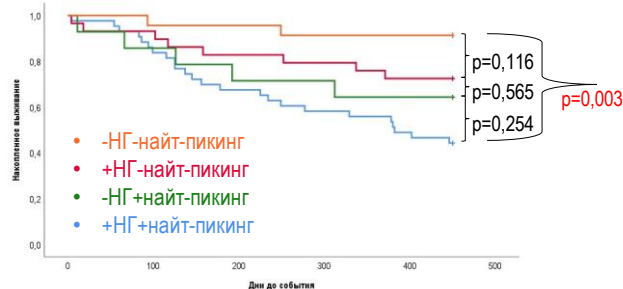


Рисунок 20б – Прогностическое значение найт-пика и ночной гипертонии

При анализе вариабельности САД днём и ночью по СМАД ROC-анализ не выявил значимого порогового значения, влияющего на конечные точки. Пациенты с дневной и ночной вариабельностью САД более и менее 15 мм рт.ст. имели схожие клинические исходы.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что достоверное влияние на риск достижения комбинированной конечной точки (СС смерть и гСН) оказывают изменение СИ по типу найт-пика и повышение вариабельности стандартизированного АД >11,3 мм рт.ст. (Таблица 22).

Таблица 22 – Предикторы СС смерти или госпитализации с СН в течение 30 месяцев у пациентов с синусовым ритмом

Показатель	Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	p
Ночная гипертония			0,278
Найт-пика (СИ <0%)	3,588	1,407-9,150	0,007
Вариабельность стандартизированного АД >11,3 мм рт.ст.	2,634	1,110-6,252	0,028

Примечание: в модель включены: пол, возраст, ФВЛЖ, NTproBNP, БИВА (активное сопротивление $50\text{ кг} \cdot \text{с} \leq 408 \text{ Ом}$), УЗИ легких (В-линии >30 шт.), фиброскан (плотность печени >17 kPa), GDMT-score, ортостатическая гипотония, днСАД <90 мм рт.ст., днСАД ≤ 110 мм рт.ст., днСАД ≥ 130 мм рт.ст., ночная гипертония.

60 пациентам удалось выполнить обследование через 6 мес. Отмечена тенденция к уменьшению частоты САД ≤ 110 мм рт.ст. и повышению частоты САД ≥ 130 мм рт.ст. по данным стандартизированного клинического измерения и повышению частоты САД ≥ 130 мм рт.ст. и САД ≤ 110 мм рт.ст при суточном

мониторинговании, которая, однако, не достигла статистической значимости (Рисунок 21).

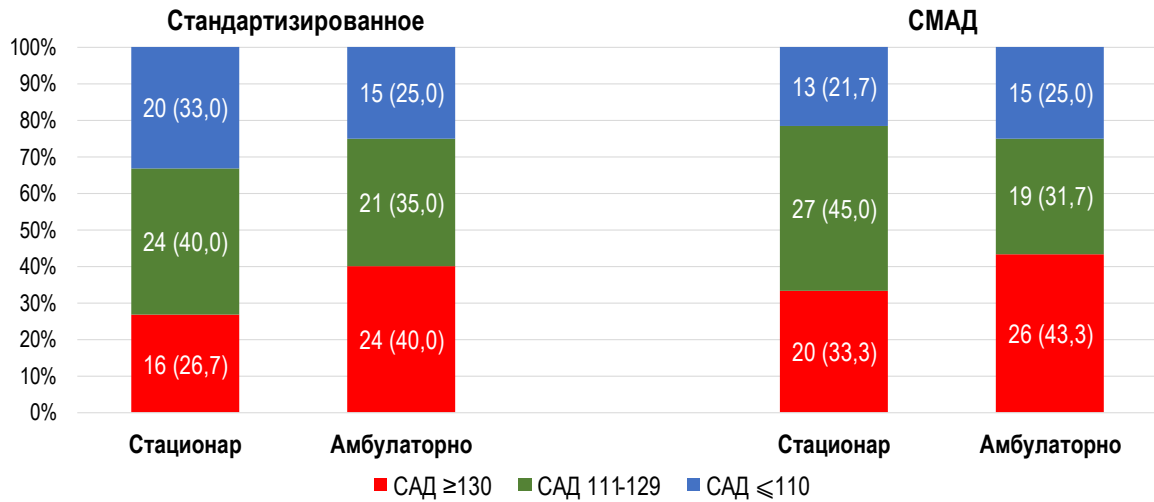


Рисунок 21 – Динамика частоты АД ≤ 110 , 111–129, ≥ 130 мм рт.ст. по данным стандартизированного измерения АД и СМАД за 6 мес. (n=60)

Отмечено достоверное снижение балла GDMT через 6 мес. за счёт уменьшения частоты приёма АРНИ и снижение частоты применения и доз петлевых диуретиков (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика терапии пациентов с СН и синусовым ритмом при выписке и через 6 мес. (n=60)

Препараты	Доза	Выписка	Через 6 мес.	p
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	Нет	4(6,7)	7(11,6)	0,014
	$\leq 50\%$	16(26,7)	22(36,7)	
	51–100%	3(5)	9(15)	
	АРНИ	37(61,6)	22(36,7)	
АМКР, n (%)	Любая доза	19(31,7)	8(13,3)	0,180
β -блокаторы, n (%)	Нет	6(10)	10(16,7)	0,050
	$\leq 50\%$	51(85)	37(61,6)	
	51–100%	3(5)	13(21,7)	
иНГЛТ2, n (%)	Любая доза	32(53,3)	42(70)	0,210
Фуросемид или эквивалентная доза торасемида, n (%)	Нет	2(3,3)	20(33,3)	<0,001
	1–40 мг	24(40)	28(46,7)	
	41–80 мг	29(48,3)	9(15)	
	>80 мг	4(6,7)	3(5)	
GDMT	Me (IQR)	6 (4;8)	6 (1;8)	0,021
	Mean \pm SD	5,83 \pm 2,37	4,83 \pm 3,07	0,037

Показано, что при сопоставимом среднем АД за 24 часа в группах с исходами и без них, более низкая суточная вариабельность АД через 6 мес. ассоциирована с риском неблагоприятных исходов (Таблица 24).

Таблица 24 – 24-часовая вариабельность АД через 6 мес. у пациентов, достигших и не достигших комбинированной СС конечной точки (ККТ) (n=60)

СМАД 6 мес.	Нет исходов	ККТ	p
САД дн, мм рт. ст.	127 (112;154,5)	120 (109;145)	0,651
ДАД дн, мм рт. ст.	72 (61,5;79)	68 (62;79,5)	0,736
ПАД дн, мм рт. ст.	51 (44,5;68,5)	52 (43,5;63,5)	0,743
ЧСС дн, уд/мин	71 (62,5;83,5)	69 (62;80)	0,696
САД н, мм рт. ст.	121 (109,5;148,5)	117 (103;137,5)	0,349
ДАД н, мм рт. ст.	66 (60;73,5)	69 (55,8;77,8)	0,891
ПАД н, мм рт. ст.	54 (45,5;79)	52,5 (38;63)	0,248
ЧСС н, уд/мин	60 (58;74)	66 (56,8;78)	0,397
САД 24, мм рт. ст.	126 (111,5;155,5)	118,5 (111,5;138)	0,643
ДАД 24, мм рт. ст.	69 (62;77,5)	69,5 (62,3;78,8)	0,827
ПАД 24, мм рт. ст.	52 (46;74)	51 (42;62)	0,564
ЧСС 24, уд/мин	68 (61,5;80)	68 (62;79,5)	0,993
Вариабельность САД дн, мм рт. ст.	17 (13;19)	13 (10,5;16,5)	0,021
Вариабельность ДАД дн, мм рт. ст.	12 (10;14,5)	11 (8,5;13)	0,055
Вариабельность САД н, мм рт. ст.	14 (10;19)	10 (9;15)	0,025
Вариабельность ДАД н, мм рт. ст.	11 (9;13,5)	7 (7;10)	0,001
Вариабельность САД 24, мм рт. ст.	16 (13;20)	13,5 (10;17)	0,027
Вариабельность ДАД 24, мм рт. ст.	12 (11;15)	10 (8;11,8)	0,006
Суточный индекс САД, %	5 (-5;7)	4 (-1;8,75)	0,495

Суточный индекс ДАД, %	7 (0,5;10,5)	4 (-2;10)	0,579
Утренний подъём по Карио, мм рт.ст.	26,5 (17,8;36,5)	16,5 (9,8;23,3)	0,010

Также через 6 месяцев после госпитализации отмечено достоверное снижение частоты найт-пикинга и ночной гипертензии (Рисунок 22).

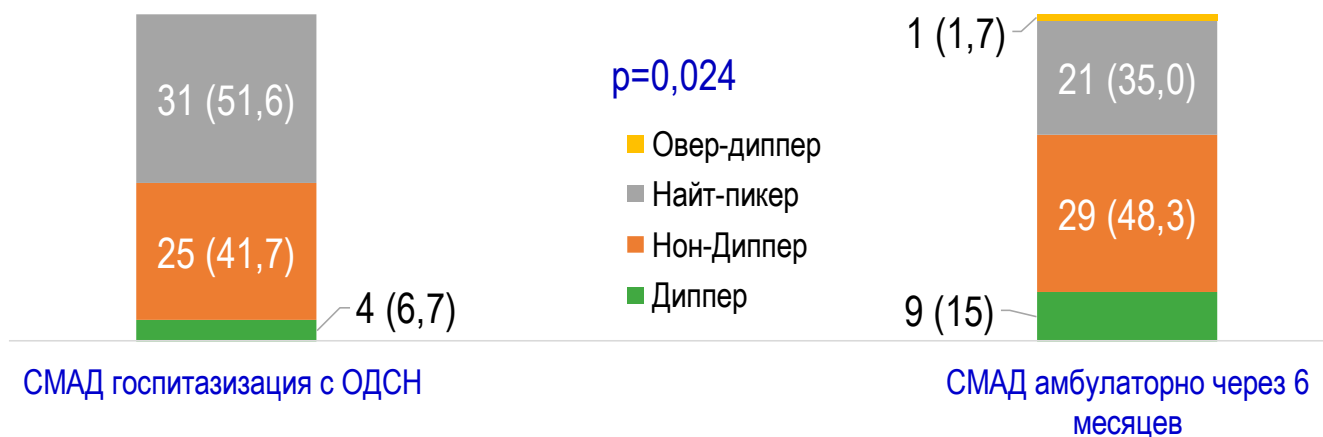
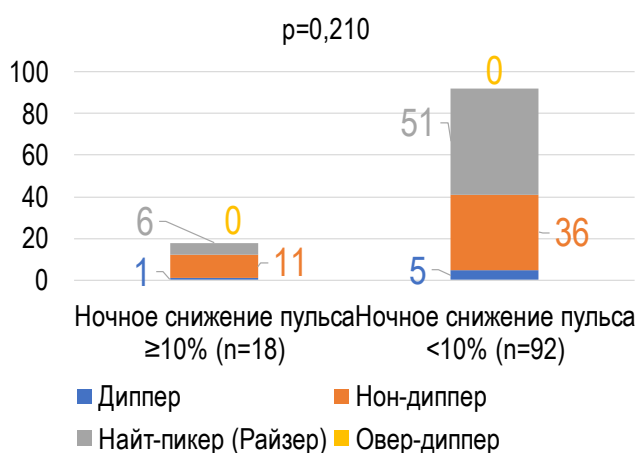


Рисунок 22 – Динамика фенотипов СИ по данным СМАД (госпитализация – 6 мес.) (n=60)

Была оценена частота отсутствия нормального ночного урежения пульса в динамике. Она была высокой при поступлении – 83,6% и также оказалась высокой при повторном СМАД через 6 месяцев – 68,3% ($p(\text{МакНемара})=0,481$) (Рисунок 23).

Во время госпитализации (n=110)



Амбулаторно через 6 мес. (n=60)

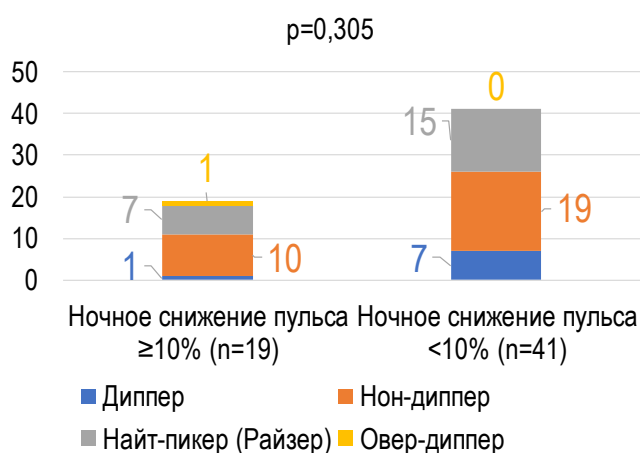


Рисунок 23 - Оценка ночного урежения пульса и фенотипы суточного индекса

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Россия сталкивается с высокой распространенностью ССЗ и смертности, где ХСН занимает ведущее место. Основные причины ХСН — ИБС, 59% и ГБ, 88%, часто протекающие коморбидно [7]. Несмотря на достижения в терапии, показатели повторной госпитализации и летальности при ХСН остаются высокими [129]. Ишемическая этиология ассоциирована с наихудшими исходами [61]. Значение АД как прогностического фактора при ХСН активно изучается, но ключевые аспекты остаются дискуссионными. Неясно, что является основным неблагоприятным фактором: уровень АД, выраженность его снижения, его вариабельность, нарушения суточного ритма или ортостатические изменения. [116, 188, 229, 230]. В нашем исследовании мы попытались ответить на эти вопросы.

Для изучения особенностей периферического АД мы включали гемодинамически стабильных пациентов, госпитализированных в стационар с ДХСН. В первой части исследования всего скринировано 1017 пациентов, где оценивалось клиническое АД и ортостатические реакции при поступлении и выписке. Во второй части исследования проводили более детальное исследование периферического АД у 110 пациентов с синусовым ритмом, которым дополнительно провели СМАД и измерение АД ежедневно по строгому протоколу. Медиана возраста включенных пациентов составила 72 года, среди обследуемых преобладали мужчины-56%, ГБ была наиболее частым заболеванием (91%), также часто встречались ИБС (51%), в низкой ФВЛЖ преобладала ИБС (58%), по сравнению с сохранной ФВЛЖ (44%). По структуре ХСН: СНнФВ-42% (средний возраст 68 лет, мужчин 68%); СНунФВ-19% (средний возраст 72 года, мужчин 55%) СНсФВ-44% (средний возраст 75 лет, мужчин 44%). В когорте преобладали пациенты с СНнФВ-42% (средний возраст 68 лет, доля мужчин 68%) и СНсФВ - 44% (75 лет, мужчины 44%), тогда как СНунФВ составила 19% (72 года, мужчины 55%).

Демографическая характеристика нашей популяции согласуются с литературными данными. Средний возраст пациентов с ДХСН (79,5 лет; 56.6%

мужчин [82]) сопоставим с нашими данными. Распределение по ФВ также соответствует опубликованным когортам: СНнФВ (ФВЛЖ <40%) - 36% (72 года, 71% мужчин), СНунФВ (ФВЛЖ 40–49%) - 21% (77 лет, 56% мужчин), СНсФВ (ФВЛЖ \geq 50%) - 43% (81 год, 44% мужчин) [214]. Как и в нашем исследовании, преобладающими коморбидностями были АГ и ИБС, причем АГ доминировала при СНсФВ, а ИБС при СНнФВ/СНунФВ.

По данным литературы у 50% пациентов, госпитализированных с ДХСН регистрируется САД \geq 130-140 мм рт.ст., а у 10–25% САД <110–90 мм рт.ст.), протекающее бессимптомно или с признаками гипоперфузии [69, 98]. В нашем исследовании при поступлении АД \geq 130/80 мм рт.ст. зарегистрировано у 41,5% пациентов, САД <90 мм рт.ст. – у 2,8%, а САД <110 мм рт.ст. – у 27,6%, что согласуется с литературными данными.

Одной из главных дискуссионных тем является определение оптимального уровня АД у таких пациентов. До сих пор неясно, существуют ли универсальные целевые значения АД для всех категорий больных ХСН или же эти показатели должны варьироваться в зависимости от фенотипа ХСН.

В нашем исследовании мы использовали верхний порог САД \leq 130 мм рт.ст. (а не классические критерии гипертонии \geq 140 мм рт.ст.), основываясь на современных рекомендациях для пациентов с ХСН (ACC/AHA/HFSA (2022), ESC (2023) и Корейского общества по гипертонии), уже получающих гипотензивную терапию длительно и известной ГБ в анамнезе, — однако различия между пациентами с СНнФВ и СНсФВ делают универсальные целевые значения АД практически неприменимыми, особенно на фоне отсутствия четких российских норм. [3, 89, 122, 147]. Например, у пациентов с СНсФВ гипертония часто является неблагоприятной, тогда как при СНнФВ может быть показателем стабильной гемодинамики [121].

Гипотония может быть вызвана либо тяжестью заболевания с прогрессирующим ухудшением функции сердца, либо быть следствием ОМТ. Поэтому двойственная роль гипотонии при ХСН требует особого внимания, и важно установить какой уровень САД является неблагоприятным и критическим.

Научный консенсус по пороговым значениям САД отсутствует: уровни <130 , <120 и <110 мм рт.ст. ассоциированы с повышением риска неблагоприятных исходов (СС-события, общая смертность) [207]. Это создает терапевтическую дилемму, существенно затрудняя достижение максимально переносимых доз ОМТ, особенно при СНнФВ [202].

Данные литературы демонстрируют значительную вариабельность частоты гипотонии при СН от 1,8% до 25% [160, 220]. Это несоответствие связано с неточной оценкой частоты возникновения и общего бремени гипотонии, когда рассматривается только одномоментное измерение АД в покое сидя [220], а также характеристиками исследуемой группы. Исключение из РКИ пациентов с САД $<100-90$ мм рт. ст. снижает применимость выводов к этой уязвимой группе, особенно нуждающейся в достижении целевых доз терапии, но чувствительной к гипотонии. Из-за этого существуют различные критерии низкого АД, что затрудняет сравнение эффективности препаратов [129]. В нашем исследовании мы использовали два порога: гипотония (САД <90 мм рт.ст.) на основе клинических рекомендаций и низкое АД (САД <110 мм рт.ст.), обоснованный исследованиями по оценке эффективности ОМТ. Решение о необходимости оценки 2-х порогов обусловлено частотой выявления: в общей когорте ($n=1017$) гипотония по классическому критерию встречалась у 2,9% пациентов, тогда как по порогу <110 мм рт.ст. — у 27,6%, в целом наши данные согласуются с данными литературы.

Вопросы, которые остаются без ответа:

- Есть ли пороговый уровень САД?
- Когда снижение дозы оправдано?
- Как избежать отмены жизненно важных препаратов (например, при декомпенсации)?

Для решения этой проблемы наше исследование реализовало строго индивидуальный подход, основанный на комплексной оценке АД и динамическом мониторинге клинического статуса пациента на разных этапах, включая ДХСН, а также в последующем в стабильном состоянии -амбулаторно, анализ терапии на этом фоне.

Низкое АД является значимым предиктором неблагоприятных исходов при СНнФВ, что отражено в шкалах риска (PROMPT-HF, LIFE-HF, Seattle Heart Failure Model) [34, 49, 127]. Данные Шведского регистра ХСН показывают рост комбинированного риска смерти/госпитализации при САД <100 мм рт.ст. (в 1.5 раза) и <80 мм рт.ст. (в 2,5 раза) относительно САД 120 мм рт.ст., однако на фоне ОМТ эта связь ослабевает [74]. В остром периоде низкое САД при госпитализации независимо предсказывает повышенную летальность [62], а в хроническом течении сочетание низкого САД и высокой ЧСС в регистре QUALIFY ассоциировано с максимальным риском сердечно-сосудистых событий [13]. Препараты для лечения СНнФВ, могут снижать АД, однако ОМТ эффективна и безопасна при любом исходном САД, причём гипотензивный эффект ослабевает при низком исходном САД [233]. Примечательно, что у пациентов с низким исходным САД (≤ 110 мм рт.ст.) наблюдалась стабилизация или даже тенденция к повышению АД на фоне терапии (дапаглифлозин в DAPA-HF [212], эмпаглифлозин в EMPEROR-Reduced [29], карведилол в COPERNICUS [168], эплеренон в EMPHASIS-HF [210]). Хотя гипотония часто приводит к прекращению титрации в остром периоде (PARADIGM-HF [48], LIFE [34]), постобработка данных PARADIGM-HF подтвердила сохранение пользы сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом во всех категориях САД, включая <110 мм рт.ст., что подчеркивает важность ОМТ даже при низком АД [102, 219].

Наше исследование подтвердило важность терапии. У пациентов с СНнФВ и низким САД (≤ 112 мм рт. ст.) комбинация низкого балла ОМТ (≤ 4) и медленной титрации терапии ассоциировалась с самой высокой смертностью. Риск гипотонии на фоне ОМТ был сопоставим в группах с низким и не-низким исходным САД, литературные источники указывают на большую роль индивидуальных факторов риска: низкий ИМТ, почечная недостаточность, анемия, коморбидность [129].

Известно, что в острых условиях клиническое значение гипотензии часто указывает на снижение сердечного выброса и ударного объема, несмотря на повышенную симпатическую активацию, которая, как правило, увеличивает периферическое сопротивление и сердечную сократимость. В нашем исследовании

к выписке отмечено достоверное снижение АД, что объясняется интенсификацией ОМТ и диуретической терапии независимо от ФВЛЖ, однако исходы определялись исходным САД, а не его динамикой. Интересен и тот факт, что в нашем исследовании у пациентов с низким исходным САД ОМТ приводила к его повышению. Возможно, за счет разрешения застоя, стабилизации состояния и улучшения сердечной функции на фоне ОМТ. Многофакторный регрессионный анализ факторов, влияющих на САД при поступлении, выявил прямую связь с ФВЛЖ, при увеличении ФВЛЖ на 1% следует ожидать увеличения АД на 0,43 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и обратную связь с застоем (активное сопротивление 50 кГц): рост импеданса на 1 Ом ассоциирован со снижением САД на 0,034 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

В заключение можно сказать, что уровень АД — важный независимый прогностический фактор при ХСН. Низкое САД (< 112 мм рт. ст.) ассоциировано с высоким риском при СНнФВ. Гипотензивное действие ОМТ создает терапевтический парадокс, ограничивая применение жизненно важных препаратов у наиболее уязвимых пациентов. Однако наши данные и данные литературы свидетельствуют, что польза ОМТ сохраняется и при низком АД, а риск гипотонии связан с индивидуальными особенностями пациента. Это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подхода к титрации терапии, особенно у пациентов с исходно низким САД и СНнФВ [99].

Поскольку как ортостатическая гипотензия (ОГ), так и ортостатическая гипертензия (ОГр) предвещают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, и могут повлиять на выбор лечебной стратегии, представляется целесообразным проводить скрининг пациентов на аномальные ортостатические реакции с помощью простой ортостатической пробы: измерение АД лёжа и после вставания [78].

ОГр и ОГ — противоположные, но клинически значимые феномены у пациентов с СН, связанные с вегетативной дисфункцией, нарушением барорефлекторного контроля, изменением сердечной преднагрузки и сосудистого сопротивления [58]. Особенно часто встречаются при сахарном диабете,

гипертонии, анемии и почечной недостаточности, что особенно актуально для пациентов с СН ввиду коморбидности [106].

В нашем исследовании пациенты с ОГ имели более высокую частоту ХБП, ФП, гиперурикемии (>500 мкмоль/л), что объясняет их уязвимость, так ХБП нарушает объемную регуляцию и выведение мочевой кислоты [136], таким образом гиперурикемия индуцирует эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, способствуя вазоконстрикции, а ФП ухудшает предсердный вклад в сердечный выброс при ортостазе усугубляя гемодинамическую нестабильность.

Имеются данные, что ОГ часто встречается у пациентов с СНФВ, однако остается неизученным вопрос о частоте ОР у пациентов с СНФВ [217]. Также наше исследование подтвердило фундаментальную связь между фенотипом СН и типом ортостатической дисрегуляции. У пациентов с ФВЛЖ $<50\%$ чаще встречается ОГ на 3-й минуте, что согласуется с данными Fedorowski et al. [58, 78]. Это объясняется выраженной объемной перегрузкой и последующей агрессивной диуретической терапией, приводящей к относительной гиповолемии, а также нарушением барорефлексной чувствительности и автономной дисфункцией, характерной для систолической дисфункции. Напротив, у пациентов с СНФВ преимущественно преобладает Огр. В данном случае патофизиология, подтверждает уникальность гемодинамики при СНФВ: сочетание диастолической дисфункции сердца и артериальной жесткости (со сниженной способностью сосудов расширяться) обычно не приводит к значимому системному застою. Однако именно из-за этих факторов (диастолическая дисфункция и повышенное наполнение сердца кровью – преднагрузка) в ответ на вставание (ортостатический стресс) развивается парадоксальная симпатическая гиперактивация. Гетерогенность ОР сохранялась даже после исключения пациентов с СД, что указывает на ведущую роль специфичных для СН механизмов (гиповолемия, автономная дисфункция, уремия при ХБП), а не диабетической нейропатии [106].

Распространенность ОГр колеблется от 5% до 30% среди населения, однако вопрос остается неизученным среди популяции пациентов с СН [237]. В отличие от ОГр, ОГ является более изученной областью у пациентов с СН, ее

распространенность зависит от популяции: у амбулаторных пациентов с хронической СН она составляет 10-20% [193], тогда как у госпитализированных пожилых с ДХСН достигает 49–83% [56], при этом систолическая ОГ чаще встречается у амбулаторных пациентов (23–40%) [227], тогда как диастолическая преобладает при острой СН (36%) [237]. Преобладание диастолических реакций (ΔДАД) как при поступлении, так и при выписке подчеркивает ключевую роль изменений периферического сосудистого сопротивления и венозного возврата в гемодинамике декомпенсации СН. Данные согласуются с позицией ESC (2021) и другой литературой, что у пациентов с острой СН ортостатическая гипотензия преимущественно затрагивает диастолическое АД [191].

В литературе нет единого общепринятого стандарта проведения пробы. Диагностика обоих состояний варьирует: от активного стояния или сидения в течение от 3 до 45 минут до тестов на наклонном столе, что затрудняет стандартизацию и интерпретацию результатов [106]. В нашем исследовании одним из ключевых практических выводов является достаточность 3-минутного ортостатического теста для пациентов с СН. Отсутствие значимых различий между 3-й и 5-й минутами (лишь 0,3% случаев ОГ исключительно на 5-й минуте) согласуется с современными рекомендациями и упрощает скрининг в клинической практике [78, 192]. Пациенты с ОГ имели высокое исходное АД, что согласуется с данными литературы [183]. У пациентов с САД ≥ 130 мм рт.ст. ОГ может быть ятрогенной (агрессивная терапия), что объясняет отсутствие прогностической связи в этой подгруппе.

Особенностью настоящего исследования, включившего 110 пациентов (средний возраст 72 года) с ДХСН с синусовым ритмом, был комплексный анализ динамики АД с применением различных методик оценки АД и выявление различных профилей АД, на всех этапах наблюдения. В острый период во время госпитализации проведён непрерывный мониторинг клинического АД по стандартизированной методике результаты которого сопоставлены с измерением проведённым лечащим врачом без соблюдения строгих правил. Пациентам выполнена ортостатическая проба при поступлении и выписке, и СМАД перед

выпиской. При амбулаторном наблюдении через 6 месяцев повторили СМАД и стандартизированное измерение АД.

Клиническое измерение АД остается основным методом его контроля, ограничением которого является отсутствие данных о суточных колебаниях и зависимость от различных факторов, таких как положение во время измерения, отдых перед измерением, количество замеров, время приема препаратов и др. Известно, что СМАД повышает точность измерений, предоставляет дополнительную информацию о фенотипах АД, циркадных нарушениях, а также о вариабельности АД, и позволяет оптимизировать подходы к лечению пациентов. Количество исследований, анализирующих роль клинического и суточного мониторинга АД при СН, увеличивается в последние годы, однако по-прежнему невелико. Несмотря на экономичность и доступность методов измерения АД, имеются и ограничения: зависимость от строго соблюдения правил измерения и неточность при фибрилляции предсердий, при которой предпочтителен аускультативный метод, а не осциллометрический. Комбинация этих методов рекомендуется для стратификации рисков [148].

Преимуществом данного исследования, было включение только пациентов с синусовым ритмом. Это позволило исключить изменения АД и СИ, обусловленные мерцательной аритмией, и погрешности в измерении АД. Ранее в похожие работы по данным литературы включали пациентов с мерцательной аритмией, что является их ограничением.

В качестве критерия высокого АД было установлено значение САД ≥ 130 мм рт.ст., так как по клиническим рекомендациям целевой уровень САД у пациентов с СН < 130 мм рт.ст. [147, 148]. В качестве критерия низкого АД было выбрано САД ≤ 110 мм рт.ст., так как ранее нами был установлен порог САД ≤ 110 мм рт.ст. при госпитализации пациента с ДХСН, который ассоциирован с неблагоприятными исходами при любой ФВЛЖ. Также этот уровень используется в ряде исследований [129].

Так как измерение клинического АД в утренние часы до приема препаратов в клинической практике выполняется редко, цифры в истории болезни могут не

отражать реальный контроль АД. Что важно при подборе и титрации терапии у пациентов с ДХСН. Мы не нашли в литературе исследований, в которых проводилось сопоставление результатов измерения клинического АД по строгому протоколу с измерениями врача отделения без соблюдения правил. При сравнении рутинных и стандартизированных измерений клинического АД у пациентов, госпитализированных с ДХСН, было установлено, что частота выявления САД ≥ 130 мм рт.ст. достоверно выше при использовании стандартизированного метода на протяжении всей госпитализации. Эти различия имеют важное клиническое значение, поскольку уровень АД является ключевым фактором при определении интенсивности терапии. Систематическое занижение значений высокого АД при рутинных измерениях может привести к неадекватной тактике лечения. Парадоксальным оказался результат для низкого АД (САД ≤ 110 мм рт.ст.): его частота также была выше при стандартизированном измерении, несмотря на ожидание обратной зависимости, так как измерения проводились до приема утренних препаратов. Вероятно, это явление можно объяснить тем, что всем пациентам в стационаре проводилась внутривенная диуретическая терапия в ранние утренние часы (5:00–6:00), что провоцировало снижение АД к моменту стандартизированного измерения. Данные изменения наблюдались в общей группе и для всех фенотипов СН. Таким образом наши данные подчёркивают необходимость стандартизированного подхода к измерению АД лечащим врачом во время обхода для более обоснованного выбора тактики терапии.

СМАД позволил подтвердить выявленные тренды различных уровней АД у этой группы пациентов. Результаты рутинного и стандартизированного измерения АД были валидированы по СМАД. Стандартизированное измерение АД имело более высокую чувствительность при выявлении САД ≥ 130 мм рт.ст. и САД ≤ 110 мм рт.ст.. Применение суточного мониторинга артериального давления (СМАД) позволило выявить дополнительно 16 пациентов (14,6%) с систолическим АД ≥ 130 мм рт.ст., не диагностированным при стандартном клиническом измерении. Конкордантность результатов СМАД и клинического измерения АД наблюдалась у 85 пациентов (77,3%). Изолированное повышение АД при клиническом

измерении (при нормальных показателях СМАД) было зарегистрировано лишь у 9 пациентов (8,2%). Помимо выявления гипертензии, особый интерес представляла оценка гипотензивных состояний, учитывая данные о неблагоприятном прогнозе при низком АД, описанные в ряде исследований. В связи с этим был проведен дополнительный анализ на предмет выявления систолического АД ≤ 110 мм рт.ст. СМАД идентифицировал данное состояние дополнительно у 7 пациентов (6,4%), у которых клиническое измерение не выявило гипотензии. Таким образом, результаты СМАД продемонстрировали его значимость для клинической практики. Сопоставление со СМАД показало высокую чувствительность клинического измерения АД по стандартной методике в отношении выявления как пониженного, так и повышенного АД. Выявление этих клинически значимых отклонений с помощью СМАД имеет важное значение для принятия решений о коррекции медикаментозной терапии у пациентов с ХСН.

Еще одной проблемой является низкая частота выявления артериальной гипотонии. Результаты большинства исследований и полученные нами данные показывают, что лишь у малой доли пациентов (1,8%) зафиксировано систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт.ст. Это несоответствие может быть связано с неточной оценкой частоты и общего бремени гипотонии при использовании только разовых измерений АД в положении сидя. Стойкое снижение АД характерно для поздних стадий СН, но у пациентов также возможны эпизодические падения АД из-за физической нагрузки, ортостатической реакции, приема пищи и других факторов. Современные экспертные рекомендации предлагают использовать СМАД для принятия решений у пациентов с СНнФВ и низким АД. Тем не менее, данные о применении СМАД у таких пациентов ограничены [220].

С 2017 по 2021 год Bagudá et al. провели исследование с включением 266 пациентов со стабильной ХСН, в котором проводили СМАД и офисное измерение АД. АГ в анамнезе присутствовала у 83% пациентов. Пациенты с СНнФВ имели значительно более низкий (и клинически значимый) средний дневной САД (109 мм рт.ст.), чем пациенты с СНунФВ (117 мм рт.ст.) или СНсФВ (119 мм рт.ст.).

Различия были еще больше для ночного САД (9-13мм рт.ст. против 8-10 мм рт.ст. для дневных измерений), со средними значениями 103 мм рт.ст. у пациентов с СНнФВ 112 мм рт.ст. у пациентов с СНунФВ и 116мм рт.ст. у пациентов с СНсФВ., т.е. пациенты с СН и ФВЛЖ $\leq 40\%$ имеют значительно более низкий и потенциально неблагоприятный дневной и ночной САД, чем пациенты с более высокой ФВЛЖ. Систолическое АД было ниже при СНнФВ, чем при СНсФВ ($P < 0,001$) [68].

В других исследованиях показано, что более высокое среднесуточное САД по данным СМАД является предиктором лучшего прогноза у пациентов с низкой и сохранной ФВ [188, 229]. Однако, по результатам нашего исследования не было установлено связи между величиной среднесуточного, дневного, ночного САД и клиническими исходами, что вероятно связано с недостаточным размером выборки.

В недавно проведенном ретроспективном исследовании оценили профиль гипотонии у пациентов с СНнФВ, используя данные клинического измерения АД, эпизодов гипотонии по СМАД и ортостатической пробы. СМАД выявил эпизоды гипотонии у 70% пациентов (постпрандиальная — 49,4%, дневная — 45,6%), тогда как офисное САД < 90 мм рт.ст. — лишь у 3,8%. В целом наши данные согласуются с результатами этого исследования. Была отмечена высокая скрытая распространенность гипотонии у пациентов с ХСН. Клиническое измерение выявляло САД < 90 мм рт.ст. лишь у 5 (4,5%) пациентов. СМАД дополнительно выявило ЭГ у 40 (36,4%) пациентов: у 27 (24,6%) — днем, у 11 (10%) — днем и ночью и у 2 (1,8%) — только ночью. ОГ была выявлена у 18 (16,4%) пациентов. Преимущества нашего исследования: проспективное, проводилось только у пациентов с синусовым ритмом, большое число пациентов, разные фенотипы СН, оценка эпизодов гипотонии ночью. Недостатком нашего исследования является отсутствие данных о клинической симптоматике и эпизодах постпрандиальной гипотонии.

В другой работе сообщается о неблагоприятном влиянии эпизодов транзиторной гипотонии [9]. К сожалению, в нашей работе не было выявлено связи

с прогнозом, полученный результат можно интерпретировать так: имеет значение стойкая гипотония, а не эпизоды, либо надо рассчитывать процент нагрузки гипотонией в течение суток, либо влияние на исходы не установлено из-за недостаточного размера выборки.

В нашем исследовании было подробно изучено прогностическое значение повышения ночного АД по данным СМАД у пациентов, госпитализированных с ДХСН с разными фенотипами СН. Пациенты характеризовались высокой частотой ночной гипертензии (66%) и нон-диппинга (95%) (СИ менее 10%), частота ночной гипертензии не зависела от ФВЛЖ. У пациентов с СНнФВ вариант «найт-пикинг» встречается в 2 раза чаще чем при СНсФВ. Тогда, как по данным литературы «найт-пикинг» преобладает при СНсФВ. Наиболее прогностически неблагоприятным вариантом нарушений ночного профиля АД в отношении СС исходов является сочетание найт-пикинга с ночной АГ [116, 230].

Результаты последних исследований показывают, что найт-пикеры только с СНсФВ достоверно чаще умирают от сердечно-сосудистых причин [116, 230]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что найт-пикинг ассоциирован с худшими клиническими исходами у пациентов как с СНсФВ, так и СНнФВ. Среди пациентов с СНунФВ отмечалась схожая тенденция, которая не была статистически подтверждена из-за небольшого числа пациентов, включенных в исследование, которые относились к профилю не найт-пикеров. Часть клинико-лабораторных параметров пациентов с СНунФВ была ближе к СНсФВ, другая часть – к СНнФВ. В более ранних исследованиях, в которые включали только пациентов с СНнФВ, было показано, что нон-диппер и найт-пикер являются неблагоприятными вариантами СИ [216].

Механизм нарушения СИ у пациентов с разной ФВ до конца не изучен. Все пациенты в настоящем исследовании получали медикаментозную терапию, и мы с осторожностью обсуждаем возможные механизмы нарушений СИ. Возможно, что назначенная терапия не позволяла в достаточной степени контролировать ночное САД. Тем не менее, механизм нарушений СИ, вероятно гетерогенен и варьирует в зависимости от ФВ. У пациентов с СНсФВ его причинами могут быть

неконтролируемая АГ, ожирение и ночное апноэ [2, 47, 54]. Ранее сообщалось, что центральное ночное апноэ у пациентов с СН приводит к активации симпатической нервной системы, а применение CPAP-терапии улучшает контроль ночной гипертензии [173, 221]. К сожалению, в нашем исследовании не проводилось продолжительной пульсоксиметрии, и мы не знаем, какое число наших пациентов страдает ночным апноэ. Предполагается, что увеличение ЧСС во время сна отражает гиперактивацию симпатической нервной системы [64]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных отличий в ЧСС за 24 часа, в дневное или ночное время. При этом в ночной период не прослеживается даже тенденции к уменьшению ЧСС по сравнению с дневным периодом. Это ставит вопрос о качестве ночного сна и длительности периода сна/бодрствование и о монотонности ритма ЧСС и КД – в рамках вегетативной дисфункции (но все надо подкрепить ссылками).

У пациентов с СНФВ причиной повышения ночного АД по данным СМАД является внутрисосудистый застой. Происходит увеличение циркулирующего объема за счет смещения интерстициальной жидкости из мягких тканей в циркулирующий объем, что также увеличивает преднагрузку левого желудочка [21]. Кроме того, одновременное увеличение объема циркулирующей крови в ночное время и АД ухудшает функцию почек за счет повышения внутриклубочкового давления и гиперфльтрации [109]. Происходит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиливается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах, что ещё больше усиливает застой. Возникает замкнутый круг.

В 2020 году были опубликованы результаты исследования The Nuygia Chronotherapy Trial, в котором было показано, что прием антигипертензивных препаратов в вечерние часы снижает риск развития сердечно-сосудистых событий [92]. Однако, в 2022 году представлены результаты исследования TIME, в котором не было выявлено преимуществ назначения препаратов на ночь [138]. В эти исследования включали пациентов с АГ независимо от значения СИ. Схожих исследований среди пациентов с СН и АГ ранее не проводилось. И исходя из

результатов, полученных в нашем исследовании, мы можем предположить, что хронотерапия может быть эффективна именно у пациентов с неблагоприятным профилем СИ – у найт-пикеров. Данная гипотеза требует дальнейших исследований для её проверки. Также необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, почему частота нон-диппинга и найт-пикинга выше при СН, чем при АГ [65].

В нашем исследовании мы оценивали циркадные ритмы ЧСС у пациентов с СН в двух точках: во время госпитализации и через 6 месяцев после выписки на фоне достигнутой компенсации СН. Прогностически неблагоприятный СИ АД (нон-диппер + найтпикер) был выявлен с неожиданно высокой частотой – 95%, что существенно превышает данные аналогичных работ ($\approx 69\%$) [205]. Возможно, это было связано с выбранной группой исследования. В отличие от большинства исследований, включающих амбулаторных пациентов с компенсированной ХСН, в наше исследование включались пациенты с декомпенсацией. В условиях стационара вероятно влияние факторов, нарушающих нормальный циркадный ритм: внутривенная диуретическая терапия (частые ночные пробуждения), вынужденный ортостаз, в результате чего пациенты имеют повышенный симпатический тонус, поэтому мы провели повторно обследование этим же пациентам через 6 месяцев после госпитализации и отметили достоверное снижение частоты встречаемости нон-диппинга (нон-диппер + найтпикер), однако все равно его частота существенно выше (85%), чем в других исследованиях.

Ключевым наблюдением является низкая частота ночного урежения ЧСС как во время госпитализации, так и через 6 месяцев у пациентов вне зависимости от фенотипа СИ. Гипотеза подчеркивает, что недостаточное ночное урежение ЧСС и аномальные циркадные паттерны АД (нон-диппинг, найтпикинг) – это не изолированные феномены, а взаимосвязанные клинические проявления глубинного нарушения нейрогуморальной регуляции, лежащего в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Их совместное выявление дает более полную картину тяжести состояния и потенциальных рисков для пациента.

Вероятно, не только наличие декомпенсации и условия, связанные с ней, влияют на ночное АД, вероятно речь идет о более глубоких и длительных механизмах дерегуляции вегетативной нервной системы. Данная гипотеза согласуется с современными представлениями о тесной взаимосвязи вегетативной дисрегуляции НС недостаточного ночного урежения ЧСС и аномального СИ АД. Современные исследования убедительно демонстрируют, что недостаточное ночное урежение ЧСС и аномальный СИ (нон-диппер + найтпикер) являются тесно взаимосвязанными феноменами [51, 88, 170]. Эта связь обусловлена общей патофизиологической основой – дисрегуляцией вегетативной нервной системы (ВНС), характеризующейся снижением парасимпатической (вагусной) активности и относительным преобладанием симпатического тонуса в ночные часы [53]. Данное состояние вегетативного дисбаланса способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистого ремоделирования, включая ГЛЖ и диастолическую дисфункцию [45]. СМАД выступает ключевым методом для одновременной оценки как циркадного профиля АД, так и адекватности ночного снижения ЧСС, предоставляя интегрированную информацию о вегетативном статусе и сердечно-сосудистом риске [104].

Существуют разные типы вариабельности в основе которых лежат разные патофизиологические механизмы. Выделяют ультракороткосрочную или суточную вариабельность, оцениваемую по СМАД, внутрибольничную вариабельность ото дня ко дню, которая является разновидностью среднесрочной вариабельности от дня ко дню (но в условиях стационара на фоне подбора терапии), и межвизитную вариабельность (с различными интервалами). В нашем исследовании оценивались первые два типа вариабельности.

В целом значение разных типов вариабельности АД при СН изучено недостаточно: накоплены данные о риске неблагоприятных исходов на фоне изменений межвизитной вариабельности АД при СН с сохраненной [243, 256] и низкой ФВ [10, 157]. Сведения о роли вариабельности 24-ч АД ограничены и противоречивы [4, 28, 114], «внутрибольничная» вариабельность АД и ее значение для прогноза практически не изучены [200].

В нашем исследовании значения суточной вариабельности в стационаре не влияли на частоту смерти и повторных госпитализаций с СН в течение 30 мес. В то время как при повторном СМАД через 6 мес. на фоне стабилизации СН отмечено, что пациенты, достигающие комбинированную конечную точку, имеют более низкие значения вариабельности АД.

Первые работы, посвященные суточной вариабельности АД у пациентов с ХСН, выявили ее связь с тяжестью заболевания и прогнозом. Низкая вариабельность АД ассоциировалась с ухудшением функционального класса, повышением уровня NT-proBNP [180] и неблагоприятными исходами [72]. Было показано, что нарушение циркадного ритма АД и его сниженная вариабельность коррелируют с физической нагрузкой [184] и тяжелым течением ХСН [73].

Современные исследования подтверждают прогностическую роль вариабельности АД, однако результаты остаются неоднозначными. Например, в исследовании Berry et al. сниженная дневная вариабельность САД (<19 мм рт. ст.) ассоциировалась с риском сердечной смерти и трансплантации сердца. В работе Yu Sato et al. повышение вариабельности САД и/или ДАД увеличивало риск смерти или повторной госпитализации с СН [28, 201]. А по данным Yue Zhang более высокая краткосрочная вариабельность АД связана с уменьшением риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 1 года у пожилых пациентов с СНсФВ [257]. Работа Мареева В.Ю. выявила, что «монотонная гипотония» (гипотония + низкая вариабельность САД) ухудшает прогноз при СНсФВ, тогда как сохранная ночная вариабельность (>15%) снижала риск смерти на 76%. При этом многофакторный анализ показал, что ключевыми предикторами неблагоприятных исходов остаются тяжесть ХСН, низкая ФВ и отсутствие терапии иАПФ+БАБ [4].

Научное сообщество продолжает дискутировать относительно прогностической значимости различных форм вариабельности АД, включая суточную и междневную. Неоднозначность получаемых результатов в значительной степени объясняется различиями в патофизиологической основе этих индикаторов. Так, краткосрочные колебания, регистрируемые при СМАД,

преимущественно отражают нейрогуморальную активность и воздействие экзогенных факторов. В то же время среднесрочная вариабельность в большей степени ассоциирована с адаптационными перестройками организма и неоднородностью условий проведения замеров АД [2, 5]. Интеграция оценки вариабельности в клиническую практику требует не только унификации методов, но и проведения проспективных исследований для валидации её роли в стратификации риска и персонализации лечения [11].

В нашем исследовании проводилась оценка среднесрочной вариабельности АД за период госпитализации на фоне титрации доз препаратов. Сравнивались 2 метода измерения АД: рутинное измерение лечащим врачом в произвольное время в течение дня и измерение по строгому протоколу до приёма препаратов. Вариабельность стандартизированного САД и ДАД, рассчитанная как SD была достоверно выше, чем вариабельность рутинного САД и ДАД не зависимо от ФВЛЖ. Вариабельность САД ото дня ко дню в течение 7 дней $>11,3$ мм рт.ст. по данным стандартизированного измерения была ассоциирована с более частым достижением комбинированной конечной точки. Вариабельность АД по данным рутинного измерения за 7 дней не была связана с клиническими исходами.

Этот результат подчеркивает ограничения традиционных клинических измерений АД, на которые могут влиять многочисленные внешние факторы ("эффект белого халата", недостаточное время отдыха перед измерением, техника измерения, приём препаратов, и т.д.). В исследовании пациентов с острым ишемическим инсультом (2020) также было показано, что стандартизированные протоколы измерения АД повышают воспроизводимость и прогностическую ценность показателей вариабельности [251]. Среди пациентов с СН исследований, которые сравнивают прогностическую ценность вариабельности АД, оцененной по различным протоколам нет. Наши результаты подтверждают необходимость внедрения стандартизированных протоколов в клиническую практику для более точной стратификации риска у пациентов с СН.

Отсутствие значимых различий в вариабельности АД в зависимости от фенотипа СН согласуется с данными крупных исследований. Исследование CRIC

(2023), включившее пациентов с сочетанной патологией (СН и ХБП), также не выявило существенных различий в паттернах вариабельности АД между различными фенотипами сердечной недостаточности [253]. Это позволяет предположить, что вариабельность АД может быть универсальным маркером сердечно-сосудистого риска, независимо от конкретного фенотипа СН. Возможное объяснение заключается в том, что механизмы, лежащие в основе вариабельности АД (нейрогуморальная дисрегуляция, эндотелиальная дисфункция, жесткость артерий), в равной степени затрагивают различные фенотипы СН.

Исследования, оценивающие внутрибольничную вариабельность АД единичны. Kan Saito et al. установили, что более выраженная внутрибольничная вариабельность АД у пациентов со стабильной ИБС ассоциирована со снижением функции почек и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [200]. Masahiro Suzuki et al. показали, что более высокая внутрибольничная вариабельность САД была связана с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с заболеванием периферических артерий, проходящих эндоваскулярную терапию [224]. Наконец в единственной работе, включавшей пациентов, госпитализированных с ДХСН, было установлено, что повышенная вариабельность АД во время госпитализации независимо прогнозирует более высокую внутрибольничную и 30-дневную смертность [259].

В нашем исследовании обнаружено парадоксальное влияние сниженных показателей вариабельности АД по данным СМАД у пациентов с неблагоприятными исходами в стадии компенсации. Этот результат, хотя и кажется противоречивым на первый взгляд, находит объяснение в современных представлениях о патофизиологии вариабельности АД. Это объясняется различными механизмами краткосрочной и среднесрочной вариабельности. Краткосрочная вариабельность преимущественно отражает функцию вегетативной нервной системы, в то время как среднесрочная вариабельность больше зависит от внешних факторов, таких как приверженность лечению, колебания объема жидкости, прогрессирование основного заболевания [251]. При тяжелой СН наблюдается истощение вегетативной регуляции, что может проявляться

сниженной краткосрочной вариабельностью. Феномен "изношенного барорефлекса" У пациентов с прогрессирующей СН происходит декомпенсация барорефлекторных механизмов, что приводит к снижению вариабельности АД. Это согласуется с данными исследования, включившего 787 пациентов с хронической СН, где более тяжелая дисфункция ЛЖ ассоциировалась с измененными паттернами вариабельности АД [194].

Интенсивная нейрогуморальная блокада у пациентов с СН может приводить к искусственному снижению вариабельности АД. В исследовании CRIC (2023) также наблюдались нелинейные (J-образные) ассоциации между вариабельностью ДАД и исходами, где как очень высокая, так и очень низкая вариабельность ассоциировались с повышенным риском [253].

Отсутствие значимого влияния вариабельности САД по данным СМАД клинические исходы во время госпитализации требует особого обсуждения. Этот результат может отражать особенности вегетативной дисфункции при СН, когда циркадные ритмы АД существенно нарушаются. В крупном исследовании пациентов с СН и сниженной ФВ также не было выявлено значимой ассоциации между вариабельностью САД и исходами, в то время как среднесрочная вариабельность сохраняла прогностическую ценность [113]. Это подчеркивает, что различные типы вариабельности АД отражают разные патофизиологические процессы.

Ограничения исследования: относительно небольшой размер выборки и ограниченный период наблюдения (30 месяцев), отсутствие деления по этиологии СН (ишемическая vs. неишемическая).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, уровень САД ≥ 130 мм рт.ст. при поступлении наблюдался у 41%, САД < 90 мм рт.ст. — у 2,9%. САД ≤ 112 мм рт.ст. при поступлении является независимым предиктором смерти от всех причин в течение 30 месяцев при СНнФВ (ОР 2,87; $p=0,010$), САД > 138 мм рт.ст. — у пациентов с СНсФВ — (ОР 1,8; $p=0,016$).

2. Частота клинической гипотонии у пациентов с СНнФВ выше, чем при сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Неблагоприятные исходы определяются исходным САД ≤ 112 мм рт.ст., а не его динамикой. Более интенсивная терапия (балл GDMT > 4) ассоциирована с более благоприятным прогнозом, независимо от исходного САД..

3. Ортостатические реакции регистрируются у каждого третьего пациента с декомпенсацией СН, характеризуются сопоставимостью частоты ортостатической гипертонии (ОГр) и гипотонии (ОГ) при поступлении и выписке и преобладанием изменений диастолического АД. При поступлении ортостатическая гипотония чаще встречалась при САД ≥ 130 мм рт.ст., а при выписке частота ортостатической гипотонии не зависела от АД. Наличие ОГ при поступлении и при выписке на 1 и/или 3 минуте не оказывало достоверного влияния на частоту смерти от любой причины в течение 30 месяцев.

4. Результаты стандартизованного и рутинного измерения САД не согласуются между собой. Стандартизованная методика измерения АД достоверно чаще и с большей чувствительностью по сравнению с рутинным измерением позволяет выявить уровни САД ≥ 130 мм рт.ст. и ≤ 110 мм рт.ст. СМАД, в дополнение к стандартизованному измерению АД, позволяет дополнительно выявить АД ≤ 110 мм рт. ст. в 6,4% случаев и АД ≥ 130 мм рт. ст. — в 14,6%.

5. Вариабельность клинического АД при стандартизованном измерении значимо превышает, вариабельность при рутинном измерении. Внутрибольничная вариабельность выше 11,3 мм рт. ст. является предиктором неблагоприятных СС исходов в данной популяции.

6. Нарушения ночного профиля АД выявляются у 95% пациентов с декомпенсацией СН, из них наиболее прогностически неблагоприятным вариантом в отношении СС исходов является сочетание найт-пикинга с ночной АГ, встречающееся у 39,1% пациентов. Стабилизация состояния и терапии в течение 6 месяцев сопровождаются снижением частоты нарушений суточного индекса и ночной АГ и снижением вариабельности АД в течение суток. Более низкие значения вариабельности АД в течение суток через 6 мес ассоциированы с повышением риска неблагоприятных СС исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СНнФВ, госпитализированным с декомпенсацией сердечной недостаточности и САД ≤ 112 мм рт.ст., необходимо назначение терапии, эквивалентную значениям >4 баллов по шкале GDMT для снижения риска смерти от всех причин.

2. У пациентов с декомпенсацией СН принципиально важно проводить измерение клинического АД по правилам в соответствии с установленными рекомендациями стандартом, строго до приёма препаратов.

3. Пациентам с декомпенсацией СН целесообразно выполнять СМАД для выявления нарушений ночного профиля АД, как неблагоприятного прогностического фактора.

4. У пациентов с декомпенсацией СН целесообразно рассчитывать вариабельность стандартизированного клинического АД за время госпитализации для выделения группы пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов. Критерием повышенного риска является повышение вариабельности стандартизированного САД $>11,3$ мм рт.ст.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – антагонисты рецепторов неприлизина
- БАБ – бета адреноблокаторы
- БИВА – биоимпедансный векторный анализ
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- гСН – госпитализация по поводу СН
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДГЭ – догоспитальный этап
- ДИ – доверительный интервал
- ДМАД – домашнее монтирование артериального давления
- ДХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности
- ЕМИАС – Единая Медицинская Информационно-Аналитическая Система
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа
- ЛЖ – левый желудочек
- ОГ – ортостатическая гипотония
- Огр – ортостатическая гипертония
- ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия
- ОР – отношение рисков
- ПАД – пульсовое артериальное давление
- РКИ - рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СИ – суточный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН - сердечная недостаточность

СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СНунФВ - сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

СС – сердечно-сосудистый

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС - шкала оценки клинического статуса

ЭГ – эпизод гипотонии

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

GDMT - Guideline-Directed Medical Therapy (OMT)

NT-proBNP -концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

SD – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (11). – С. 4083. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. Болиева, Л.З. Синдром обструктивного апноэ сна и хроническая сердечная недостаточность. / Л. З. Болиева, Т. В. Адашева, А. Г. Малявин [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 1(53). – С. 35-43.
3. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – №29 (9). – С. 6117. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
4. Мареев В.Ю. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. / В.Ю. Мареев, Л.Г. Капанадзе, Г.И. Хеймец, Ю.В. Мареев // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 7. – С. 4–13.
5. Остроумова О.Д. Вариабельность систолического и диастолического артериального давления при артериальной гипертензии: клиническая значимость, возможные патогенетические механизмы / О.Д. Остроумова, Т.Ф. Гусева, Ю.Е. Абакумов, А.М. Батутина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №2. – С. 91–94.
6. Пырикова, Н. В. Оценка причин и факторов риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности / Н. В. Пырикова, И. В. Осипова, Я. А. Орлова, Н. А. Мозгунов // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 1(17). – С. 42-49.
7. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н.

Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3(37). – С. 112–115.

8. Серов В.А. Прогностическое значение выявления эпизодов артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью. / В.А. Серов, А.М. Шутов, Д.В. Серова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 8–12.

9. Серова, Д.В. Клиническое и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Д.В. Серова. – У., 2018. – 131 с.

10. Троицкая Е.А. Высокая межвизитная вариабельность артериального давления - возможный маркер тяжести сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с артериальной гипертонией. / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №3. – С. 74–74.

11. Троицкая Е.А. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления. / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 6–17.

12. Федорова, Д.Н. Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением. / Д.Н. Федорова, А.Е. Соловьева, М. Фудим, et al. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27(2S). – P. 5005.

13. Abdin, A. Associations between baseline heart rate and blood pressure and time to events in heart failure with reduced ejection fraction patients: Data from the QUALIFY international registry. / A. Abdin, S.D. Anker, M.R. Cowie, et al. // European journal of heart failure. – 2023. – №25(11). – P. 1985–1993.

14. Abelmann, W. H. Increased tolerance of orthostatic stress in patients with heart disease. / W. H. Abelmann, K. Fareeduddin // The American journal of cardiology. – 1969. – №23 (3). – P. 354–363.

15. Abraham, W. T. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in

Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). / W. T. Abraham, G. C. Fonarow, N. M. Albert, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №52 (5). – P. 347–356.

16. Alagiakrishnan, K. Orthostatic hypotension and incident heart failure in community-dwelling older adults. / K. Alagiakrishnan, K. Patel, R. V. Desai, et al. // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 2014. – №69 (2). – P. 223–230.

17. Ambrosy, A. P. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial / A.P. Ambrosy [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – №165 (2). – P. 216–225.

18. Anderson, T. S. Characteristics of Populations Excluded From Clinical Trials Supporting Intensive Blood Pressure Control Guidelines. / T. S. Anderson, M. C. Odden, J. Penko, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – №10 (7). – P. e019707. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019707>

19. Anker, S. D. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. / S. D. Anker, M. S. Usman, M. S. Anker, et al. // *European journal of heart failure*. – 2023. – №25 (7). – P. 936–955.

20. Arashi, H. Impact of visit-to-visit variability and systolic blood pressure control on subsequent outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease (from the HIJ-CREATE substudy). / H. Arashi, J. Ogawa, J. Yamaguchi, et al. // *The American journal of cardiology*. – 2015. – №116 (2). – P. 236–242.

21. Arévalo-Lorido, J. C. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure and serum sodium levels. / J. C. Arévalo-Lorido, J. Carretero-Gómez, L. Manzano Espinosa, et al. // *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. – 2017. – №36 (7-8). – P. 513–520.

22. Ather, S. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A complex relationship / S. Ather, W. Chan, A. Chillar, et al. // *American heart journal*. – 2011. – №161 (3). – P. 567–573.

23. Bangalore, S. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. / S. Bangalore, F. H. Messerli, C. C. Wun, et al. // *European heart journal*. – 2010. – №31 (23). – P. 2897–2908.

24. Barron, A. J. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. / A. J. Barron, N. Zaman, G. D. Cole, et al. // *International journal of cardiology*. – 2013. – №168 (4). – P. 3572–3579.

25. Barsheshet, A. Admission systolic blood pressure predicts mortality differently in elderly and young patients hospitalized with acute heart failure. / A. Barsheshet, S. Gottlieb, I. Goldenberg // *European journal of heart failure*. – 2010. – №12 (7). – P. 763–764.

26. Bavishi, A. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. / A. Bavishi, R. B. Patel // *Heart failure clinics*. – 2020. – №16 (4). – P. 441–456.

27. Beghini, A. 2024 update in heart failure. / A. Beghini, A. M. Sammartino, Z. Papp, et al. // *ESC heart failure*. – 2025. – №12 (1). – P. 8–42.

28. Berry, M. Prognostic value of systolic short-term blood pressure variability in systolic heart failure. / M. Berry, O. Lairez, J. Fourcade, et al. // *Clinical hypertension*. – 2016. – №22. – P. 16. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40885-016-0051-z>

29. Böhm, M. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. / M. Böhm, S.D. Anker, J. Butler, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – №78(13). – P. 1337–1348.

30. Böhm, M. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. / M. Böhm, R. Young, P. S. Jhund, et al. // *European heart journal*. – 2017. – №38 (15). – P. 1132–1143.

31. Bozkurt B. Response to Ryan and Parwani: heart failure patients with low blood pressure: how should we manage neurohormonal blocking drugs? / B. Bozkurt // *Circulation. Heart failure*. – 2012. – №5 (6). – P. 820–821.
32. Bozkurt, B. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. / B. Bozkurt, I. Agoston, A. A. Knowlton // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – №41 (2). – P. 211–214.
33. Bristow, M. R. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. / M. R. Bristow, E. M. Gilbert, W. T. Abraham, et al. // *Circulation*. – 1996. – №94 (11). – P. 2807–2816.
34. Burger, P.M. Personalized lifetime prediction of survival and treatment benefit in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The LIFE-HF model. / P.M. Burger, G. Savarese, J. Tromp, et al. // *European journal of heart failure*. – 2023. – №25(11). – P. 1962–1975.
35. Camafort, M. Hypertension, heart failure, and frailty in older people: A common but unclear situation. / M. Camafort, K. Kario // *Journal of clinical hypertension*. – 2020. – №22 (10). – P. 1763–1768.
36. Cautela, J. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. / J. Cautela, J. M. Tartiere, A. Cohen-Solal, et al. // *European journal of heart failure*. – 2020. – №22 (8). – P. 1357–1365.
37. Chen, X. Guideline-directed medical therapy in real-world heart failure patients with low blood pressure and renal dysfunction. / X. Chen, X. Cui, E. Thunström, et al. // *Clinical research in cardiology*. – 2021. – №110 (7). – P. 1051–1062.
38. Cheng, J. W. A review of heart failure management in the elderly population. / J. W. Cheng, M. Nayar // *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. – 2009. – №7 (5). – P. 233–249.
39. Chou, R. H. Association between orthostatic hypotension, mortality, and cardiovascular disease in Asians. / R. H. Chou, C. J. Liu, T. F. Chao, et al. // *International journal of cardiology*. – 2015. – №195. – P. 40–44.

40. Clement, D. L. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. / D. L. Clement, M. L. De Buyzere, D. A. De Bacquer, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2003. – №348 (24). – P. 2407–2415.

41. Cody, R. J. Mechanisms governing the postural response and baroreceptor abnormalities in chronic congestive heart failure: effects of acute and long-term converting-enzyme inhibition. / R. J. Cody, K. W. Franklin, J. Kluger, et al. // *Circulation*. – 1982. – №66 (1). – P. 135–142.

42. Cody, R. J. Postural hypotension during tilt with chronic captopril and diuretic therapy of severe congestive heart failure. / R. J. Cody, K. W. Franklin, J. H. Laragh // *American heart journal*. – 1982. – №103 (4 Pt 1). – P. 480–484.

43. Cohn J. N. Mechanisms of action and efficacy of nitrates in heart failure. / J. N. Cohn // *The American journal of cardiology*. – 1992. – №70 (8). – P. 88B–92B.

44. Cotter, G. Relationship between baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in acute heart failure patients treated with TRV027: an exploratory subgroup analysis of BLAST-AHF. / G. Cotter, B.A. Davison, J. Butler, et al. // *Clinical research in cardiology*. – 2018. – №107(2). – P. 170–181.

45. Cuspidi, C. Diastolic dysfunction, blood pressure and obesity: new insights from a general population. / C. Cuspidi, M. Tadic, G. Grassi // *Journal of hypertension*. – 2014. – №32(12). – P. 2359–2361.

46. de Juan Bagudá, J. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with stable heart failure. Prevalence and associated factors. / J. de Juan Bagudá, A. Rodríguez Chaverri, P. Caravaca Pérez, et al. // *Revista española de cardiología (English ed.)*. – 2023. – №76 (11). – P. 852–861.

47. de la Sierra, A. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? / A. de la Sierra, M. Gorostidi, J.R. Banegas, et al. // *American journal of hypertension*. – 2014. – №27(5). – P. 680–687.

48. Desai, A. S. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. / A. S. Desai, S. Solomon, B. Claggett, et al. // *Circulation. Heart*

failure. – 2016. – №9 (6). – P. e002735. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002735>

49. DeVore, A.D. Identifying patients at increased risk for poor outcomes from heart failure with reduced ejection fraction: the PROMPT-HF risk model. / A.D. DeVore, C.L. Hill, L.E. Thomas, et al. // ESC heart failure. – 2022. – №9(1). – P. 178–185.

50. Di Palo, K. E. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. / K. E. Di Palo, N. J. Barone // Cardiology clinics. – 2022. – №40 (2). – P. 237–244.

51. Eguchi, K. A novel and simple protocol for the validation of home blood pressure monitors in clinical practice. / K. Eguchi, S. Kuruvilla, J. Ishikawa, et al. // Blood pressure monitoring. – 2012. – №17(5). – P. 210–213.

52. Eichhorn, E. J. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. / E. J. Eichhorn, M. J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, et al. // The New England journal of medicine. – 2001. – №344 (22). – P. 1659–1667.

53. Fagard, R.H. Feasibility and affordability of cardiovascular disease prevention in sub-Saharan Africa. / R.H. Fagard // Journal of hypertension. – 2015. – №33(2). – P. 260–262.

54. Faulkner, J. L. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. / J. L. Faulkner // Clinical science. – 2021. – №135 (12). – P. 1523–1544.

55. Fedorowski, A. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. / A. Fedorowski, P. Burri, O. Melander // Journal of hypertension. – 2009. – №27 (5). – P. 976–982.

56. Fedorowski, A. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). / A. Fedorowski, L. Stavenow, B. Hedblad, et al. // European heart journal. – 2010. – №31 (1). – P. 85–91.

57. Fedorowski, A. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. / A. Fedorowski, G. Engström, B. Hedblad, et al. // American journal of hypertension. – 2010. – №23 (11). – P. 1209–1215.

58. Fedorowski, A. Orthostatic Hypotension: Management of a Complex, But Common, Medical Problem. / A. Fedorowski, F. Ricci, V. Hamrefors, et al. // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2022. – №15(3). – P. e010573.

59. Fedorowski, A. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. / A. Fedorowski, O. Melander // *Journal of internal medicine*. – 2013. – №273 (4). – P. 322–335.
60. Feldstein, C. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. / C. Feldstein, A. B. Weder // *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. – 2012. – №6 (1). – P. 27–39.
61. Felker, G. M. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. / G. M. Felker, R. L. Benza, A. B. Chandler, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – №41 (6). – P. 997–1003.
62. Fonarow, G.C. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. / G.C. Fonarow, K.F. Adams, W.T. Abraham, et al. // *JAMA*. – 2005. – №293(5). – P. 572–580.
63. Freeman, R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. / R. Freeman, W. Wieling, F. B. Axelrod, et al. // *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. – 2011. – №21 (2). – P. 69–72.
64. Fujii, T. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. / T. Fujii, T. Uzu, M. Nishimura, et al. // *American journal of kidney diseases*. – 1999. – №33(1). – P. 29–35.
65. Fujiwara, T. Prognostic Value of a Riser Pattern of Nighttime Blood Pressure in Very Elderly Adults of ≥ 80 Years: A General Practice-Based Prospective SEARCH Study. / T. Fujiwara, S. Hoshide, H. Kanegae, K. Kario // *American journal of hypertension*. – 2020. – №33(6). – P. 520–527.
66. Gallo, G. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. / G. Gallo, C. Savoia // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – №25 (12). – P. 6661.
67. Gallo, G. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. / G. Gallo, C. Savoia // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – №25 (12). – P. 6661. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijms25126661>

68. García Puig, J. ABPM in patients with heart failure: a long way to go. / J. García Puig, J.R. Banegas // *Revista española de cardiología*. – 2023. – №76(11). – P. 841–842.

69. Gheorghiade, M. Current Management and Future Directions for the Treatment of Patients Hospitalized for Heart Failure with Low Blood Pressure. / M. Gheorghiade, M. Vaduganathan, A. Ambrosy, et al. // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – №18. – P. 107–122.

70. Gheorghiade, M. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. / M. Gheorghiade, W. T. Abraham, N. M. Albert, et al. // *JAMA*. – 2006. – №296 (18). – P. 2217–2226.

71. Giaconi, S. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. / S. Giaconi, C. Levanti, E. Fommei, et al. // *American journal of hypertension*. – 1989. – №2 (4). – P. 259–261.

72. Gibelin, P. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value. / P. Gibelin, E. Spillner, S. Bonnan, et al. // *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. – 2003. – №96 (10). – P. 955–962.

73. Giles, T. D. Circadian variation in blood pressure and heart rate in nonhypertensive congestive heart failure. / T. D. Giles, L. Roffidal, A. Quiroz, et al. // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 1996. – №28 (6). – P. 733–740.

74. Girerd, N. Hypotension in heart failure is less harmful if associated with high or increasing doses of heart failure medication: Insights from the Swedish Heart Failure Registry. / N. Girerd, S. Coiro, L. Benson, et al. // *European journal of heart failure*. – 2024. – №26(2). – P. 359–369.

75. Glöckner, E. Lung Ultrasound Eight-Point Method in Diagnosing Acute Heart Failure in Emergency Patients with Acute Dyspnea: Diagnostic Accuracy and 72 h Monitoring. / E. Glöckner, F. Wening, M. Christ, et al. // *Medicina*. – 2020. – №56(8). – P. 379.

76. Gonzalez-Gonzalez, A. M. Acute heart failure: 24 hours blood pressure pattern correlates with left ventricular ejection fraction depression severity. / A. M. Gonzalez-Gonzalez, A. M. Garcia-Bellon, D. Gaitan-Roman, et al. // *European Heart Journal. Acute*

Cardiovascular Care. – 2021. – №10, Suppl 1. – P. zuab020.043. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab020.043>

77. Gorelik, O. First morning standing up may be risky in acutely ill older inpatients. / O. Gorelik, G. Fishlev, V. Litvinov, et al. // Blood pressure. – 2005. – №14 (3). – P. 139–143.

78. Gorelik, O. Heart failure and orthostatic hypotension. / O. Gorelik, L. Feldman, N. Cohen // Heart failure reviews. – 2016. – №21 (5). – P. 529–538.

79. Gorelik, O. Seated postural hypotension. / O. Gorelik, N. Cohen // Journal of the American Society of Hypertension : JASH. – 2015. – №9 (12). – P. 985–992.

80. Gorelik, O. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. / O. Gorelik, D. Almoznino-Sarafian, V. Litvinov, et al. // Gerontology. – 2009. – №55 (2). – P. 138–144.

81. Goyal, D. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review. / D. Goyal, R. J. Macfadyen, R. D. Watson, et al. // European journal of heart failure. – 2005. – №7 (2). – P. 149–156.

82. Gracia Gutiérrez, A. Clinical characteristics of heart failure patients with mid-range ejection fraction. / A. Gracia Gutiérrez, D. Grados Saso, E.I. Esteban Cabello, et al. // Acta cardiologica. – 2023. – №78(2). – P. 233–240.

83. Grand, J. Systolic Blood Pressure and Outcome in Patients Admitted With Acute Heart Failure: An Analysis of Individual Patient Data From 4 Randomized Clinical Trials. / J. Grand, K. Miger, A. Sajadieh, et al. // Journal of the American Heart Association. – 2021. – №10 (18). – P. e022288. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022288>

84. Granger, C. B. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. / C. B. Granger, J. J. McMurray, S. Yusuf, et al. // Lancet (London, England). – 2003. – №362 (9386). – P. 772–776.

85. Grassi, G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability / G. Grassi, G. Mancia // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2000. – №35, № 7, Suppl. 4. – P. 15–19.

86. Guyatt, G. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. / G. Guyatt, A. D. Oxman, E. A. Akl, et al. // *Journal of clinical epidemiology*. – 2011. – №64 (4). – P. 383–394.

87. Hamid, S. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. / S. Hamid, I. A. Rhaleb, K. M. Kassem, N. E. Rhaleb // *Pharmaceuticals*. – 2020. – №13 (11). – P. 347.

88. Hansen, T.W. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. / T.W. Hansen, L. Thijs, Y. Li, et al. // *Hypertension*. – 2010. – №55(4). – P. 1049–1057.

89. Heidenreich, P. A. 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. / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – №79 (17). – P. e263–e421. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>

90. Hermida, R. C. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level-the "normotensive non-dipper" paradox. / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón, et al. // *Chronobiology international*. – 2013. – №30 (1-2). – P. 87–98.

91. Hermida, R. C. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernández, et al. // *Chronobiology international*. – 2013. – №30 (1-2). – P. 68–86.

92. Hermida, R.C. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. / R.C. Hermida, J.J. Crespo, M. Domínguez-Sardiña, et al. // *European heart journal*. – 2020. – №41(48). – P. 4565–4576.

93. Heseltine, D. Loop diuretics cause less postural hypotension than thiazide diuretics in the frail elderly. / D. Heseltine, M. G. Bramble // *Current medical research and opinion*. – 1988. – №11 (4). – P. 232–235.

94. Hjalmarson, A. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg, et al. // JAMA. – 2000. – №283 (10). – P. 1295–1302.

95. Hsieh, Y. T. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5·5-year prospective analysis. / Y. T. Hsieh, S. T. Tu, T. J. Cho, et al. // European journal of clinical investigation. – 2012. – №42 (3). – P. 245–253.

96. Huang, G. Nocturnal hypertension and riser pattern are associated with heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / G. Huang, X. H. Liu, Y. Zhang, et al. // Journal of geriatric cardiology : JGC. – 2023. – №20 (6). – P. 448–458.

97. Huang, X. Systolic Blood Pressure and 1-Year Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure. / X. Huang, J. Liu, L. Zhang, et al. // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – №9. – P. 877293. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877293>

98. Huang, X. Systolic blood pressure at admission and long-term clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure. / X. Huang, J. Liu, S. Hu, et al. // ESC heart failure. – 2021. – №8 (5). – P. 4007–4017.

99. Hullin, R. Advantage of uptitration of foundational heart failure drugs in heart failure with reduced ejection fraction and low blood pressure. / R. Hullin // European journal of heart failure. – 2024. – №26 (2). – P. 370–372.

100. Ingelsson, E. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. / E. Ingelsson, K. Björklund-Bodegård, L. Lind, et al. // JAMA. – 2006. – №295 (24). – P. 2859–2866.

101. Ishihara, S. Incidence and Clinical Significance of 30-Day and 90-Day Rehospitalization for Heart Failure Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure in Japan - From the NARA-HF Study. / S. Ishihara, R. Kawakami, M. Nogi, et al.

// Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. – 2020. – №84 (2). – P. 194–202.

102. Jackson, A. M. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. / A. M. Jackson, P. S. Jhund, I. S. Anand, et al. // European heart journal. – 2021. – №42 (36). – P. 3741–3752.

103. Janssen, E. M. Analysis of Patient Preferences in Lung Cancer - Estimating Acceptable Tradeoffs Between Treatment Benefit and Side Effects. / E. M. Janssen, S. M. Dy, A. S. Meara, et al. // Patient preference and adherence. – 2020. – №14. – P. 927–937.

104. Jensen, M.T. Resting heart rate and relation to disease and longevity: past, present and future. / M.T. Jensen // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2019. – №79(1-2). – P. 108–116.

105. Jones, C. D. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. / C. D. Jones, L. Loehr, N. Franceschini, et al. // Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). – 2012. – №59 (5). – P. 913–918.

106. Jordan, J. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. / J. Jordan, F. Ricci, F. Hoffmann, et al. // Hypertension. – 2020. – №75(5). – P. 1151–1158.

107. K, K. Is ambulatory blood pressure measurement a new indicator for survival among advanced heart failure cases. / K. K, R. Bagarrhatta, M. Rathore, et al. // Indian heart journal. – 2018. – №70 Suppl 1. – P. S73–S78.

108. Kario, K. Nocturnal Hypertension and Heart Failure: Mechanisms, Evidence, and New Treatments. / K. Kario, B. Williams // Hypertension. – 2021. – №78 (3). – P. 564–577.

109. Kario, K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. / K. Kario // Hypertension. – 2018. – №71(6). – P. 997–1009.

110. Kim, H. J. Effect of low blood pressure on prognosis of acute heart failure. / H. J. Kim, S. H. Jo // Scientific reports. – 2024. – №14 (1). – P. 15605.

111. King, K. C. Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema. [Электронный ресурс] / К. С. King, S. Goldstein // StatPearls. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
112. Kitai, T. Impact of early treatment with intravenous vasodilators and blood pressure reduction in acute heart failure. / T. Kitai, W.H.W. Tang, A. Xanthopoulos, et al. // Open heart. – 2018. – №5(2). – P. e000845.
113. Kobalava, Zh. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. / Zh. Kobalava, Yu. Kotovskaya, E. Troitskaya, et al. // Annals of Clinical Cardiology. – 2020. – №2(2). – P. 80–85.
114. Komori, T. Differential Effect of the Morning Blood Pressure Surge on Prognoses Between Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fractions. / T. Komori, S. Hoshide, K. Kario // Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. – 2021. – №85 (9). – P. 1535–1542.
115. Komori, T. Nocturnal pulse pressure was associated with adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction of clinical scenario 1. / T. Komori, S. Hoshide, T. Saito, et al. // Journal of Hypertension. – 2018. – №36. – P. e147. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000548595.42163.ae>
116. Komori, T. Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. / T. Komori, K. Eguchi, T. Saito, et al. // Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. – 2017. – №81 (2). – P. 220–226.
117. Konstam, M. A. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. / M. A. Konstam, J. D. Neaton, K. Dickstein, et al. // Lancet (London, England). – 2009. – №374 (9704). – P. 1840–1848.
118. Kubo, S. H. Circulatory autoregulation in chronic congestive heart failure: responses to head-up tilt in 41 patients. / S. H. Kubo, R. J. Cody // The American journal of cardiology. – 1983. – №52 (5). – P. 512–518.

119. Lathers, C. M. Orthostatic hypotension in patients, bed rest subjects, and astronauts. / C. M. Lathers, J. B. Charles // *Journal of clinical pharmacology*. – 1994. – №34 (5). – P. 403–417.
120. Lazaridis, A. A. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Resistant Hypertension: Still a Matter of our Resistance? / A. A. Lazaridis, P. A. Sarafidis, L. M. Ruilope // *Current hypertension reports*. – 2015. – №17 (10). – P. 78. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0590-9>
121. Lee, C. J. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. / C. J. Lee, S. Park // *Heart failure clinics*. – 2021. – №17 (3). – P. 337–343.
122. Lee, H. Y. 2018 Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part II-diagnosis and treatment of hypertension. / H. Y. Lee, J. Shin, G. H. Kim, et al. // *Clinical hypertension*. – 2019. – №25. – P. 20. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0124-x>
123. Lee, S. E. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. / S. E. Lee, H. Y. Lee, H. J. Cho, et al. // *JACC. Heart failure*. – 2017. – №5 (11). – P. 810–819.
124. Lee, T. T. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. / T. T. Lee, J. Chen, D. J. Cohen, et al. // *American heart journal*. – 2006. – №151 (1). – P. 76–83.
125. Levy, D. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. / D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2002. – №347 (18). – P. 1397–1402.
126. Levy, D. The progression from hypertension to congestive heart failure. / D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan, et al. // *JAMA*. – 1996. – №275 (20). – P. 1557–1562.
127. Levy, W.C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker, et al. // *Circulation*. – 2006. – №113(11). – P. 1424–1433.
128. Lewington, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective

studies. / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, et al. // *Lancet* (London, England). – 2002. – №360 (9349). – P. 1903–1913.

129. Li, J. Impact of guideline-directed medical therapy on systolic blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with heart failure and low blood pressure: A systematic review and meta-analysis. / J. Li, Y. Chen, Y. Wang, et al. // *European journal of heart failure*. – 2024. – №26 (6). – P. 1435–1442.

130. Li, J. New insights and advances of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure. [Электронный ресурс] / J. Li, L. Zhou, H. Gong // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – №9. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.903902>

131. Li, S. Prognostic Significance of Low Systolic Blood Pressure at Discharge in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. / S. Li, X. Li // *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*. – 2017. – №24 (4). – P. 405–412.

132. Liang, B. Bioimpedance Vector Analysis for Heart Failure: Should We Put It on the Agenda? / B. Liang, K. Liu, J.Y. Bai, N. Gu // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – №8. – P. 744243.

133. Lip, G. Y. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. / G. Y. Lip, F. Skjøth, K. Overvad, et al. // *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. – 2015. – №104 (12). – P. 1088–1096.

134. Lip, S. Diastolic Blood Pressure J-Curve Phenomenon in a Tertiary-Care Hypertension Clinic. / S. Lip, L. E. Tan, P. Jeemon, et al. // *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979). – 2019. – №74 (4). – P. 767–775.

135. Lipsitz L. A. Orthostatic hypotension in the elderly. / L. A. Lipsitz // *The New England journal of medicine*. – 1989. – №321 (14). – P. 952–957.

136. Low, P.A. Prevalence of orthostatic hypotension. / P.A. Low // *Clinical autonomic research*. – 2008. – №18(Suppl 1). – P. 8–13.

137. Lund, L. H. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular comorbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. / L. H. Lund,

E. Donal, E. Oger, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014. – №16 (9). – P. 992–1001.

138. Mackenzie, I.S. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. / I.S. Mackenzie, A. Rogers, N.R. Poulter, et al. // *Lancet*. – 2022. – №400(10361). – P. 1417–1425.

139. Mallion, J. M. Study of nycthemeral variations in blood pressure in patients with heart failure. / J. M. Mallion, Y. Neuder, O. Ormezzano, et al. // *Blood pressure monitoring*. – 2008. – №13 (3). – P. 163–165.

140. Mancia, G. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. / G. Mancia, A. Zanchetti, E. Agabiti-Rosei, et al. // *Circulation*. – 1997. – №95 (6). – P. 1464–1470.

141. Manolis, A. Torasemide in Hypertension and Heart Failure: Re-inventing Loop Diuretic Therapy?. / A. Manolis, M. Kallistratos, M. Doumas // *Current pharmaceutical design*. – 2021. – №27 (23). – P. 2714–2721.

142. Martinez, F. A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. / F. A. Martinez, M. Serenelli, J. C. Nicolau, et al. // *Circulation*. – 2020. – №141 (2). – P. 100–111.

143. Martín-Pérez, M. Development of hypotension in patients newly diagnosed with heart failure in UK general practice: retrospective cohort and nested case-control analyses. / M. Martín-Pérez, A. Michel, M. Ma, et al. // *BMJ open*. – 2019. – №9 (7). – P. e028750. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028750>

144. Masaki, K. H. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. / K. H. Masaki, I. J. Schatz, C. M. Burchfiel, et al. // *Circulation*. – 1998. – №98 (21). – P. 2290–2295.

145. Massie, B. Postural hypotension and tachycardia during hydralazine-isosorbide dinitrate therapy for chronic heart failure. / B. Massie, B. Kramer, F. Haugom // *Circulation*. – 1981. – №63 (3). – P. 658–664.

146. Matsukawa, R. A scoring evaluation for the practical introduction of guideline-directed medical therapy in heart failure patients. / R. Matsukawa, A. Okahara, M. Tokutome, et al. // *ESC heart failure*. – 2023. – №10(6). – P. 3352–3363.
147. McDonagh, T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *European journal of heart failure*. – 2022. – №24 (1). – P. 4–131.
148. McEvoy, J. W. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. / J. W. McEvoy, C. P. McCarthy, R. M. Bruno, et al. // *European heart journal*. – 2024. – №45 (38). – P. 3912–4018.
149. McGann P. E. Comorbidity in heart failure in the elderly. / P. E. McGann // *Clinics in geriatric medicine*. – 2000. – №16 (3). – P. 631–648.
150. McMurray, J. J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2014. – №371 (11). – P. 993–1004.
151. McMurray, J. J. V. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. / J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2019. – №381 (21). – P. 1995–2008.
152. Mebazaa, A. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. / A. Mebazaa, B. Davison, O. Chioncel, et al. // *Lancet (London, England)*. – 2022. – №400 (10367). – P. 1938–1952.
153. Mehagnoul-Schipper, D. J. Effects of furosemide versus captopril on postprandial and orthostatic blood pressure and on cerebral oxygenation in patients > or = 70 years of age with heart failure. / D. J. Mehagnoul-Schipper, W. N. Colier, W. H. Hoefnagels, et al. // *The American journal of cardiology*. – 2002. – №90 (6). – P. 596–600.

154. Mehlum, M. H. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. / M. H. Mehlum, K. Liestøl, S. E. Kjeldsen, et al. // *European heart journal*. – 2018. – №39 (24). – P. 2243–2251.
155. Messerli, F. H. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. / F. H. Messerli, S. F. Rimoldi, S. Bangalore // *JACC. Heart failure*. – 2017. – №5 (8). – P. 543–551.
156. Mo, R. Sex-related prognostic value of systolic blood pressure on admission in critically ill patients with acute decompensated heart failure. / R. Mo, Y. M. Yang, L. T. Yu, et al. // *Heart and vessels*. – 2022. – №37 (12). – P. 2039–2048.
157. Monzo, L. Clinical and Humoral Determinants of Congestion in Heart Failure: Potential Role of Adiponectin. / L. Monzo, M. Kotrc, J. Benes, et al. // *Kidney & blood pressure research*. – 2019. – №44(5). – P. 1271–1284.
158. Moroni, C. Blood pressure circadian rhythm and variability in subjects with severe heart failure. / C. Moroni, L. De Biase, G. Pannarale, et al. // *Blood pressure*. – 1998. – №7 (5-6). – P. 282–285.
159. Muntner, P. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. / P. Muntner, J. Whittle, A. I. Lynch, et al. // *Annals of internal medicine*. – 2015. – №163 (5). – P. 329–338.
160. Musella, F. Patient profiles in heart failure with reduced ejection fraction: Prevalence, characteristics, treatments and outcomes in a real-world heart failure population. / F. Musella, G.M.C. Rosano, C. Hage, et al. // *European journal of heart failure*. – 2023. – №25(8). – P. 1246–1253.
161. Nieminen, M. S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. / M. S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein, et al. // *European heart journal*. – 2006. – №27 (22). – P. 2725–2736.
162. Nishihara, Y. Left ventricular reverse remodeling following initiation of sacubitril/valsartan for heart failure with reduced ejection fraction and low blood

pressure. / Y. Nishihara, M. Nishimori, T. Sawa, et al. // Heart and vessels. – 2024. – №39 (2). – P. 95–104.

163. Núñez, J. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure. / J. Núñez, E. Núñez, G. C. Fonarow, et al. // European journal of heart failure. – 2010. – №12 (1). – P. 38–44.

164. Nuyujukian, D. S. Blood Pressure Variability and Risk of Heart Failure in ACCORD and the VADT. / D. S. Nuyujukian, J. Koska, G. Bahn, et al. // Diabetes care. – 2020. – №43 (7). – P. 1471–1478.

165. O'Brien, E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou, et al. // Journal of hypertension. – 2013. – №31(9). – P. 1731–1768.

166. Oh, G. C. Blood pressure and heart failure. / G. C. Oh, H. J. Cho // Clinical hypertension. – 2020. – №26. – P. 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0132-x>

167. Olesen, T. B. Impact of age on the association between 24-h ambulatory blood pressure measurements and target organ damage. / T. B. Olesen, M. Pareek, J. V. Stidsen, et al. // Journal of hypertension. – 2018. – №36 (9). – P. 1895–1901.

168. Packer, M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. / M. Packer, A.J. Coats, M.B. Fowler, et al. // The New England journal of medicine. – 2001. – №344(22). – P. 1651–1658.

169. Packer, M. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. / M. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn, et al. // The New England journal of medicine. – 1996. – №334 (21). – P. 1349–1355.

170. Palatini, P. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. / P. Palatini, E.A. Rosei, E. Casiglia, et al. // Journal of hypertension. – 2016. – №34(5). – P. 813–821.

171. Parati, G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. / G. Parati, J. E. Ochoa, C. Lombardi, et al. // *Current hypertension reports*. – 2015. – №17 (4). – P. 537. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0537-1>
172. Patel, H. C. Heart failure with preserved ejection fraction: the impact of stricter definitions. / H. C. Patel, C. Hayward, C. di Mario, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014. – №16 (7). – P. 767–771.
173. Pietrock, C. Sleep-disordered breathing in heart failure: facts and numbers. / C. Pietrock, S. von Haehling // *ESC heart failure*. – 2017. – №4(3). – P. 198–202.
174. Pitt, B. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2003. – №348 (14). – P. 1309–1321.
175. Pitt, B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme, et al. // *The New England journal of medicine*. – 1999. – №341 (10). – P. 709–717.
176. Pocock, S. J. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. / S. J. Pocock, V. McCormack, F. Gueyffier, et al. // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2001. – №323 (7304). – P. 75–81.
177. Pocock, S. J. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. / S. J. Pocock, C. A. Ariti, J. J. McMurray, et al. // *European heart journal*. – 2013. – №34 (19). – P. 1404–1413.
178. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al. // *European heart journal*. – 2016. – №37 (27). – P. 2129–2200.

179. Poon, I. O. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. / I. O. Poon, U. Braun // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2005. – №30 (2). – P. 173–178.
180. Portaluppi, F. Differences in blood pressure regulation of congestive heart failure, before and after treatment, correlate with changes in the circulating pattern of atrial natriuretic peptide. / F. Portaluppi, L. Montanari, M. Ferlini, et al. // *European heart journal*. – 1992. – №13 (7). – P. 990–996.
181. Potocka-Plazak, K. Orthostatic hypotension in elderly women with congestive heart failure. / K. Potocka-Plazak, W. Plazak // *Aging (Milan, Italy)*. – 2001. – №13 (5). – P. 378–384.
182. Putot, S. Level of Medical Intervention in Geriatric Settings: Decision Factors and Correlation With Mortality. / S. Putot, P. Jouanny, J. Barben, et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2021. – №22 (12). – P. 2587–2592.
183. Raber, I. Orthostatic Hypotension in Hypertensive Adults: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2021. / I. Raber, M.J. Belanger, R. Farahmand, et al. // *Hypertension*. – 2022. – №79(11). – P. 2388–2396.
184. Radaelli, A. Altered blood pressure variability in patients with congestive heart failure. / A. Radaelli, S. Perlangeli, M. C. Cerutti, et al. // *Journal of hypertension*. – 1999. – №17 (12 Pt 2). – P. 1905–1910.
185. Rähkä, I. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. / I. Rähkä, S. Luutonen, J. Piha, et al. // *Archives of internal medicine*. – 1995. – №155 (9). – P. 930–935.
186. Raphael, C. E. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. / C. E. Raphael, Z. I. Whinnett, J. E. Davies, et al. // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2009. – №95 (1). – P. 56–62.
187. Reddy, Y. N. V. Hypertension and heart failure: insights from exercise stress testing. / Y. N. V. Reddy, B. A. Borlaug // *European journal of heart failure*. – 2020. – №22 (3). – P. 469–471.
188. Regnault, V. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from

an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. / V. Regnault, J. Lagrange, A. Pizard, et al. // *Hypertension*. – 2014. – №63(1). – P. 105–111.

189. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors / G. Güder [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2009. – №2 (6). – P. 563–571.

190. Ricci, F. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. / F. Ricci, A. Fedorowski, F. Radico, et al. // *European heart journal*. – 2015. – №36 (25). – P. 1609–1617.

191. Ricci, F. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. / F. Ricci, R. De Caterina, A. Fedorowski // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – №66 (7). – P. 848–860.

192. Ringer, M. Orthostatic Hypotension. [Электронный ресурс] / M. Ringer, M.F. Hashmi, S.L. Lappin // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448192/>

193. Robertson, D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. / D. Robertson // *Clinical autonomic research*. – 2008. – №18(Suppl 1). – P. 2–7.

194. Rocha, H. Systolic blood pressure increase in chronic heart failure associates with survival advantage. / H. Rocha, R. Gouveia, C. Elias, et al. // *Porto biomedical journal*. – 2025. – №10(2). – P. e284.

195. Rose, K. M. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. / K. M. Rose, M. Eigenbrodt, R. L. Biga, et al. // *Circulation*. – 2006. – №114 (7). – P. 630–636.

196. Rosei, E. A. How important is blood pressure variability? / E. A. Rosei, G. Chiarini, D. Rizzoni // *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*. – 2020. – №22 Suppl E. – P. E1–E6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa061>

197. Rosman, Y. The association between admission systolic blood pressure of heart failure patients with preserved systolic function and mortality outcomes. / Y. Rosman, E. Kopel, G. Shlomai, et al. // *European journal of internal medicine*. – 2015. – №26 (10). – P. 807–812.
198. Rossignol, P. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. / P. Rossignol, N. Girerd, D. Gregory, et al. // *International journal of cardiology*. – 2015. – №187. – P. 183–189.
199. Rouleau, J. L. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. / J. L. Rouleau, E. B. Roecker, M. Tendera, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – №43 (8). – P. 1423–1429.
200. Saito, K. In-Hospital Blood Pressure Variability: A Novel Prognostic Marker of Renal Function Decline and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. / K. Saito, Y. Saito, H. Kitahara, et al. // *Kidney & blood pressure research*. – 2020. – №45 (5). – P. 748–757.
201. Sato, Y. Association of nighttime very short-term blood pressure variability determined by pulse transit time with adverse prognosis in patients with heart failure. / Y. Sato, A. Yoshihisa, N. Ohashi, et al. // *Hypertension research*. – 2025. – №48(4). – P. 1305–1314.
202. Savarese, G. Physician perceptions, attitudes, and strategies towards implementing guideline-directed medical therapy in heart failure with reduced ejection fraction. A survey of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice. / G. Savarese, F. Lindberg, R.M. Christodorescu, et al. // *European journal of heart failure*. – 2024. – №26(6). – P. 1408–1418.
203. Schutte, A. E. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. / A. E. Schutte, A. Kollias, G. S. Stergiou // *Nature reviews. Cardiology*. – 2022. – №19 (10). – P. 643–654.

204. Sclater, A. Orthostatic hypotension. A primary care primer for assessment and treatment. / A. Sclater, K. Alagiakrishnan // *Geriatrics*. – 2004. – №59 (8). – P. 22–27.
205. Segal, R. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. / R. Segal, R. Facchetti, M. Bombelli, et al. // *Circulation*. – 2005. – №111(14). – P. 1777–1783.
206. Segal, O. Elevation in systolic blood pressure during heart failure hospitalization is associated with increased short and long-term mortality. / O. Segal, G. Segal, A. Leibowitz, et al. // *Medicine*. – 2017. – №96 (5). – P. e5890. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005890>
207. Seidu, S. Blood pressure levels and adverse cardiovascular outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. / S. Seidu, C. A. Lawson, S. K. Kunutsor, et al. // *European journal of heart failure*. – 2024. – №26 (5). – P. 1111–1124.
208. Senni, M. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. / M. Senni, J. J. V. McMurray, R. Wachter, et al. // *European journal of heart failure*. – 2018. – №20 (3). – P. 491–500.
209. Senni, M. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. / M. Senni, J. J. McMurray, R. Wachter, et al. // *European journal of heart failure*. – 2016. – №18 (9). – P. 1193–1202.
210. Serenelli, M. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. / M. Serenelli, A. Jackson, P. Dewan, et al. // *JACC. Heart failure*. – 2020. – №8 (3). – P. 188–198.
211. Shams, P. Heart Failure (Congestive Heart Failure). [Электронный ресурс] / P. Shams, A. Malik, L. Chhabra // *StatPearls*. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>

212. Shen, L. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. / L. Shen, S.L. Kristensen, O. Bengtsson, et al. // *JACC. Heart failure*. – 2021. – №9(4). – P. 254–264.
213. Shibao, C. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. / C. Shibao, L. A. Lipsitz, I. Biaggioni // *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. – 2013. – №7 (4). – P. 317–324.
214. Shiga, T. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. / T. Shiga, A. Suzuki, S. Haruta, et al. // *ESC heart failure*. – 2019. – №6(3). – P. 475–486.
215. Shimada, K. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. / K. Shimada, A. Kawamoto, K. Matsubayashi, et al. // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 1990. – №16 (6). – P. 692–699.
216. Shin, J. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure. / J. Shin, S. Kline, M. Moore, et al. // *Journal of cardiac failure*. – 2007. – №13 (8). – P. 656–662.
217. Shrout, T.A. Association of orthostatic blood pressure response with incident heart failure: The Framingham Heart Study. / T.A. Shrout, S. Pan, G.F. Mitchell, et al. // *PloS one*. – 2022. – №17(4). – P. e0267057.
218. Siddiqi, T. J. Diuretic Potentiation Strategies in Acute Heart Failure. / T. J. Siddiqi, M. Packer, J. A. Ezekowitz, et al. // *JACC. Heart failure*. – 2025. – №13 (1). – P. 14–27.
219. Skouri, H. Clinical management and therapeutic optimization of patients with heart failure with reduced ejection fraction and low blood pressure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / H. Skouri, N. Girerd, L. Monzo, et al. // *European journal of heart failure*. – 2025. – №27 (4). – P. 707–722.
220. Soloveva, A. Profiling hypotension in heart failure based on office, orthostatic and ambulatory blood pressure measurements. / A. Soloveva, D. Fedorova, S. Kuchinskaia, et al. // *European journal of heart failure*. – 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ejhf.3715>

221. Stewart Coats, A.J. The Management of Co-Morbidities in Patients with Heart Failure -- Central Sleep Apnoea. [Электронный ресурс] / A.J. Stewart Coats, L.G. Shewan, W.T. Abraham // International Cardiovascular Forum Journal. – 2015. – №2. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.17987/icfj.v10i0.456>
222. Suchy-Dicey, A. M. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. / A. M. Suchy-Dicey, E. R. Wallace, S. V. Mitchell, et al. // American journal of hypertension. – 2013. – №26 (10). – P. 1210–1217.
223. Sunayama, T. Prognostic value of postural hypotension in hospitalized patients with heart failure. / T. Sunayama, D. Maeda, Y. Matsue, et al. // Scientific reports. – 2022. – №12(1). – P. 2802.
224. Suzuki, M. Impact of in-hospital blood pressure variability on clinical outcomes in patients with symptomatic peripheral arterial disease. / M. Suzuki, Y. Saito, H. Kitahara, et al. // Hypertension research. – 2021. – №44(8). – P. 1002–1008.
225. Svensson, P. Change in blood pressure during hospitalisation for acute heart failure predicts mortality. / P. Svensson, H. Sundberg, L. H. Lund, et al. // Scandinavian cardiovascular journal : SCJ. – 2010. – №44 (6). – P. 325–330.
226. Sweitzer, N. K. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. / N. K. Sweitzer, M. Lopatin, C. W. Yancy, et al. // The American journal of cardiology. – 2008. – №101 (8). – P. 1151–1156.
227. Trahair, L.G. Postprandial hypotension: a systematic review. / L.G. Trahair, M. Horowitz, K.L. Jones // Journal of the American Medical Directors Association. – 2014. – №15(6). – P. 394–409.
228. Tsika, E. P. The J-curve in arterial hypertension: fact or fallacy? / E. P. Tsika, L. E. Poulimenos, K. D. Boudoulas, et al. // Cardiology. – 2014. – №129 (2). – P. 126–135.

229. Tsimploulis, A. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. / A. Tsimploulis, P. H. Lam, C. Arundel, et al. // *JAMA cardiology*. – 2018. – №3 (4). – P. 288–297.
230. Ueda, T. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. / T. Ueda, R. Kawakami, Y. Nakada, et al. // *ESC heart failure*. – 2019. – №6 (5). – P. 1057–1067.
231. Van den Eynde, J. Water and electrolyte homeostasis during decongestion in heart failure. [Электронный ресурс] / J. Van den Eynde, F. H. Verbrugge // *European journal of heart failure*. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ejhf.3727>
232. van Riet, E. E. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. / E. E. van Riet, A. W. Hoes, A. Limburg, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014. – №16 (7). – P. 772–777.
233. Vardeny, O. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). / O. Vardeny, B. Claggett, J. Kachadourian, et al. // *Circulation. Heart failure*. – 2018. – №11 (4). – P. e004745. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745>
234. Vasan, R. S. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. / R. S. Vasan, D. Levy // *Archives of internal medicine*. – 1996. – №156 (16). – P. 1789–1796.
235. Velazquez, E. J. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. / E. J. Velazquez, D. A. Morrow, A. D. DeVore, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2019. – №380 (6). – P. 539–548.
236. Verbrugge, F. H. Loop diuretic down-titration in stable chronic heart failure is often achievable, especially when urinary chloride concentration is low. / F. H. Verbrugge, P. Martens, L. Boonen, et al. // *Acta cardiologica*. – 2018. – №73 (4). – P. 335–341.

237. Verheyden, B. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. / B. Verheyden, J. Gisolf, F. Beckers, et al. // *Clinical science*. – 2007. – №113(7). – P. 329–337.
238. Veronese, N. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. / N. Veronese, M. De Rui, F. Bolzetta, et al. // *American journal of hypertension*. – 2015. – №28 (10). – P. 1248–1256.
239. Verwoert, G. C. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. / G. C. Verwoert, F. U. Mattace-Raso, A. Hofman, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – №56 (10). – P. 1816–1820.
240. Vidan, M. T. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure. / M. T. Vidan, H. Bueno, Y. Wang, et al. // *European journal of heart failure*. – 2010. – №12. – P. 148–155.
241. Wachter, R. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. / R. Wachter, M. Senni, J. Belohlavek, et al. // *European journal of heart failure*. – 2019. – №21 (8). – P. 998–1007.
242. Wang, Q. Liver stiffness for predicting adverse cardiac events in chinese patients with heart failure: a two-year prospective study. / Q. Wang, Y. Song, Q. Wu, et al. // *BMC cardiovascular disorders*. – 2022. – №22(1). – P. 51.
243. Wei, F. F. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. / F. F. Wei, Y. Zhou, L. Thijs, et al. // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 2021. – №77 (5). – P. 1549–1558.
244. Weiss, A. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. / A. Weiss, Y. Beloosesky, R. Kornowski, et al. // *Journal of general internal medicine*. – 2006. – №21 (6). – P. 602–606.
245. Whelton, P. K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow,

et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – №71 (19). – P. e127–e248. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>

246. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, et al. // *European heart journal*. – 2018. – №39 (33). – P. 3021–3104.

247. Wong, M. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. / M. Wong, L. Staszewsky, R. Latini, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – №40 (5). – P. 970–975.

248. Xin, W. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. / W. Xin, Z. Lin, X. Li // *PloS one*. – 2013. – №8 (5). – P. e63169. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063169>

249. Yancy, C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – №62 (16). – P. e147–e239. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>

250. Yancy, C. W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №70 (6). – P. 776–803.

251. Yang, C. Day-by-Day Blood Pressure Variability Is Associated With Neurological Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke. / C. Yang, K. Liu, Y. Song, et al. // *Frontiers in neurology*. – 2020. – №11. – P. 566825.

252. Yarosh, V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients. / V. Yarosh, O. Yepanchinceva, V. Babenko, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2022. – №40. – P. e88. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836072.17827.00>

253. Yuan, Y. Effect of blood pressure index on clinical outcomes in patients with heart failure and chronic kidney disease. / Y. Yuan, M. Liu, S. Zhang, et al. // *ESC Heart Failure*. – 2023. – №10. – P. 3330–3339.
254. Zanchetti, A. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. / A. Zanchetti, M. G. Bond, M. Hennig, et al. // *Circulation*. – 2002. – №106 (19). – P. 2422–2427.
255. Zannad, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. / F. Zannad, J. J. McMurray, H. Krum, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2011. – №364 (1). – P. 11–21.
256. Zhang, Q. Blood pressure visit-to-visit variability and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / Q. Zhang, B. Zhou, Y. Ma, et al. // *ESC heart failure*. – 2021. – №8 (5). – P. 3984–3996.
257. Zhang, Y. Impact of short-term blood pressure variability on hospital readmission in heart failure with preserved ejection fraction. [Электронный ресурс] / Y. Zhang, T. Wang, C. Fang, et al. // *Heart & lung*. – 2025. – №74. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2025.06.011>
258. Zhang, Y. Low systolic blood pressure for predicting all-cause mortality in patients hospitalised with heart failure: a systematic review and meta-analysis. / Y. Zhang, C. Wang, J. Zhang, et al. // *European journal of preventive cardiology*. – 2019. – №26 (4). – P. 439–443.
259. Zhang, Z. Blood pressure variability associated with in-hospital and 30-day mortality in heart failure patients: a multicenter cohort study. / Z. Zhang, S. Tang, L. Chen, et al. // *Scientific reports*. – 2025. – №15(1). – P. 9911.