

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Зенкина Анна Николаевна

**Характеристика и клинические ассоциации центрального АД и
артериальной ригидности у пациентов с разными фенотипами ХСН**

3.1.18 Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН
Жанна Давидовна Кобалава

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Введение.....	13
1.2 Центральное артериальное давление, феномен амплификации и методы оценки артериальной ригидности.....	14
1.3 Влияние повышенной артериальной жёсткости на центральное и периферическое звено гемодинамики и органы-мишени.....	15
1.4 Различия пульсатильной гемодинамики при СНнФВ и СНсФВ и в зависимости от этиологии СН	19
1.5 Прогностическое значение клинического периферического и центрального артериального давления при сердечной недостаточности	22
1.6 Прогностическое значение параметров артериальной ригидности при разовом измерении.....	26
1.7 Суточный профиль периферического и центрального артериального давления при сердечной недостаточности	31
1.8 Суточный профиль параметров артериальной ригидности	35
1.9 Медикаментозная терапия сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса и её влияние на артериальную ригидность.....	38
1.10 Когнитивная функция при сердечной недостаточности и её связь с центральным давлением и артериальной ригидностью	41
1.11 Заключение.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Характеристика пациентов, включенных в диссертационную работу	47
2.2. Методы обследования пациентов	49
2.2.1. Рутинное обследование	49
2.2.2. Клиническое измерение периферического и центрального АД.....	51
2.2.3. Суточное мониторирование периферического и центрального АД	51
2.2.4. Характеристика параметров артериальной ригидности разово и в течение суток.....	53
2.2.5. Оценка когнитивной функции	55
2.3. Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
3.1. Общая характеристика группы наблюдения.....	57
3.2. Изучение клинического периферического и центрального АД и их влияния на прогноз через 12 месяцев	61
3.2.1. Изменения клинического периферического и центрального АД.....	61
3.2.2. Динамика АД через 6 месяцев	67

3.2.3. Значение клинического периферического и центрального АД для прогноза.....	67
3.3. Изучение параметров артериальной ригидности и их влияния на прогноз	69
3.3.1. Характеристика параметров артериальной ригидности при разовом измерении	69
3.3.2. Характеристика параметров артериальной ригидности через 6 месяцев	73
3.4. Изменения суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности	75
3.4.1 Характеристика суточного профиля периферического и центрального АД.....	75
3.4.2 Динамика параметров суточного профиля периферического и центрального АД через 6 месяцев	82
3.4.3 Характеристика суточных параметров артериальной ригидности	84
3.4.4 Характеристика суточных параметров артериальной ригидности через 6 месяцев	90
3.5. Характеристика когнитивной функции и ее ассоциации с центральным АД и параметрами артериальной ригидности	92
3.5.1 Общая характеристика когнитивной функции.....	92
3.5.2. Изучение изменений когнитивной функции в зависимости от клинического периферического и центрального АД	94
3.5.3. Изучение когнитивной функции в зависимости от изменений суточного профиля АД	95
3.5.4. Анализ когнитивной функции в зависимости от изменений параметров артериальной ригидности	100
3.5.5. Анализ когнитивной функции в зависимости от принимаемых препаратов	105
3.5.6. Анализ динамики когнитивной функции через 6 месяцев.....	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Сердечная недостаточность (СН) – синдром, по-прежнему ассоциированный с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [Herbert A, 2014, Ponikowski P, 2018, Park J, 2020, Шляхто Е.В., 2025]. АГ – один из ведущих факторов развития СН во всех диапазонах фракции выброса (ФВ) [Шляхто Е.В., 2025]. Изменения центрального АД и артериальной ригидности – значимые предикторы неблагоприятных исходов в разных когортах пациентов с АГ [Vlachopoulos C, 2010, McEniery SM, 2014, Cheng YB, 2022], но их роль в развитии и прогрессировании СН и их значение для прогноза до конца не определены [Weber, T. 2018, Weber, T. 2020, Feola, M. 2021]. Изучение глубинных механизмов нарушений гемодинамики при разных фенотипах СН может способствовать дальнейшей оптимизации ведения этих пациентов, что определяет актуальность работы.

Повышение систолического АД (САД) в аорте – независимый предиктор неблагоприятных исходов в разных когортах [Herbert A, 2014, McEniery SM, 2014, Cheng YB, 2022]. Его изменения при разных вариантах СН изучены недостаточно. Суточное мониторирование плечевого АД при СН предоставляет информацию о фенотипах АД и суточного индекса, вариабельности АД и наличии артериальной гипотонии и позволяет оптимизировать тактику ведения таких пациентов [Goyal D 2005, Mallion JM 2008, Yang WY 2019, Мареев В.Ю.,2021]. Исследования суточного профиля центрального АД при СН единичны [Torouchian J, 2019, Samafort-Babkowski M, 2021, Weber T 2022, Сафроненко В.А. 2025], данные по его влиянию на прогноз отсутствуют.

Повышенная артериальная ригидность – один из факторов развития диастолической дисфункции и прогрессирования СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) [Reddy YNV, 2017, Tokitsu T, 2016, Chow B, 2015, Lüers C, 2017, Weber T, 2020, Feola M, 2023, Kim HL, 2024], хотя недавние исследования не подтвердили прямую связь между значениями каротидно-фemorальной (кф)СРПВ и риском развития разных вариантов СН [Pandey A, 2017]. Результаты исследований по изменению параметров ригидности при разных вариантах СН неодинаковы [Huang WM, 2019,

Parragh S, 2015, Tartière JM, 2006, Alabed S, 2022]. Прогностическое значение разных маркеров артериальной ригидности при разных вариантах СН изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. Исследования роли периферического пульсового давления (ПД) демонстрируют как обратную, так и прямую или J-образную связь с исходами у пациентов с разными фенотипами и разным течением СН [Jackson CE, 2015, Weber T, 2018, Wei FF, 2022, Qiu W, 2022]. Некоторые исследования демонстрируют прямую связь между повышением кфСРПВ и риском неблагоприятных исходов при СНнФВ [Regnault V, 2014] и при СНсФВ [Meguro T, 2009]; другие не показали значимости данного параметра для прогноза [Dohaei A 2017]. Данные в отношении других маркеров ригидности ограничены [Anastasio F, 2022]. Изменения параметров артериальной ригидности в течение суток при СН ранее не изучались.

Нарушение когнитивной функции (КФ) при СН широко распространено [Zuccalà G, 2021, Lan H, 2018, Lovell J, 2019, Testai FD, 2024]. Связь КФ с артериальной ригидностью и параметрами центрального и периферического АД активно обсуждается [Pase MP, 2013, Nilsson ED, 2016, Li X, 2024], однако данные среди пациентов с СН остаются недостаточно изученными [Suleman R, 2017, Шишкова В.Н., 2021, Изюмов А.Д., 2024, Кобалава Ж.Д., 2025]. Сопровождаясь нарушением приверженности к лечению, повышая риск неблагоприятных исходов при СН, когнитивная дисфункция вносит существенный вклад в ухудшение прогноза [Lovell J, 2019, Zuccalà G, 2003, Lan H, 2018].

Степень разработанности темы. Изменения центрального АД и артериальной ригидности при СН изучались в различных исследованиях [Pietschner R 2023, Feola M, 2019, Parragh S, 2015], в том числе проводилось сопоставление параметров ригидности для трех фенотипов СН, выделенных в зависимости от ФВ [Huang WM, 2019], изучались изменения ригидности у пациентов с острой декомпенсацией СН и на фоне последующей стабилизации состояния [El Fol, 2022], а также на фоне назначения вазоактивной терапии [Wohlfahrt P, 2017]. Данные о влиянии центрального АД и ригидности на прогноз противоречивы: имеются работы, демонстрирующие неблагоприятное влияние низкого ПД на исходы [Voors A,

2005, Jackson C, 2015], высокого ПД на исходы [Wei FF, 2022], а также J-образную зависимость между ПД и исходами [Qiu W, 2022]; в некоторых исследованиях показано неблагоприятное прогностическое значение повышения кфСРПВ [Regnault V, 2014, Demir S, 2013, Fantin F, 2022, Anastasio F, 2022], в других подобных ассоциаций не наблюдалось [Dohaеi A, 2017].

Некоторые работы демонстрируют связь индекса прироста (ИП) с прогнозом при СН [Anastasio F, 2022], в других работах самостоятельной прогностической значимости ИП выявить не удалось [Tartière J, 2006, Steinberg RS, 2023]. В отношении градиента жёсткости получены данные о его независимом неблагоприятном прогностическом значении [Fortier C, 2015], его независимость от уровня АД остаётся предметом дискуссии [Niiranen T, 2017]. Изменения градиента жесткости при СН ранее не изучались.

Данные об изменениях суточного профиля центрального АД и артериальной ригидности при СН крайне ограничены, изучались только в небольших исследованиях, включавших пациентов с сочетанием СН и ХОБЛ [Бородкин А.В., 2015], с СН и синдромом старческой астении [Сафроненко В.А., 2022, 2025]. Прогностическое значение изменений 24-ч центрального АД и нарушений его суточного профиля при СН не изучалось. Неблагоприятное значение повышения артериальной ригидности и центрального АД для изменений когнитивной функции изучено в разных группах (общая популяция, АГ, СД и др.) [Pase MP, 2012, Pase MP, 2013, Nilsson ED, 2016, Suleman R, 2017, Li X, 2024], при СН данные ограничены [Lan H, 2018, Lovell J, 2019, Кобалава Ж.Д., 2025].

Цель исследования:

Охарактеризовать изменения центрального АД и артериальной ригидности при разовом измерении и суточном мониторинге у пациентов с СН и определить их прогностическое значение и влияние на когнитивную функцию.

Задачи исследования:

У пациентов с ХСН в зависимости от значений ФВ и генеза СН:

1. Изучить изменения клинического периферического и центрального АД и установить их ассоциации и влияние на прогноз через 12 мес

2. Изучить изменения параметров артериальной ригидности при разовом измерении и определить ее клинические ассоциации и влияние на прогноз через 12 мес
3. Охарактеризовать изменения суточного профиля периферического и центрального АД.
4. Проанализировать суточный профиль параметров артериальной ригидности.
5. Охарактеризовать когнитивную функцию и изучить ее ассоциации с центральным АД и параметрами артериальной ригидности.

Научная новизна диссертационного исследования

При анализе клинического периферического и центрального АД у пациентов с СН установлено, что независимо от величины ФВ и генеза СН, АГ в анамнезе имеется у большинства (>80%), а повышение клинического периферического САД ≥ 140 мм рт.ст. выявлено у 54% пациентов с сохраненной ФВ и у каждого третьего пациента с ФВ <50%. Показано, что дискордантность изменений периферического и центрального САД наблюдается у каждого пятого пациента, а высокая частота повышения центрального САД не зависит от ФВ, контроля АД в плечевой артерии и наличия ИБС в анамнезе. Продемонстрировано прогностическое значение высокого центрального САД в отношении риска развития комбинированной конечной точки через 12 мес.

Установлено, что у большинства пациентов, независимо от величины ФВ и наличия ИБС в анамнезе, имеется повышение хотя бы одного маркера артериальной ригидности, наиболее часто – кфСРПВ. Продемонстрирована высокая частота утраты градиента жесткости, в том числе у половины пациентов с нормальной кфСРПВ. В группе пациентов с ФВ $\geq 50\%$ значения градиента жесткости и частота его утраты были достоверно выше.

При анализе суточного профиля центрального АД продемонстрировано, что у пациентов с ФВ <50% значения центрального среднего суточного и дневного САД были достоверно ниже, чем при сохраненной ФВ. Установлено, что центральная скрытая АГ выявляется достоверно реже периферической. Сочетание нон-

диппинга и повышения ночного САД встречалось у каждого второго пациента для периферического АД и у 43,5% для центрального. У пациентов с ФВ $\geq 50\%$ показатели дневной и ночной вариабельности периферического и центрального АД были достоверно выше.

Впервые проанализирована динамика параметров артериальной ригидности в течение суток, а также степень ее ночного снижения (СНС). Продемонстрировано достоверное изменение индекса прироста от дня к ночи у всех пациентов, кфСРПВ – у пациентов с СНсФВ. Впервые выявлено, что у пациентов с ФВ $< 50\%$ вариабельность циркадного ритма кфСРПВ выше, чем у пациентов с ФВ $\geq 50\%$. Показана несогласованность значений кфСРПВ при разовом и суточном измерении для любой ФВ. Выявлено недостаточное ночное снижение кфСРПВ у большинства пациентов. Установлено неблагоприятное значение ночной кфСРПВ > 10 м/с и ИП $\geq 25\%$ в отношении риска неблагоприятных исходов.

Показано, что нарушения КФ отмечаются у большинства пациентов с СН, независимо от величины ФВ и анамнеза ИБС, а тяжелые нарушения выявляются у каждого третьего пациента. Выявлены ассоциации снижения КФ с повышением центрального САД и кфСРПВ. Установлено, что величина кфСРПВ $\geq 8,1$ м/с является независимым маркером снижения балла по шкале MoCa < 26 .

Теоретическая и практическая значимость

Установлено отсутствие достоверных различий между пациентами с сохраненной и низкой ФВ по анамнезу АГ и частоте повышения клинического АД, что подтверждает текущие тренды в понимании патогенеза и популяционных особенностей развития СН. Продемонстрирована относительно высокая частота повышения центрального САД и установлено неблагоприятное прогностическое значение сочетания цСАД ≥ 115 мм рт.ст. и клинического АД < 130 мм рт.ст. через 12 мес наблюдения.

Продемонстрирована высокая частота изменений маркеров артериальной ригидности. Установлено, что утрата градиента жесткости встречается в большом проценте случаев, в том числе у лиц с нормальной кфСРПВ, что, вероятно, свидетельствует о его потенциальном значении как более раннего маркера

изменений сосудистой стенки.

Впервые в данной когорте проведен параллельный анализ изменений суточного профиля центрального АД и артериальной ригидности. Установлено отсутствие снижения кфСРПВ в ночное время и показана прогностическая значимость повышения параметров артериальной ригидности в ночное время в отношении риска смерти от всех причин и повторных госпитализаций с СН, что подтверждает их важную роль в характеристике глубинных изменений СС системы при СН.

Продемонстрирована высокая частота когнитивной дисфункции, не зависящая от возраста, коморбидности, величины ФВ и других параметров, характеризующих течение СН. Установлены ассоциации снижения балла по шкале MoCa с повышением центрального САД и кфСРПВ, что подтверждает важность оценки данных параметров при СН.

Методология и методы исследования

Исследование выполнялось в «Центре сердечной недостаточности» кафедры Внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева на базе Университетского клинического центра им. В.В. Виноградова (филиал) РУДН в период с 2022 по 2025 г.г. в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Университетской клиники РУДН. В одномоментное поперечное исследование с проспективным наблюдением включено 115 пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью, подписавших форму добровольного ИС на участие в исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с СН повышение центрального САД выше индивидуальных нормативов отмечено в 39,8% случаев, в том числе при периферическом САД <140 мм рт.ст. – в 10,4% случаев. Дискордантность изменений периферического и центрального САД наблюдалась в 23,5% случаев. При сопоставимом САД в плечевой артерии независимо от ФВ и анамнеза ИБС, у пациентов с низкой ФВ и

ишемическим генезом СН центральное клиническое САД было достоверно ниже. Повышение хотя бы одного маркера артериальной ригидности имелось у 80% пациентов с СН. Наиболее частыми маркерами были повышение кфСРПВ >10 м/с (у 56% пациентов с ФВ $\geq 50\%$ и у 44,6% с ФВ $<50\%$) и утрата градиента жесткости на каротидно-феморальном сегменте. Для пациентов с сохраненной ФВ по сравнению с ФВ $<50\%$ характерны более высокие значения градиента жесткости и частота его утраты, в том числе при нормальной кфСРПВ. Показатели артериальной ригидности при разовом измерении не влияли на риск развития комбинированной конечной точки через 12 мес.

2. У пациентов с ФВ $<50\%$ по сравнению с пациентами с ФВ $\geq 50\%$ выявлены более низкие значения центрального дневного и суточного АД. Скрытая АГ по периферическому АД среди пациентов с ФВ $<50\%$ выявляется у 18,5%, по центральному – у 4,7%. Сочетание центральной ночной АГ и нон-диппинга обнаружено у 43,5% пациентов.

3. У пациентов с СН значения кфСРПВ при разовом измерении и за 24 часа не согласуются между собой. Недостаточное снижение кфСРПВ в ночное время наблюдается у 88,8%. Вариабельность значений кфСРПВ в течение суток у пациентов с ФВ $<50\%$ была достоверно выше. Ночное повышение кфСРПВ >10 м/с и ИП $\geq 25\%$ ассоциировано с повышением риска неблагоприятных исходов через 12 мес.

4. Снижение КФ наблюдается у 88,3% пациентов с СН (у 90,7% с ФВ $\geq 50\%$ и у 86,3% с ФВ $<50\%$), в том числе тяжелое снижение – у 39,4%. У пациентов со снижением КФ по сравнению с нормой достоверно выше значения центрального САД, кфСРПВ и градиента жесткости. Значения кфСРПВ $\geq 8,1$ м/с независимо ассоциированы с высоким риском развития когнитивной дисфункции. С увеличением кфСРПВ на каждый 1 м/с риск когнитивных нарушений увеличивается в 1,6 раза.

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 им. Патриса Лумумбы», а также в практическую работу «Центра сердечной недостаточности», кардиологического, терапевтического отделений и отделения интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда на базе Университетского клинического центра им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Степень достоверности и апробация результатов работы

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

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 Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» и сотрудников Университетского клинического центра им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН. Материалы диссертации доложены на 18 Национальном конгрессе терапевтов, 19 Национальном конгрессе терапевтов, Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2023», Российском национальном конгрессе кардиологов 2025, Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Лиссабон, 2024), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Берлин 2024), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Милан 2025).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 16 работ, из них SCOPUS-1, WoS-5, RSCI-1, ВАК-7.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно спланировала дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провела сбор клинического материала, производила все инструментальные обследования, создала базу данных, осуществила анализ полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 166 литературный источник, в том числе 25 отечественных и 141 иностранных авторов. Работа содержит 34 таблицы и 24 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Сердечная недостаточность (СН) - глобальная проблема современного здравоохранения, характеризующаяся высокой частотой госпитализаций и смертности. Значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в плечевой артерии начиная уже с уровней 115 и 75 мм рт. ст. соответственно, ассоциированы с повышенным риском развития СН во всех возрастных группах взрослого населения [7, 109].

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как один из ключевых предикторов развития СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ): анамнез АГ имеется у 75% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН [26, 128]. С физиологической точки зрения вследствие пульсирующего характера сердечной деятельности АД представляет собой не совокупность крайних значений САД и ДАД, а непрерывную кривую, в рамках которой пульсовое давление (ПД) колеблется вокруг среднего артериального давления (АД_{ср}) [147]. По мере распространения пульсовой волны от восходящей аорты к периферии наблюдается увеличение систолического и пульсового давления, этот феномен называется амплификацией. В связи с этим показатели АД на плече не всегда адекватно отражают гемодинамическую нагрузку, воспринимаемую сердцем [153]. Важно отметить, что величина АД формируется в результате сложного взаимодействия сердечной функции и состояния артериальной системы и определяется как объёмом кровотока, генерируемого сердцем, так и величиной постнагрузки, создаваемой сосудистым руслом. Следовательно, у пациентов с сопоставимыми значениями АД могут существенно различаться характеристики постнагрузки вследствие вариабельности сердечного выброса. Это подчёркивает, что адекватная оценка постнагрузки левого желудочка невозможна без одновременного учёта давления и кровотока [153].

В обобщённом виде артериальная нагрузка включает два основных компонента:

постоянный и пульсирующий. Постоянная составляющая, представленная общим периферическим сопротивлением (ОПСС), преимущественно определяется сопротивлением микрососудистого русла и в сочетании с сердечным выбросом (СВ) формирует уровень среднего артериального давления ($АД_{ср} = СВ \times ОПСС$). Пульсирующий компонент постнагрузки обусловлен совокупностью механических свойств артериальной системы, включая геометрию и жёсткость аорты, а также временные и амплитудные характеристики отражённых пульсовых волн [153].

Старение сосудистой стенки крупных артерий – значимый фактор, вносящий вклад в формирование сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности. Основными процессами, отражающими старение артерий, являются атеросклероз, субклиническим маркером которого является показатель толщины комплекса интима–медиа [118], и артериолосклероз, выражающийся в повышении жесткости крупных артерий [21, 22]. Золотым стандартом неинвазивной оценки артериальной ригидности является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-феморальном (кф) сегменте, являющаяся сильным независимым предиктором СС осложнений [72, 80]. Она играет ключевую роль в возраст-ассоциированном повышении САД и ПД - показателей, тесно коррелирующих с СС риском у пациентов среднего и пожилого возраста. В консенсусе по вентрикуло-артериальному сопряжению при ССЗ подчёркивается клиническая значимость изменений артериальной жёсткости при СН с низкой и с сохраненной фракцией выброса (ФВ), а также высокая информативность анализа вентрикуло-артериального взаимодействия для оптимизации терапевтической тактики [71].

1.2 Центральное артериальное давление, феномен амплификации и методы оценки артериальной ригидности

Высокая медико-социальная значимость проблемы определяется не только распространённостью сердечной недостаточности, но и тем, что многие из ведущих к ней факторов риска являются не модифицируемыми. Обзоры отмечают рост бремени СН на фоне увеличения возраста населения и распространённости АГ,

ИБС, СД и ожирения [109]. При этом значительная часть факторов риска формируется задолго до клинической манифестации заболевания, нередко уже в молодом возрасте, что подтверждается данными о распространённости и недостаточной осведомлённости о сердечно-сосудистых факторах риска среди молодёжи [16]. Это смещает акцент в сторону ранней диагностики субклинического поражения сосудистого русла, оценки артериальной жёсткости и центрального давления, изменения которых предшествуют развитию манифестной сердечной недостаточности и поражению органов-мишеней. Раннее выявление повышенной жёсткости позволяет своевременно начать профилактические мероприятия.

Центральное артериальное давление - это давление в восходящем отделе аорты, то есть непосредственно та нагрузка, которая действует на левый желудочек и магистральные артерии, кровоснабжающие головной мозг, почки и само сердце. В отличие от периферического давления, оно в меньшей степени подвержено влиянию амплификации и потому точнее характеризует гемодинамические условия работы сердца [91]. Феномен амплификации пульсового давления заключается в закономерном нарастании систолического и пульсового давления от центра к периферии и определяется отражением пульсовых волн, сужением просвета и увеличением жёсткости артерий по мере удаления от аорты. Величина амплификации индивидуальна, зависит от возраста, частоты сердечных сокращений, роста и состояния сосудистой стенки, в связи с чем у разных пациентов одинаковому плечевому давлению могут соответствовать существенно различающиеся значения центрального [108]. Для неинвазивной оценки центрального давления и характеристик отражённых волн применяется анализ пульсовой волны, оцениваемый методами аппланационной тонометрии или осциллометрии.

1.3 Влияние повышенной артериальной жёсткости на центральное и периферическое звено гемодинамики и органы-мишени

Физиологическая роль крупных эластических артерий, прежде всего аорты,

заключается в демпфировании пульсовых колебаний давления, возникающих вследствие прерывистого, толчкообразного характера работы желудочков. Эта буферная функция обеспечивается эластическими свойствами сосудистой стенки: в систолу часть кинетической энергии выброса преобразуется в потенциальную энергию растяжения аорты, а в диастолу запасённая энергия поддерживает кровотоки и перфузионное давление. При снижении эластичности и нарастании жёсткости стенки эта способность утрачивается, что запускает каскад неблагоприятных гемодинамических последствий [19]. Прежде всего, повышается САД: поскольку кинетическая энергия выброса не переходит в энергию растяжения ригидной стенки, систолический подъём давления оказывается избыточным, тогда как диастолическое давление остаётся неизменным или снижается на поздних стадиях. Изолированное повышение САД при стабильном или сниженном ДАД закономерно увеличивает ПД. На этом механизме, в частности, основаны методы косвенной оценки жёсткости по величине ПД. Одновременно из-за ускоренного распространения пульсовой волны по жёсткой аорте отражённая волна возвращается к корню аорты не в диастолу, как в норме, а в позднюю систолу, создавая дополнительную нагрузку на миокард именно в фазу изгнания и снижая диастолическое давление в аорте [19].

Эти изменения формируют порочный круг поражения миокарда. Возросшая постнагрузка на левый желудочек ведёт к его гипертрофии и увеличению потребности миокарда в кислороде. В гипертрофированном миокарде ангиогенез не успевает за приростом мышечной массы, развивается относительная коронарная недостаточность, локальный миокардиальный лактоацидоз и диастолическая дисфункция. Снижение диастолического давления в аорте ухудшает коронарную перфузию, которая осуществляется преимущественно в диастолу, усугубляя субэндокардиальную ишемию. В итоге снижается сердечный выброс и прогрессирует сердечная недостаточность [55].

Повышение ПД, передающееся в микроциркуляторное русло органов с высоким кровотоком и низким сопротивлением, приводит к их повреждению. Помимо гипертрофии миокарда, страдают головной мозг, почки, сетчатка, периферические

артерии и поджелудочная железа. Избыточная пульсатильность рассматривается как один из ведущих механизмов поражения мелких сосудов головного мозга и связанных с ним когнитивных нарушений [166]. Многочисленные исследования подтвердили, что повышенное ПД является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 127].

Самостоятельное клиническое значение имеет величина амплификации ПД - соотношение периферического и центрального ПД. Низкая амплификация, отражающая их сближение, рассматривается как неблагоприятный признак, сопряжённый с повышенной жёсткостью и ранним возвратом отражённой волны [108]. Амплификация снижается с возрастом и при сердечно-сосудистых заболеваниях, а её динамика в течение суток также представляет интерес: например, показано, что у пациентов с обструктивным апноэ сна центральное давление и амплификация ПД претерпевают характерные суточные изменения, что подчёркивает значимость учёта не только усреднённых, но и динамических характеристик центральной гемодинамики [130].

Для корректной стратификации риска необходимы доступные неинвазивные методы оценки гемодинамики. В рутинной практике чаще всего используется расчёт пульсового давления как разности систолического и диастолического (САД-ДАД) - благодаря простоте и удовлетворительной прогностической ценности; однако этот показатель не всегда информативен, в частности при ещё сохранной эластичности сосудов у лиц с факторами риска, когда повышение жёсткости опережает изменения пульсового давления. Наиболее обоснованным с физиологической точки зрения и воспроизводимым показателем региональной жёсткости аорты служит каротидно-феморальная СРПВ, отражающая скорость, с которой пульсовая волна проходит расстояние между сонной и бедренной артериями: чем выше жёсткость, тем быстрее распространяется волна [80]. Помимо каротидно-феморальной СРПВ, в клинической практике используются плечелодыжечная СРПВ, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) (независимый от уровня давления в момент измерения и потому удобный для динамического наблюдения [95]), индекс жёсткости и расчётная СРПВ,

рассчитываемая по возрасту и среднему давлению [75, 95].

Важной концепцией последних лет стала оценка не абсолютной жёсткости отдельных сегментов, а градиента жёсткости между аортой и периферическими мышечными артериями. В физиологических условиях периферические артерии жёстче аорты, что создаёт импедансный барьер, частично отражающий пульсовую энергию обратно к сердцу и защищающий микроциркуляторное русло органов от избыточной пульсации. По мере старения и при патологических состояниях аорта догоняет и превосходит по жёсткости периферические сосуды, градиент уплощается или инвертируется, и пульсовая энергия беспрепятственно проникает в микроциркуляцию органов-мишеней [60]. Утрата физиологического градиента жёсткости ассоциирована с увеличением смертности у пациентов на диализе [35], является независимым маркером сердечно-сосудистого риска в общей популяции по данным Фрамингемского исследования [98] и рассматривается как ранний признак поражения сосудистого русла при сахарном диабете 2 типа и ревматоидном артрите [18, 40]. Вместе с тем показано, что градиент жёсткости не вполне независим от уровня артериального давления, что необходимо учитывать при интерпретации [34].

Прогрессирование жёсткости предшествует клинической манифестации сердечной недостаточности. Показано, что увеличение аортальной жёсткости предшествует развитию СНсФВ у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией [77], а в популяционных исследованиях параметры жёсткости ассоциированы с риском развития сердечной недостаточности в целом и обоих её фенотипов в отдельности [106]. Вместе с тем вопрос о том, является ли ремоделирование сосудистого русла при уже сформировавшейся ХСН чрезмерным по сравнению с возрастной нормой, остаётся предметом дискуссии: в части работ выраженность сосудистого ремоделирования у больных ХСН оказалась сопоставимой с ожидаемой для соответствующего возраста и факторов риска [116].

Особый интерес представляет динамика центральной жёсткости при изменении волемического статуса. В парном сравнительном когортном исследовании A. El Fol и соавт. показано, что показатели центральной артериальной жёсткости в

состоянии декомпенсации сердечной недостаточности отличаются от таковых после достижения компенсации, что указывает на функциональный, отчасти обратимый компонент жёсткости, зависящий от объёмной перегрузки и нейрогуморальной активации [54]. Это имеет практическое значение: измерение параметров жёсткости целесообразно выполнять в стабильном состоянии, а их динамика на фоне терапии может служить дополнительным маркером эффективности лечения.

Таким образом, утрата эластических свойств аорты нарушает её демпфирующую функцию, что ведёт к изолированному повышению систолического и пульсового давления, раннему возврату отражённой волны в позднюю систолу, росту постнагрузки и потребности миокарда в кислороде, ухудшению коронарной перфузии в диастолу и формированию порочного круга прогрессирования сердечной недостаточности. Избыточная пульсатильность повреждает органы-мишени с богатой микроциркуляцией - миокард, головной мозг, почки, сетчатку. Повышение артериальной жёсткости предшествует клинической манифестации СН и служит ранним маркером сосудистого поражения, что обосновывает её неинвазивную оценку для стратификации риска. Современный арсенал неинвазивной сосудистой диагностики позволяет охарактеризовать как абсолютные показатели жёсткости (СРПВ), так и производные параметры пульсирующей гемодинамики (центральное давление, пульсовое давление и индекс прироста, амплификацию пульсового давления, градиент жёсткости). Совместная оценка этих показателей даёт более полное представление о состоянии артериального русла, чем традиционное измерение плечевого давления, и составляет методологическую основу для изучения гемодинамики, в том числе, при сердечной недостаточности.

1.4 Различия пульсатильной гемодинамики при СНнФВ и СНсФВ и в зависимости от этиологии СН

Современная классификация сердечной недостаточности по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) - со сниженной ($\leq 40\%$), умеренно сниженной

(41–49 %) и сохранённой (≥ 50 %) фракцией - отражает не только различия в систолической функции, но и принципиально разный характер взаимодействия сердца с артериальным руслом. Эти различия наиболее наглядно проявляются именно в характеристиках пульсатильной гемодинамики [153, 154].

У пациентов с СНнФВ вследствие ослабления сократимости левого желудочка и уменьшения ударного объёма регистрируются, как правило, более низкие значения плечевого и центрального ПД по сравнению с больными СНсФВ. Сниженный систолический выброс ограничивает прирост систолического давления, а отражённая пульсовая волна, приходящаяся на позднюю систолу, в условиях слабого желудочка скорее уменьшает изгоняемый поток, ударный и минутный объёмы, нежели существенно повышает аортальное давление. В результате поздний систолический пик на контуре аортальной волны у больных СНнФВ выражен слабее, чем у пациентов с сохранённой фракцией [140, 153]. При СНсФВ, напротив, центральное и периферическое ПД чаще остаётся в пределах нормы или превышает её, отражая повышенную постнагрузку и рост сосудистого сопротивления; при сохранённой систолической функции отражённая волна, возвращающаяся в позднюю систолу, существенно повышает давление в аорте, увеличивая нагрузку на миокард [46, 51, 125].

Более высокое ПД сопряжено с менее благоприятным прогнозом, что нашло отражение в клинических рекомендациях по АГ: значение периферического ПД ≥ 60 мм рт. ст. рассматривается как маркер бессимптомного поражения крупных артерий и повышения их жёсткости [8, 158]. Прогностическая ценность ПД различается в зависимости от фенотипа СН. В индивидуальном метаанализе данных пациентов программы MAGGIC показано, что связь ПД с исходами неодинакова при сниженной и сохранённой фракции выброса, что подчёркивает необходимость отдельного рассмотрения этих групп [73]. Аналогичные наблюдения о различной значимости среднего и пульсового давления при СНсФВ получены и в других когортах [157].

Центральное ПД нередко обладает большей прогностической ценностью по сравнению с периферическим. Это объясняется рядом причин. Во-первых,

внутренние органы, кровоснабжаемые непосредственно от крупных артериальных стволов, испытывают нагрузку, ближе соответствующую центральному, а не периферическому давлению. Во-вторых, центральное давление более устойчиво к колебаниям концентрации лекарственных веществ в крови, чем периферическое, и потому стабильнее характеризует гемодинамический статус. В-третьих, при избирательном фармакологическом воздействии именно на центральное давление терапевтический эффект оказывается более выраженным [91]. Прицельные исследования подтвердили, что лица с центральным АД свыше 50 мм рт. ст. подвергаются наибольшему риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В итальянском исследовании ICARe Dicomano и в работе, выполненной на тайваньской популяции, показана более тесная связь сердечно-сосудистых исходов именно с центральным, а не с плечевым давлением [117, 150]. Систематический обзор и метаанализ подтвердили самостоятельное прогностическое значение центральной гемодинамики в отношении сердечно-сосудистых событий и общей смертности [148], а в исследовании Strong Heart Study высокое центральное пульсовое давление независимо ассоциировалось с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [127, 136].

Параметры, характеризующие жёсткость сосудов, также различаются между фенотипами. Повышение центральной аортальной жёсткости характерно и для СНсФВ: в работе A. S. Desai и соавт. центральная жёсткость аорты у пациентов с сохранённой фракцией была повышена по сравнению с контролем [51], а нарастание её во время физической нагрузки рассматривается как один из механизмов снижения толерантности к нагрузке при СНсФВ [125]. Анализ детерминант центрального давления и отражения волн при систолической сердечной недостаточности показал, что вклад в их формирование вносят как структурные свойства аорты, так и временные характеристики отражённой волны [110].

Прямых крупных исследований, сравнивающих центральное АД при ишемической и неишемической кардиомиопатии, немного. Однако имеющиеся данные указывают на некоторые закономерности:

- При систолической СН (независимо от этиологии) центральное АД и индекс прироста (ИП) снижаются пропорционально степени снижения ФВ. В исследовании Weber et al. пациенты с ИП ниже медианы имели более выраженную систолическую дисфункцию, а ФВ была независимым предиктором ИП [151].
- Значения кфСРПВ при СН не отличались от контроля (8.6 vs 8.2 м/с), однако внутри группы с СН наблюдалась сильная положительная корреляция между СРПВ и ФВ ($r = 0.62$, $p = 0.003$), что свидетельствует о том, что при более тяжёлой систолической дисфункции снижение сердечного выброса маскирует истинную жёсткость аорты [151].
- При ишемической этиологии дополнительное значение имеет ускоренный экспоненциальный спад диастолического давления в аорте, опосредованный аортальной жёсткостью, который ухудшает субэндокардиальную перфузию и может усугублять ишемию миокарда [65].

Таким образом, у пациентов с СНнФВ вследствие сниженной сократимости наблюдаются более низкие значения плечевого и центрального АД, тогда как при СНсФВ пульсовое давление чаще нормальное или повышенное, отражая возросшую постнагрузку. Центральное АД обладает более высокой прогностической ценностью, поскольку ближе характеризует нагрузку на органы-мишени и менее зависимо от фармакологических колебаний. Высокие значения центрального давления и индекса прироста ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, при этом для СНнФВ более типичны выраженная сосудистая ригидность и периферическая вазоконстрикция, а для СНсФВ - повышение центральной аортальной жёсткости и патологическое влияние позднесистолической отражённой волны.

1.5 Прогностическое значение клинического периферического и центрального артериального давления при сердечной недостаточности

Связь клинического АД с прогнозом при СН имеет нелинейный, отличный от общей популяции характер. Если в популяции без СН повышение давления

однозначно ухудшает прогноз, то у больных ХСН, особенно с систолической дисфункцией, более низкое САД нередко отражает тяжесть насосной недостаточности и ассоциируется с худшими исходами, что рассматривается как феномен обратной эпидемиологии. Так, в работах с участием пациентов с тяжелой СН более высокие значения САД сопровождалась большей выживаемостью [149]. Это создаёт клиническую дилемму, поскольку низкое давление одновременно служит маркером тяжести заболевания и фактором, ограничивающим возможности титрования прогноз-модифицирующей терапии.

Особое прогностическое значение придаётся ПД. У пациентов с ишемической СН пульсовое давление продемонстрировало связь с общей смертностью в проспективном когортном исследовании [122]. При этом, как уже отмечалось, направленность и сила этой связи зависят от фенотипа: индивидуальный метаанализ данных пациентов MAGGIC выявил различную прогностическую ценность пульсового давления при СНнФВ и СНсФВ [73]. В субанализе исследования EPHEBUS у больных с систолической дисфункцией после инфаркта миокарда пульсовое давление и аортальная СРПВ обнаружили разнонаправленную прогностическую значимость, что подчёркивает несводимость пульсирующих показателей к простой разности давлений [126]. У пациентов с сохранённой фракцией выброса клиническое значение приобретают как среднее, так и пульсовое давление, причём их вклад в прогноз может различаться [157], а высокое пульсовое давление рассматривается как маркер выраженного поражения крупных артерий [144].

Преимущество центрального давления перед периферическим в прогнозировании исходов показано в ряде наблюдений. В исследовании ICARe DiSomano именно центральное, а не плечевое давление предсказывало сердечно-сосудистые события в неотобранной гериатрической популяции [117]. Систематический обзор и метаанализ подтвердили, что центральная гемодинамика обладает самостоятельной прогностической ценностью в отношении сердечно-сосудистых событий и общей смертности, дополняющей информацию, получаемую при измерении плечевого давления [148]. Сопоставление

центрального и периферического систолического и пульсового давления показало, что именно центральные показатели наиболее тесно связаны с поражением органов-мишеней и отдалённой смертностью [150]. Установлено, что центральное САД является независимым предиктором уровня НУП при гипертензивном отёке лёгких. НУП отражает диастолический стресс стенки ЛЖ, который определяется как давлением наполнения, так и геометрией камеры - параметрами, непосредственно зависящими от давления в аорте [31]. Стратификация риска путём перекрёстной классификации центрального и плечевого систолического давления позволяет выделять группы с различным прогнозом, не идентифицируемые при опоре только на плечевое давление [44].

Особую актуальность контроль давления приобретает в свете современной четырёхкомпонентной терапии ХСН, многие компоненты которой обладают гипотензивным действием. В российском исследовании PRIORITY-HF охарактеризованы распространённость АГ и реальные возможности контроля давления у больных СН, что важно для безопасного титрования препаратов [25]. Анализ соотношения ЧСС и суточного САД показал, что сочетание сниженного давления с повышенной частотой пульса определяет максимальный риск смерти, тогда как контролируемая ЧСС при сохранном давлении ассоциирована с наилучшим прогнозом [89]. Эти данные подчёркивают необходимость индивидуализированной интерпретации уровня давления у больных ХСН с учётом фенотипа, генеза заболевания и проводимой терапии.

Сложный характер связи давления с прогнозом порождает представление о J- или U-образной зависимости, согласно которой как чрезмерно высокое, так и чрезмерно низкое давление сопряжены с увеличением риска. Свежий объединённый анализ, включивший свыше 16 900 больных с сердечной недостаточностью, обнаружил J-образную связь между показателями систолического и пульсового давления и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Минимальная вероятность осложнений регистрировалась при САД в границах 120–130 мм рт. ст. и ПД 50–60 мм рт. ст. [86]. Подобные закономерности демонстрируют существование некоторого оптимального

разброса давления, выход за пределы которого в любую сторону ухудшает прогноз. На практике это требует осторожного титрования прогноз-модифицирующих препаратов: стремление к максимальным дозам должно соотноситься с переносимостью и фактическим уровнем давления, в том числе по данным суточного мониторинга. Следует отметить, что российские данные о распространённости и контроле АГ при СН свидетельствуют о значительном резерве улучшения, при этом достижение целевых уровней должно сопровождаться контролем за эпизодами гипотонии [25].

Таким образом, имеющиеся результаты подтверждают, что, параметры центральной гемодинамики могут способствовать более точной стратификации риска у пациентов с СН [138], являются потенциальными терапевтическими мишенями, особенно у пациентов с СНсФВ в отношении симптомов, возникающих при физической нагрузке. Так, недостаточное восстановление нарушений пульсатильной гемодинамики во время госпитализации может указывать на необходимость более интенсивного лечения [160]. Различные фенотипы СН характеризуются разными паттернами центрального давления, что может помочь лучше понять патофизиологию заболевания и оптимизировать ведение пациентов [129] (Таблица 1).

Таблица 1 – Паттерны центрального АД и параметров артериальной ригидности в зависимости от фракции выброса

Параметр	СНсФВ	СНнФВ	Ссылки
Центральное САД и ПД	Повышены	Снижены	[51, 121]
ИП	Повышен (↑ волновые отражения)	Снижен (↓ генерация прямой волны)	[121]
Характеристическая импеданса (Z_c)	Наиболее высокая	Повышена vs контроль	[51, 121]

Связь ПД со смертностью	U-образная (↑ при высоком и низком ПД)	Преимущественно ↑ при низком ПД	[110, 142]
Связь среднего АД со смертностью	↑ при низком среднем АД (краткосрочно)	↑ при низком среднем АД (краткосрочно и среднесрочно)	[43, 151]
Высокое ПД и долгосрочный прогноз	Предиктор смертности (ОР 1,16)	Не значимо	[151]
Волновые отражения	Патогенетическая роль в развитии СН	Раннее возвращение → ↑ риск смерти	[40, 82]

Сокращения: АД – артериальное давление, ИП – индекс прироста, ПД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса,

У больных СН связь клинического давления с прогнозом носит нелинейный характер. Пульсовое давление обладает самостоятельной прогностической ценностью, различающейся при СНнФВ и СНсФВ. Центральное давление превосходит периферическое в прогнозировании сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней, а перекрёстная классификация центрального и плечевого давления улучшает стратификацию риска.

1.6 Прогностическое значение параметров артериальной ригидности при разовом измерении

Параметры артериальной ригидности, оцениваемые при однократном (разовом) измерении, всё чаще рассматриваются не только как маркеры сосудистого старения, но и как независимые прогностические факторы, в том числе, при сердечной недостаточности. Систематические обзоры и метаанализы продемонстрировали наличие самостоятельной связи между показателями жёсткости и наличием СНсФВ [48, 78]. Так, Chow с соавт. в 2015 году в рамках метаанализа проанализировал в общей сложности 27 исследований, в которых

приняли участие 6626 человек. В 13 исследованиях измеряли плече-лодыжечную СРПВ, в 8 исследованиях измеряли каротидно-феморальную СРПВ, в 8 исследованиях измеряли ИП, а в 7 исследованиях измеряли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ). В пяти исследованиях использовали два показателя артериальной жесткости, а в одном исследовании- три показателя. Плече-лодыжечная СРПВ показала значительно большую корреляцию с диастолической дисфункцией по сравнению с большинством других методов. Эти данные позволяют предположить необходимость переосмысления влияния жесткости артерий на левый желудочек как потенциального причинного фактора, приводящего к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. [48]. Kim с соавт.. в 2024 году провели систематический обзор, где определенная часть работы была посвящена взаимосвязи диастолической дисфункции и сосудистой жесткости. Так, в описание были включены исследования с участием 48 здоровых американцев, где была отмечена значительная корреляция между кфСРПВ с показателем e' межжелудочковой перегородки, другое исследование с участием 1929 человек в Шанхае, где наличие сердечной диастолической дисфункции было связано с более высокими значениями плече-лодыжечной СРПВ, в том же исследовании авторы наблюдали значительную корреляцию между плече-лодыжечной СРПВ и соотношением E/A. Также описывается исследование, проведенное в Европе с участием 607 человек, отмечено, что прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка в течение 4,7 лет было связано с более высоким исходным значением кфСРПВ. Также описаны исследования, где была выявлена значительная корреляция между показателями диастолической функции левого желудочка и жесткостью артерий у относительно здоровых людей. [78]. Проспективное популяционное исследование Health ABC, исследовавшее 2290 участников (средний возраст группы с высокой кфСРПВ составил 73.9 (2.9) лет), показало, что повышенная артериальная ригидность предшествует развитию СН в целом и обоим её фенотипов, в том числе при корректировке по возрасту и полу [106]. В исследовании MESA (n = 5960, медиана наблюдения 7,6 лет) амплитуда отражённых волн оказалась мощным предиктором впервые возникшей

СН (ОР 2.69 на 10% прироста; 95% ДИ 1.79-4.04; $p < 0.0001$), превосходя по силе ассоциации многие традиционные факторы риска [45].

Прогностическая ценность отдельных показателей жёсткости изучалась в нескольких когортах больных СН. Повышение плече-лодыжечной СРПВ ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью [92], а у больных СНсФВ её клиническое значение подтверждено в проспективном наблюдении Т. Tokitsu и соавт. [145]. Анализ комплекса показателей -СРПВ, индекса прироста и индекса жёсткости - выявил их прогностическую роль при сердечной недостаточности, причём различные параметры несли дополняющую друг друга информацию [32]. В работах М. Feola и соавт. охарактеризованы особенности сосудистой жёсткости у больных сердечной недостаточностью в сопоставлении со здоровыми лицами и пациентами с факторами риска, а также обобщено клиническое значение жёсткости при ХСН. В 2019 году работа описывает исследование, проведенное на 101 участнике, пациенты были разделены на 3 группы (с СН, с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и здоровые). Среди пациентов с СН у части из них - 33 пациентов была ишемическая этиология СН. Пациенты с СН были разделены на группы в зависимости от ФВ: (СНнФВ = 30/59 пациентов; СНунФВ = 16/59 пациентов и СНсФВ = 13/59 пациентов), медиана скорости пульсовой волны (СПВ) (10,8 м/с; 10,1 м/с; 10,5 м/с соответственно) и индекса ригидности мышц $AIx75$ (21%, 24,5%, 25% соответственно) не показала значительных изменений ($p = 0,7$ и $p = 0,6$) между подгруппами. При сравнении СРПВ и ИП в основных группах, отмечено, что у пациентов группы сердечно-сосудистого риска наблюдаются наиболее неблагоприятные показатели сосудистой жесткости: СРПВ (11,7 м/с), что значимо выше, чем в группе с СН (10,6 м/с) и в здоровой группе (10,1 м/с), при $p = 0,01$; при этом по показателю ИП группа с сердечно-сосудистым риском также продемонстрировала высокие значения [57]. М. Feola и соавт. в описываемой работе предполагают возможное объяснение полученных результатов ИП следует искать в формуле, определяющей индекс прироста (давление прироста/пульсовое давление). Данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что уменьшение/задержка

возврата отраженной волны может влиять на ремоделирование левого желудочка, поскольку возврат отраженной волны создает дополнительное препятствие для выброса из левого желудочка. Так в работе М. Feola было принято участие 199 пациентов с СН, выписанных после ОДСН, было оценено влияние артериальной ригидности в течение 14-месячного наблюдения, СРПВ и ИП обратно коррелировали с выживаемостью (смерть и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности) ($p = 0,006$, $p < 0,001$ соответственно), СРПВ перед выпиской ≥ 10 м/с обратно коррелировало с выживаемостью без событий (HR = 1,7, $p = 0,03$). В 2021 М. Feola и соавт. провела клинический обзор, целью которого состояла в анализе клинического значения жесткости артерий у пациентов с сердечной недостаточностью. В качестве выводов было вынесено утверждение, что влияние жесткости артерий на состояние пациентов с СН еще нуждается в уточнении, а в предыдущем клиническом опыте СРПВ и ИП могли рассматриваться в качестве определяющих факторов сердечной недостаточности. Однако при тяжелой систолической сердечной недостаточности снижение сердечного выброса может уменьшить роль СПВ в прогнозировании исхода заболевания у таких пациентов [56, 57, 58]. Прогностическое значение жёсткости при систолической сердечной недостаточности продемонстрировано Ş. Demir с соавт.: в исследовании приняли участие 98 пациентов с СН III и IV класса по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, оценивался индекс прироста и кфСРПВ- оба являлись мощными факторами, определяющими смертность, независимо от других прогностических переменных ($p = 0,013$, OR: 0,805; $p = 0,025$, OR: 0,853). Пороговое значение для ИП -14,33% дало 91,2% и 80,3% чувствительности и специфичности. Пороговое значение для СРПВ 11,06 м/с дало 82,4% и 65,4% чувствительности и специфичности прогнозируемой смертности. [50].

В исследовании Anastasio F. с соавт. Показано, что у пациентов, выписанных после декомпенсации СН, пороговые значения артериальной жёсткости (кфСРПВ ≥ 10 м/с, ИП $\geq 25\%$, $\beta_0 \geq 3$) были обратно связаны с бессобытийной выживаемостью, причём $\beta_0 \geq 3$ являлся единственным показателем, независимо ассоциированным с общей смертностью (OR 2.1, $p = 0.04$) [32].

Вместе с тем результаты исследований не вполне однозначны, что отражает сложность взаимоотношений между жёсткостью и сниженным выбросом. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью СРПВ в аорте не всегда сохраняла самостоятельную прогностическую значимость [53], что может быть связано со снижением пульсатильной нагрузки при выраженном падении ударного объёма. Таким образом, прогностическая ценность показателей жёсткости может зависеть от тяжести и фенотипа сердечной недостаточности и должна оцениваться с учётом систолической функции.

Отдельным направлением исследований является изучение роли градиента артериальной жёсткости. Утрата физиологического превышения жёсткости периферических артерий над аортальной ассоциирована с увеличением смертности [35, 98] и рассматривается как ранний интегральный маркер сосудистого поражения [20, 60]. Дополнительную прогностическую информацию у больных СН способны нести и сопряжённые сосудистые индексы: лодыжечно-плечевой индекс как предиктор развития СН [100], а также почечный резистивный индекс в сочетании с показателями жёсткости при сопутствующей почечной дисфункции и СНсФВ [27]. Интегральным выражением неблагоприятного взаимодействия желудочка и сосудистого русла служит вентрикуло-артериальное сопряжение, прогностическая значимость которого подтверждена, в частности, после транскатетерной имплантации аортального клапана [164], а его роль при СН обобщена в согласительном документе [71].

Накопление данных о различной информативности отдельных показателей жёсткости привело к идее их комплексной оценки. В работе F. Anastasio и соавт. одновременный анализ СРПВ, индекса прироста и индекса жёсткости позволил полнее охарактеризовать прогноз больных СН, чем использование любого из показателей в отдельности [34]. Вместе с тем сопоставление пациентов с ХСН со здоровыми лицами и больными с факторами риска показало, что выраженность сосудистого ремоделирования при ХСН не всегда превышает ожидаемую для соответствующего возраста и сопутствующей патологии, что ставит вопрос о вкладе собственно сердечной недостаточности в прогрессирование жёсткости и о

роли коморбидных состояний [57, 116]. Эти противоречия подчёркивают необходимость стандартизации методик измерения и учёта фенотипа при интерпретации показателей ригидности.

Таким образом, параметры артериальной ригидности при разовом измерении -СРПВ, индекс и давление прироста, индекс жёсткости, градиент жёсткости - обладают прогностической ценностью при СН, и являются предикторами ее развития. Различные показатели могут дополнять друг друга, однако их прогностическая значимость зависит от фенотипа и тяжести заболевания: при распространённой систолической дисфункции связь жёсткости с исходами может ослабевать вследствие снижения пульсатильной нагрузки.

1.7 Суточный профиль периферического и центрального артериального давления при сердечной недостаточности

Клиническое (офисное) измерение АД, даже дополненное оценкой центральной гемодинамики, отражает лишь мгновенное состояние и не учитывает суточную динамику давления, его вариабельность и особенности ночного снижения. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) позволяет преодолеть эти ограничения и получить интегральную характеристику нагрузки давлением на протяжении 24 часов. В крупном международном анализе показано, что амбулаторное давление, и особенно ночное, существенно превосходит офисное по информативности в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов [163]. Прямое сравнение офисного и суточного центрального давления подтвердило преимущество амбулаторных показателей в оценке поражения органов-мишеней при АГ [67]. Принципиальным достижением последних лет стала возможность неинвазивного суточного мониторирования именно центрального АД с помощью осциллометрических устройств, реализующих анализ пульсовой волны при каждом измерении. Установлены референсные значения 24-часового центрального систолического давления и охарактеризованы типы его ночного снижения у нелеченых лиц [155]. Техническая осуществимость суточного мониторирования центрального давления подтверждена в рамках

многонационального клинического исследования эффективности комбинированной терапии [146]. Эти работы создали основу для изучения суточного центрального давления при СН - направления, остающегося пока недостаточно разработанным. Сопоставление суточных ритмов периферического и центрального давления описано в рандомизированном исследовании AmCAP (Ambulatory Central Aortic Pressure), показавшем, что центральное и периферическое давление имеют различающиеся циркадные профили, которые не изменяются при гипотензивной терапии [159]. Практическая значимость суточного измерения центрального давления описана и в других популяциях, в том числе у подростков и молодых лиц (в возрасте 10–25 лет), для которых получены ориентировочные характеристики 24-часового центрального давления - цСАД увеличивалось ($2,4 \pm 7,2\%$) во время ночного сна ($p < 0,001$ при сравнении с изменением пСАД) [101]. Существует глобальный регистр амбулаторного мониторинга артериального давления при СНсФВ, который направлен на уточнение прогностической роли амбулаторного давления именно при этом фенотипе СН [42].

Особое значение при сердечной недостаточности приобретает анализ суточного профиля давления - соотношения дневных и ночных значений (степени ночного снижения, или диппер). Нарушения ночного профиля - недостаточное снижение (нон-диппинг), его отсутствие или ночная гипертензия (найт-пикинг), а также чрезмерное снижение (экстрим-диппинг) - имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение и требуют дифференцированных терапевтических подходов [9]. У больных с систолической дисфункцией характер ночного снижения давления и величина утреннего подъёма ассоциированы с частотой госпитализаций [141]. Анализ выраженности ХСН и параметров суточного профиля давления у пациентов с ИБС показал тесную связь тяжести СН с особенностями суточного профиля и долей эпизодов гипотонии [28].

Клинически важной особенностью больных ХСН является высокая частота скрытых эпизодов артериальной гипотонии, выявляемых при суточном мониторинговании и не обнаруживаемых при разовом измерении. Показано, что при

офисном измерении гипотония регистрируется лишь у небольшой доли больных, тогда как СМАД выявляет гипотензивные эпизоды у значительного большинства пациентов с ХСН [89]. Это имеет прямое практическое значение в эпоху четырёхкомпонентной терапии: суточное мониторирование позволяет выявить «скрытое» низкое давление, ограничивающее достижение целевых доз прогноз-модифицирующих препаратов, и тем самым влияет на тактику титрования и прогноз [84]. Анализ соотношения суточного систолического давления и частоты сердечных сокращений показал, что именно сочетание низкого суточного давления с тахикардией определяет максимальный риск смерти у больных с фракцией выброса менее 50 % [89].

Дополнительную прогностическую информацию несёт вариабельность артериального давления, оцениваемая по данным суточного мониторирования. Повышенная вариабельность давления, отражающая в том числе эпизоды чрезмерного его снижения, ассоциирована с ухудшением выживаемости больных сердечной недостаточностью [102].

Систематический обзор с метаанализом подтверждают прогностическую ценность амбулаторного давления при СН, согласно которому показатели суточного мониторирования давления являются предикторами неблагоприятных исходов у данной категории пациентов: пациенты с более низким артериальным давлением и с нФВ находятся в группе высокого риска развития неблагоприятных событий [81]. Перспективным направлением является анализ формы пульсовой волны при суточном мониторировании: предложен новый индекс пульсовой волны, рассчитываемый по данным СМАД и сопряжённый с показателями функции сердца. Оценивался индекс Sf/Am , который состоит из площади части выброса в прямоугольной прямой волне (Sf) и амплитуды измеренной волны (Am) среди 20 пациентов с разными фенотипами сердечной недостаточностью. Было показано, что показатель Sf/Am был значительно коррелирован с ФВЛЖ в целом ($n = 40, r = 0,491, p = 0,001$)- индекс Sf/Am может быть полезен для оценки функции сердца [96].

У пациентов с сопутствующей патологией - хронической обструктивной болезнью

лёгких и ХСН - описаны особенности суточного профиля как давления, так и сосудистой жёсткости [1], а при терминальной почечной недостаточности охарактеризованы изменения 24-часового профиля давления и жёсткости [13]. Таким образом, суточное мониторирование периферического и центрального давления у больных ХСН обеспечивает более полную, чем разовое измерение, характеристику нагрузки давлением, позволяет выявлять скрытую гипотонию и нарушения ночного профиля и расширяет возможности прогнозирования. Целесообразность применения суточного мониторирования давления у пациентов с СН была описана ещё в раннем систематическом обзоре D. Goyal и соавт., объединившем существующие данные о роли амбулаторного измерения АД [61]. Особенности суточной динамики давления у пациентов с СН отражены и в работе J. M. Mallion и соавт., показавшем нарушения ночного снижения давления в данной группе. Отмечено, что отсутствие ночного снижения АД чаще встречается, если длительность СН составляет более 24 месяцев (95% против 67%, $P=0,04$) [88].

Детальная характеристика ночного профиля давления при СН имеет самостоятельное значение. В норме в ночные часы давление снижается на 10–20 % по сравнению с дневным (профиль диппер). Недостаточное снижение АД (нон-диппер, менее 10 %), или его повышение ночью (найт-пикер) отражают повышенную нейрогуморальную активацию, нарушение почечной экскреции натрия и вегетативный дисбаланс, типичные для СН, и ассоциированы с более выраженным поражением органов-мишеней и худшим прогнозом. Чрезмерное снижение АД (овер-диппер) сопряжено с риском ночной гипоперфузии миокарда и головного мозга. Поскольку центральное давление и амплификация пульсового давления имеют собственную суточную динамику, не вполне совпадающую с динамикой плечевого давления, отдельный анализ суточных профилей периферического и центрального давления способен дать дополнительную, клинически значимую информацию о состоянии пациента [9, 155].

Таким образом, суточное мониторирование периферического и центрального давления превосходит разовое измерение по информативности в отношении прогноза, особенно за счёт ночных показателей. Технические достижения сделали

возможным неинвазивное суточное измерение центрального давления и установление его референсных значений. При ХСН особое значение имеют нарушения ночного профиля, высокая частота скрытых гипотензивных эпизодов и повышенная вариабельность давления, влияющие на возможности титрования терапии и прогноз. Это обосновывает целесообразность характеристики суточного профиля периферического и центрального давления у данной категории больных.

1.8 Суточный профиль параметров артериальной ригидности

Логическим развитием идеи суточного мониторинга стало изучение не только давления, но и параметров артериальной ригидности на протяжении суток. Жёсткость сосудистой стенки и характеристики отражённых волн не являются статичными величинами: они подвержены циркадным колебаниям, зависят от уровня АД, ЧСС, активности симпатической нервной системы и положения тела. Разовое измерение фиксирует лишь одно состояние, тогда как суточный анализ позволяет охарактеризовать динамику жёсткости и её ночное снижение.

Наиболее доступным показателем суточной жёсткости является амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI), рассчитываемый как единица минус наклон линии регрессии диастолического давления на систолическое по данным суточного мониторинга. Чем выше жёсткость артериального дерева, тем слабее связь между систолическим и диастолическим давлением и тем выше AASI (ближе к единице). Показано, что AASI коррелирует со СРПВ и индексом прироста, а также с субклиническими маркерами поражения органов-мишеней - толщиной комплекса интима-медиа, гипертрофией левого желудочка и снижением функции почек; систематический обзор и метаанализ подтвердили, что повышенный AASI предсказывает сердечно-сосудистые события, прежде всего инсульт, и ассоциирован со смертностью и неблагоприятными исходами [39]. Вместе с тем AASI отражает не только жёсткость, но и вариабельность давления и в значительной степени зависит от выраженности ночного снижения давления, в связи с чем его следует рассматривать как интегральный, а не специфический показатель жёсткости.

Современные осциллометрические комплексы для суточного мониторинга (например, на основе технологии анализа пульсовой волны) позволяют рассчитывать при каждом измерении не только ААСИ, но и расчётную СРПВ, центральное давление, давление и индекс прироста, что даёт возможность построить полноценный суточный профиль параметров жёсткости и центральной гемодинамики. Расчётная СРПВ, определяемая по возрасту и среднему давлению, продемонстрировала самостоятельную прогностическую ценность; в частности, при остром ишемическом инсульте показатели сосудистого старения, рассчитанные по данным суточного мониторинга (расчётная СРПВ, амбулаторная шкала раннего сосудистого старения, суточное пульсовое давление), предсказывали неблагоприятный функциональный исход [75]. Это подтверждает информативность суточно регистрируемых производных показателей жёсткости. Возможность одновременной 24-часовой оценки центрального давления, СРПВ и ИП одним осциллометрическим устройством у пациентов с артериальной гипертензией или риском сердечно-сосудистых осложнений в работе S. Omboni и соавт., подчёркивающим клиническую применимость такого подхода [103]. Перспективы суточного анализа, такие как СРПВ, цАД, и ИП при ведении пациентов с АГ ранее систематизированы тем же коллективом [104]. Общие закономерности возрастных и патологических изменений жёсткости артерий, формирующие базу для интерпретации перечисленных показателей, подробно описаны J. Chirinos и соавт.. Жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска и представляет собой терапевтическую цель для снижения сердечно-сосудистых заболеваний [47, 64].

Непосредственное изучение суточного профиля артериальной ригидности у больных сердечной недостаточностью пока представлено ограниченным числом работ. Описаны особенности суточного профиля жёсткости у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни лёгких и ХСН (В исследование включено 111 пациентов, которые были обследованы в период обострения ХОБЛ и декомпенсации ХСН. У пациентов с ХСН выявлена взаимосвязь между ИП75д с ФВ ЛЖ ($r = -0,26$; $p < 0,05$). У пациентов ХОБЛ с ХСН и перенесенным ИМ

выявлено взаимосвязь между возрастом и ИП24 ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Отмечено, что ИП за 24 часа, днем и ночью у больных с ХОБЛ и ХСН с перенесенным ИМ и нормальной ФВ ЛЖ значительно превышают показатели у больных ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ ($p < 0,05$ для всех показателей). У пациентов с нФВ значения ИП были сопоставимы вне зависимости от наличия перенесенного ИМ) [1], а также при терминальной почечной недостаточности (в исследование включено 158 человек, разделенные на 4 группы: 1-я пациенты с вторичной АГ на фоне тХБП, получающих процедуры программного гемодиализа, 2-я после операции трансплантации почки, 3-я была группой контроля с эссенциальной АГ, 4-я также группа контроля здоровых добровольцев. При сравнении больных с эссенциальной гипертонией и пациентов с заболеваниями почек было выявлено достоверное повышение среднесуточных (в ночные часы) пульсового и диастолического артериального давления, что типично для последней группы. При этом более информативным оказалось сопоставление центрального, а не периферического систолического АД. Показатели амбулаторной сосудистой жесткости в группах с ренальной АГ были выше, чем при эссенциальной форме, что соответствует данным о более выраженных изменениях сосудистой стенки у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии [13]; охарактеризовано суточное мониторирование жёсткости у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией (Было проанализировано 54 пациента с АГ, разделенных на группы: 1-я с АГ в рамках метаболического синдрома, 2-я с метаболическим синдромом и ИБС, 3-я с АГ и СД 2-го типа. Было отмечено статистически значимое повышение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны во всех исследуемых группах относительно контроля, снижение времени возврата отраженной волны в каждой из клинических групп, а также достоверный рост артериального индекса жесткости (Asi). Анализ результатов ночного мониторинга сосудистой жесткости выявил достоверно более высокие показатели кфСРПВ у пациентов с метаболическим синдромом при его сочетании с ИБС. Эти результаты указывают на физиологическое снижение жесткости сосудистой стенки в ночные часы у здоровых лиц, тогда как у больных, особенно в подгруппах с

метаболическим синдромом и его комбинацией с ИБС, сохранялся стабильно высокий уровень артериальной ригидности и в дневное, и в ночное время. [15]. Эти данные свидетельствуют о принципиальной осуществимости и клинической информативности суточной оценки жёсткости при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако систематическая характеристика суточного профиля параметров ригидности именно у больных ХСН с учётом фракции выброса и генеза заболевания остаётся актуальной нерешённой задачей, что определяет одно из направлений настоящего исследования.

Таким образом, параметры артериальной ригидности подвержены циркадным колебаниям, что делает оправданным их суточное мониторирование. Амбулаторный индекс ригидности (AASI) коррелирует со СРПВ и индексом прироста и предсказывает сердечно-сосудистые события, прежде всего инсульт, однако отражает также вариабельность давления и зависит от ночного снижения. Современные комплексы позволяют строить суточный профиль расчётной СРПВ, центрального давления и индекса прироста. Систематическое изучение суточного профиля жёсткости при ХСН с учётом фракции выброса не проводилось.

1.9 Медикаментозная терапия сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса и её влияние на артериальную ригидность

С целью предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, снижения смертности, улучшения клинического состояния и уменьшения числа декомпенсаций при ХСН, развивающейся в том числе на фоне повышенной артериальной ригидности, разработана медикаментозная терапия, существенно различающаяся в зависимости от фракции выброса [24, 119]. Для пациентов с СНнФВ основу составляет комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) или ингибитора неприлизина и рецепторов ангиотензина (АРНИ) с бета-адреноблокатором (БАБ) и антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Применение АРНИ в рандомизированном исследовании PARADIGM-HF показало уменьшение заболеваемости и смертности у больных со нФВ. Ингибиторы натрий-глюкозного

котранспортёра 2 типа (иНГЛТ2), первоначально созданные для лечения сахарного диабета, - в настоящее время рекомендованы всем пациентам с СНнФВ независимо от наличия диабета или метаболического синдрома. Механизм их действия связан со снижением реабсорбции глюкозы в почках и увеличением её экскреции без риска гипогликемии, а также с рядом плейотропных эффектов. В двойных слепых рандомизированных исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved показано снижение частоты госпитализаций и смертности [33, 105], что послужило основанием для включения иНГЛТ2 в стандарты лечения [38, 139]. Современный подход к инициации и титрованию прогноз-модифицирующей терапии при СНнФВ предполагает поэтапную оптимизацию всех четырёх классов препаратов [41, 59].

В отличие от СНнФВ, для пациентов с сохранённой ФВ долгое время отсутствовали как рандомизированные исследования, доказавшие эффективность той или иной терапии, так и классы препаратов, селективно улучшающие прогноз. Таким пациентам рекомендовались модификация образа жизни, увеличение физической активности, снижение массы тела и применение диуретиков (преимущественно петлевых для ежедневной терапии). Положение изменилось после публикации результатов EMPEROR-Preserved, продемонстрировавших снижение смертности и госпитализаций при добавлении эмпаглифлозина у больных с сохранённой фракцией выброса [38]. В результате речь идёт уже не о триаде, а о расширенной схеме: согласно российским клиническим рекомендациям по сердечной недостаточности 2024 года, дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы пациентам независимо от фракции выброса и наличия сахарного диабета [24]. Помимо диуретиков и иНГЛТ2, в рекомендациях с соответствующим классом и уровнем доказательности отмечена возможность применения сакубитрила/валсартана для снижения риска госпитализаций и смерти [24]. Обновления европейских рекомендаций также отражают расширение показаний к иНГЛТ2 при различных фенотипах [12], а перспективы терапии СНсФВ обсуждаются в контексте новых антидиабетических препаратов [139].

Отдельный интерес представляет вопрос о прямом влиянии терапии ХСН на

артериальную ригидность. Предполагалось, что иНГЛТ2, помимо метаболического действия, способны уменьшать окислительный стресс в сосудистой стенке и тем самым замедлять прогрессирование жёсткости. Однако результаты исследований неоднозначны. В работе A. Vechlioulis и соавт. сравнение влияния иНГЛТ2 на каротидно-феморальную СРПВ, индекс прироста и другие неинвазивные параметры жёсткости не выявило значимых различий между группой препарата и контролем [36]. В исследовании DEFENCE, изучавшем применение дапаглифлозина у больных с недостаточным гликемическим контролем, отмечены улучшение кровотока в плечевой артерии и уменьшение окислительного стресса, однако у пациентов с адекватным контролем гликемии аналогичные результаты достигались и без препарата, что позволило предположить опосредованный, а не прямой характер влияния иНГЛТ2 на эндотелий [134]. В то же время метаанализ рандомизированных исследований показал умеренное благоприятное влияние иНГЛТ2 на показатели жёсткости [114], а в плацебо-контролируемом исследовании дапаглифлозин снижал суточное центральное давление и СРПВ у больных сахарным диабетом 2 типа [107]. Таким образом, вопрос о самостоятельном влиянии иНГЛТ2 на жёсткость остаётся открытым.

Накоплены доказательства влияния на жёсткость сосудистой стенки и других классов антигипертензивных препаратов, причём это влияние не сводится только к снижению давления. Для ингибиторов АПФ в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано уменьшение пульсового давления, СРПВ и индекса прироста [132]. Эти эффекты связывают со снижением окислительного стресса вследствие увеличения высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), уменьшением сосудистого воспаления и распада коллагена, замедлением ремоделирования стенки, а также с уменьшением вазоконстрикции за счёт повышения концентрации брадикинина. Наиболее благоприятный профиль в отношении эластических свойств продемонстрировал периндоприл, что связывают с более выраженным ингибированием деградации брадикинина и уменьшением апоптоза клеток интимы [2, 94]. Среди классов препаратов отмечены и различия во влиянии на центральное давление сверх периферического эффекта [120].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II за счёт селективной блокады рецепторов AT1 и относительного усиления стимуляции рецепторов AT2 уменьшают вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечного слоя, усиливают натрийурез и снижают ОПСС. Влияние бета-адреноблокаторов на жёсткость зависит от конкретного препарата, а не от класса в целом: для низкоселективного атенолола описано неблагоприятное действие с повышением индекса прироста, СРПВ и центрального систолического давления [52], тогда как для высокоселективных и обладающих вазодилатирующими свойствами препаратов (например, небиволола) отмечено благоприятное влияние благодаря стимуляции эндотелиального NO; сопоставимые данные получены и для метопролола [14]. Блокаторы кальциевых каналов уменьшают перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода в эндотелии, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действие, что подтверждается снижением уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов. Сравнительный анализ влияния различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения обобщён в ряде работ [2].

1.10 Когнитивная функция при сердечной недостаточности и её связь с центральным давлением и артериальной ригидностью

Помимо неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему и формирования системного застоя, у пациентов с СН закономерно отмечается снижение когнитивных функций. Когнитивные нарушения при ХСН широко распространены, ассоциированы с инвалидизацией, ухудшением приверженности терапии и самоконтроля и независимо предсказывают неблагоприятный прогноз [79, 85, 162, 165]. В научном заявлении Американской кардиологической ассоциации о вкладе сердца в здоровье мозга сердечная недостаточность наряду с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца отнесена к состояниям, повышающим риск когнитивных нарушений и деменции [141]. Для скрининга умеренных когнитивных нарушений широко применяется Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment,

MoCA), валидизированная как чувствительный инструмент выявления лёгкого когнитивного дефицита [97].

Патофизиологически снижение когнитивных функций при сердечной недостаточности обусловлено несколькими взаимосвязанными механизмами: хронической гипоперфузией мозговой ткани вследствие сниженного сердечного выброса, окислительным повреждением нейронов, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока на фоне эндотелиальной дисфункции, а также повторными эпизодами гипотонии и микроэмболиями. У больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности когнитивные нарушения сопряжены со снижением физической функции и качества жизни [113]. Клинически дефицит проявляется ухудшением обучаемости, кратковременной и долговременной памяти, замедлением скорости реакции на внешние стимулы, нарушением исполнительных функций, нередко в сочетании с депрессией. При преобладании сосудистого механизма повреждения такое состояние обозначают как сосудистое когнитивное нарушение или сосудистую деменцию.

Особый интерес представляет роль центрального давления и артериальной ригидности как связующего звена между состоянием сосудистого русла и поражением головного мозга. Повышение жёсткости аорты и уплощение градиента жёсткости приводят к беспрепятственному проникновению избыточной пульсовой энергии в церебральную микроциркуляцию с низким сопротивлением, вызывая повреждение мелких сосудов мозга, лейкоареоз, микрокровоизлияния и в итоге когнитивное снижение. Систематические обзоры и метаанализы подтвердили, что артериальная жёсткость выступает фактором когнитивного снижения и деменции [111, 135] и связана с церебральной болезнью мелких сосудов [166], а её роль и возможный причинный характер обсуждаются в специальных обзорах [72, 123]. Связь центрального давления и параметров жёсткости с когнитивной функцией показана в популяционных и клинических работах: ассоциация центрального и плечевого давления с когнитивными функциями [99, 112], связь центрального давления и жёсткости с умеренными когнитивными нарушениями [137], а также самостоятельная связь параметров жёсткости и центральной пульсации с

когнитивным дефицитом в популяционных и клинических когортах [63, 99].

Перспективные наблюдения подтверждают предсказательную роль жёсткости в отношении динамики когнитивных функций. В исследовании Health ABC повышенная СРПВ ассоциировалась со снижением когнитивных функций у пожилых [29]; в исследовании PARTAGE у лиц старше 80 лет СРПВ предсказывала годовое когнитивное снижение [37]. Показана роль жёсткости и давления в гипертензия-ассоциированном когнитивном снижении у исходно здоровых лиц [63], а также взаимосвязь кратко- и среднесрочной вариабельности давления с когнитивными функциями и сосудистой жёсткостью у пожилых [62]. Установлено, что объём гиппокампа выступает медиатором связи артериальной жёсткости с когнитивными нарушениями [83]. У пожилых пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью когнитивная дисфункция описана как самостоятельная клиническая проблема [3], а в амбулаторной когорте ветеранов с сердечной недостаточностью когнитивные нарушения независимо предсказывали смертность [79].

Терапевтические возможности коррекции собственно когнитивного дефицита при сосудистом его генезе ограничены: специфической патогенетической терапии не существует, в связи с чем основным направлением профилактики остаётся контроль артериальной гипертензии и воздействие на сосудистую жёсткость. Систематический обзор и метаанализ показали, что снижение артериального давления ассоциировано с уменьшением риска развития деменции или когнитивных нарушений [16], а длительное наблюдение в исследовании SPRINT MIND продемонстрировало эффект интенсивного контроля давления в отношении умеренных когнитивных нарушений и вероятной деменции [124]; при этом снижение нагрузочно-зависимого компонента жёсткости под влиянием интенсивной терапии независимо ассоциировалось с уменьшением риска когнитивных нарушений [70]. Фармакологическая терапия пациентов с сердечной недостаточностью и сосудистым поражением мозга в целом не отличается от стандартной; при этом препараты, применяемые для лечения ХСН, оказывают благоприятное влияние на когнитивные функции [30].

Когнитивный дефицит при сердечной недостаточности тесно переплетён с депрессией и снижением способности к самоконтролю. Нарушение исполнительных функций и памяти затрудняет соблюдение режима терапии, контроль массы тела и водно-солевого баланса, своевременное распознавание признаков декомпенсации, что замыкает порочный круг когнитивное снижение-ухудшение самопомощи-декомпенсация-усугубление гипоперфузии. Систематический обзор, посвящённый самоконтролю при сердечной недостаточности на фоне деменции и когнитивных нарушений, подчёркивает необходимость адаптации образовательных программ и привлечения ухаживающих лиц [85]. С практической точки зрения это означает, что выявление когнитивных нарушений с помощью таких инструментов, как шкала MoCA, имеет не только прогностическое, но и непосредственное лечебно-организационное значение, позволяя индивидуализировать схему наблюдения и поддержки пациента [97].

Когнитивные нарушения широко распространены при сердечной недостаточности, ассоциированы с инвалидизацией и независимо ухудшают прогноз. Их развитие обусловлено гипоперфузией, окислительным повреждением и нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, а ключевым сосудистым механизмом выступает проникновение избыточной пульсации в церебральную микроциркуляцию вследствие повышенной аортальной жёсткости и уплощения её градиента. Центральное давление и параметры ригидности ассоциированы с когнитивной функцией и предсказывают её снижение. Специфической терапии когнитивного дефицита нет; основой профилактики служат контроль давления и воздействие на сосудистую жёсткость, при этом стандартная терапия ХСН благоприятно влияет на когнитивные функции.

1.11 Заключение

Артериальная ригидность является одним из предикторов развития СН и определяет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Первые признаки повышенной жёсткости в клинической практике можно заподозрить по

увеличению систолического и пульсового артериального давления, причём именно рост пульсового давления - в особенности центрального - сопряжён со значительным увеличением риска как сердечной недостаточности, так и повреждения мозговых структур, проявляющегося впоследствии когнитивной дисфункцией.

Проведённый обзор показывает, что традиционное измерение давления в плечевой артерии не отражает в полной мере сложного взаимодействия сердца и артериального русла. Оценка центрального давления, параметров пульсирующей гемодинамики и артериальной ригидности- при разовом измерении и, что особенно важно, при суточном мониторинговании - предоставляет дополнительную прогностическую информацию, различающуюся в зависимости от ФВ и генеза СН. Для СНнФВ характерны сниженное пульсовое давление в сочетании с выраженной сосудистой ригидностью и периферической вазоконстрикцией, для СНсФВ-повышенное центральное пульсовое давление, рост центральной аортальной жёсткости и неблагоприятное влияние позднесистолической отражённой волны. Несмотря на данные по разовой оценке центрального давления и кфСРПВ, ряд направлений остаётся недостаточно изученным среди пациентов с ХСН. Во-первых, суточный профиль центрального давления при ХСН описан фрагментарно: референсные значения и типы ночного снижения 24-часового центрального давления определены преимущественно для общей популяции или с анамнезом АГ [146, 155], тогда как у больных СН - категории, для которой характерны нарушенный циркадный ритм давления, высокая частота нон-диппинга и скрытых гипотензивных эпизодов, - соотношение суточных фенотипов периферического и центрального давления систематически не было описано. Это важно, так как именно ночные и амбулаторные показатели давления превосходят офисные по прогностической ценности [163], а у пациентов с ХСН безопасное титрование четырёхкомпонентной терапии зависит от выявления скрытого низкого давления, не выявляемого при разовом измерении. Во-вторых, суточная динамика параметров артериальной ригидности при ХСН остаётся недостаточно изученным. Если СРПВ изучено в общей популяции и при

инсульте [39, 75], то у пациентов с СН отсутствуют как утверждённые референсные значения для суточных показателей жёсткости, так и данные об их прогностической значимости; до конца неясно, несут ли ночные показатели жёсткости дополнительную информацию по сравнению с разовым измерением и насколько сопоставимы разовый и суточный метод оценки. В-третьих, недостаточно изучены клинические ассоциации центрального давления и параметров ригидности с фракцией выброса и генезом заболевания, а также их связь с проводимой терапией: остаётся открытым вопрос, обладают ли отдельные классы препаратов (в частности, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа) самостоятельным влиянием на сосудистую жёсткость сверх гемодинамического эффекта.

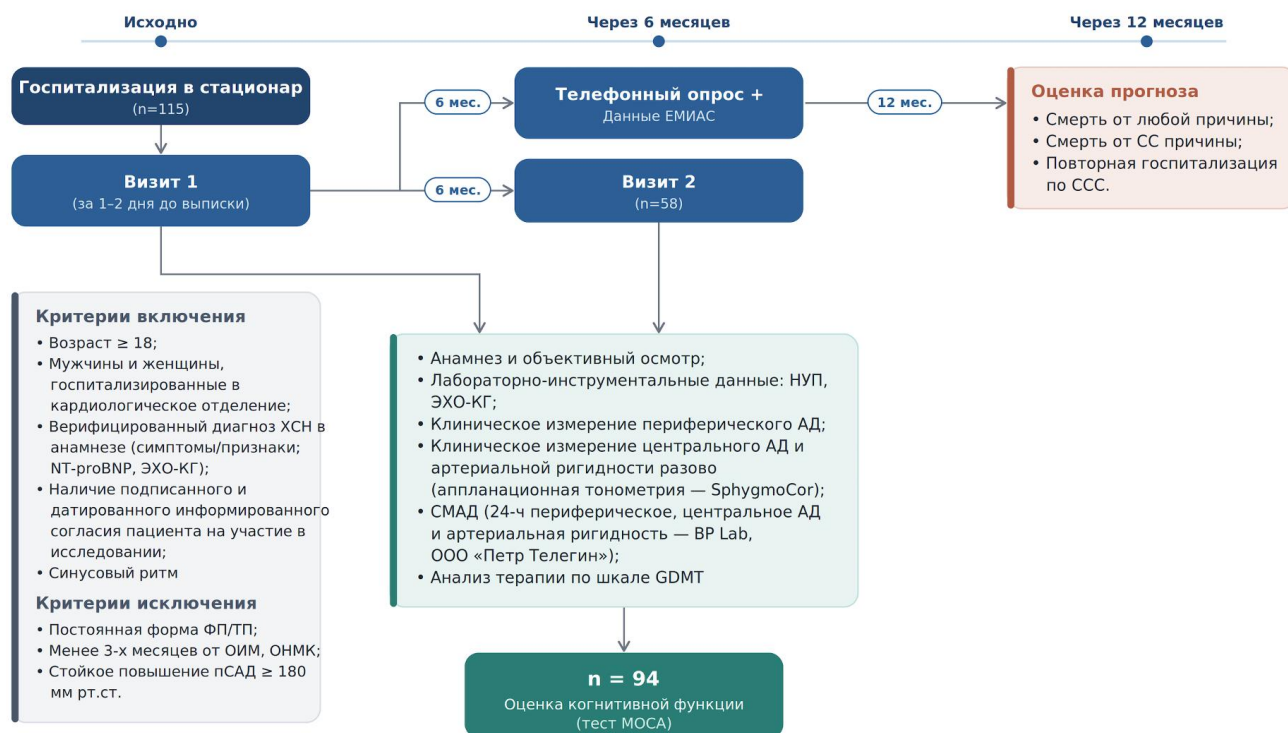
В-четвёртых, взаимосвязь центрального давления и артериальной ригидности с когнитивной функцией при СН недостаточно изучена. Существуют данные о роли сосудистого старения в развитии когнитивного дефицита в общей популяции [63, 111], однако данные о преимуществе центрального давления над периферическим неоднозначны [99, 112], пороговые значения СРПВ, определяющие снижение когнитивных функций у пациентов с ХСН, не определены.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в «Центре сердечной недостаточности» кафедры Внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева на базе Университетского клинического центра им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН с 2022 по 2025 год в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Университетской клиники РУДН. Все пациенты подписали форму добровольного ИС на участие в исследовании.

2.1. Характеристика пациентов, включенных в диссертационную работу

В исследование включено 115 пациентов с СН, подтвержденной в соответствии с рекомендациями (наличием типичных симптомов, соответствующими объективными признаками, величиной ФВ, структурными изменениями камер сердца, а также повышением уровня натрийуретического пептида) [24]. Были включены пациенты старше 18 лет с синусовым ритмом, подписавших ИС на участие в исследовании. Не включали пациентов с постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий, с перенесенным в предыдущие 3 мес ИМ или инсультом, стойким повышением САД ≥ 180 мм рт.ст. Основные процедуры исследования проводились за 1-2 дня до выписки из стационара. Через 6 мес 58 пациентов пришли на повторный осмотр, при этом снова были выполнены основные процедуры исследования. У тех пациентов, которые не смогли повторно приехать в клинику, оценка состояния здоровья проводилась при телефонном контакте и по данным системы ЕМИАС. Оценка исходов проводилась посредством телефонных контактов и по данным ЕМИАС через 12 месяцев после выписки. В качестве конечных точек рассматривали смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистой причины и повторную госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (Рисунок 1).



Сокращения: АД — артериальное давление; GDMT — медикаментозная терапия, направленная на улучшение прогноза при сердечной недостаточности (Guideline-Directed Medical Therapy); ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система; МОСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); мес. — месяцы; NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; НУП — натрийуретический пептид; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; пСАД — периферическое систолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ССС — сердечно-сосудистое событие; ТП — трепетание предсердий; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЭХО-КГ — эхокардиография.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

У всех пациентов по данным сбора анамнеза и ЕМИАС проводилась оценка принимаемой терапии на догоспитальном этапе, в момент поступления, перед выпиской и на амбулаторном этапе после госпитализации. Прицельно оценивался прием препаратов из классов блокаторов РААС (иАПФ/БРА/АРНИ), ББ, АМКР, иНГЛТ2, диуретической терапии. Анализировалась оптимальность доз

принимаемых препаратов и частота приема квадритерапии. Оптимальность медикаментозной терапия (ОМТ) оценивалась по шкале Guideline-directed medical therapy (GDMT) (Рисунок 2), суммарный балл находился в диапазоне от 0 до 9 [59].

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

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; АРНИ — антагонисты рецепторов к ангиотензину II + ингибитор неприлизина (сакубитрил/валсартан); β -блокаторы — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Рисунок 2 – Оценка оптимальности медикаментозной терапии по шкале GDMT

2.2. Методы обследования пациентов

2.2.1. Рутинное обследование

Клиническое обследование

Проведено стандартное физическое обследование с клинической оценкой выраженности застоя, антропометрией (рост, вес, ОТ). Измерения роста и массы тела выполнялись утром без обуви и верхней одежды с использованием ростомера и напольных весов. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле ($\text{вес(кг)}/\text{рост}^2(\text{м}^2)$). Избыточной массой тела считали ИМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирением – ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, абдоминальным ожирением- окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин. Клинический статус пациентов оценивали 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 определялась согласно клиническим рекомендациям РКО 2024 [24].

Лабораторные методы исследования.

Необходимый объём крови из локтевой вены брали в утренние часы натощак, не ранее чем через 12 часов после последнего приёма пищи. Выполняли следующие тесты:

- общий анализ крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, уровня гемоглобина;
- биохимический анализ крови для оценки уровня глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, электролитов, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛВП-ХС, ЛНП-ХС), триглицеридов (ТГ), общего белка, трансаминаз, билирубина. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (KDIGO, 2012);
- NT-proBNP в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы PATHFAST на одноимённом анализаторе методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLEIA) с диапазоном измерения 15–30000 пг/мл. Референсные значения составляли 0–125 пг/мл.

Инструментальные методы исследования.

Фиксировались данные стандартных инструментальных обследований, выполненных во время госпитализации, включая электрокардиографию в стандартных отведениях (ЭКГ) и эхокардиографию (аппарат Vivid E90 (GE Healthcare, США)).

Классификация хронической сердечной недостаточности по значению ФВ (определена по методу Симпсона) осуществлялась в соответствии с актуальными рекомендациями:

- при ФВ $\leq 40\%$ диагностировали СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ);
- при ФВ 41–49% — СН с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ);
- при ФВ $\geq 50\%$ — СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ).

СНунФВ подтверждали при наличии признаков структурного поражения сердца:

увеличения размера левого предсердия (ЛП), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ЭХО-признаков нарушения наполнения ЛЖ. СНсФВ подтверждали при наличии концентрической ГЛЖ (индекс массы ЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин и ≥ 115 г/м² у мужчин; индекс относительной толщины стенок ЛЖ $>0,42$), расширении ЛП; доплеровском соотношении E/e' в покое >9 ; уровне NT-proBNP/НУП $>125/35$ пг/мл при синусовом ритме или $>365/105$ пг/мл при ФП; СДЛА >35 мм рт.ст. или скорости трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с.

Дальнейший анализ проводили в подгруппах с ФВ $\geq 50\%$ и $<50\%$.

2.2.2. Клиническое измерение периферического и центрального АД

АД в плечевой артерии измеряли валидированным осциллометрическим устройством (UA 787, AND, Япония) с подбором манжеты по размеру для каждого пациента. Измерения проводили утром до 10:00 в положении сидя после 5-15 мин отдыха в спокойной обстановке трижды с интервалом 1 мин на обеих руках до приема препаратов. За час перед измерением исключалось воздействие факторов, повышающих АД. В анализ включали среднее из двух последних измерений на руке с более высоким АД, после чего за 1 мин определяли ЧСС.

Клиническое центральное САД определяли при аппланационной тонометрии, интерпретируя результаты по референсным значениям для здоровой популяции (Таблица 2).

Таблица 2 – Индивидуальные нормативы центрального систолического АД с учетом возраста и пола [66]

Пол	Медиана центрального САД, мм рт.ст.						
	Возраст, годы						
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мужской	105	103	103	106	110	114	116
Женский	97	95	98	102	110	114	118

Сокращения: САД – систолическое артериальное давление.

2.2.3. Суточное мониторирование периферического и центрального АД

Суточное мониторирование центрального и периферического АД проводили стандартным методом на валидированном осциллометрическом приборе VPLab

Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Пациентам давали инструкции по проведению и мерам для получения достоверных данных; манжету индивидуально подбирали и накладывали на плечо неведущей руки на 2 см выше локтевой ямки. Измерения выполнялись автоматически в течение 24 часов с интервалом 15 мин днем (07:00-23:00) и 30 мин ночью (23:00-07:00). Пациенты вели дневник активности, сна, приёма лекарств и симптомов. Валидными считали результаты с >85% успешных измерений. Анализировали средние суточные/дневные/ночные значения периферического и центрального САД, ДАД и ПД, амплификацию ПД ($\text{ПДпл/ПДао} \times 100\%$); дневную и ночную вариабельность периферического и центрального САД и ДАД. Повышением вариабельности САД считали значения ≥ 15 мм рт.ст днем и ночью, ДАД – ≥ 14 мм рт.ст. днем и ≥ 12 мм рт.ст. ночью. Фенотипы периферического АД определяли в соответствии с КР РФ по АГ [8] (Таблица 3).

Таблица 3 – Критерии фенотипирования пациентов по уровню периферического клинического и амбулаторного АД

Фенотип	АД, мм рт.ст.			
	Клиническое	Дневное	Ночное	24 ч
Истинный контроль АД	<140/90	<135/85	<120/70	<130/80
Истинная неконтролируемая АГ	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 120/70$	$\geq 130/80$
Скрытая неэффективность лечения	<140/90	$\geq 135/85$	$\geq 120/70$	$\geq 130/80$
Ложная неэффективность лечения	$\geq 140/90$	<135/85	<120/70	<130/80

Сокращения: АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление

На основании предложенных в 2022 г. Т.Weber критериев повышения центрального АД в течение суток (Таблица 4) проводили аналогичное сопоставление клинического и суточного центрального АД [155]. Изолированную

ночную АГ определяли как повышение ночного периферического и центрального АД при нормальных клинических и дневных значениях.

Таблица 4 – Средние значения центрального АД в течение суток [155]

	24 ч (сред.)	День (сред)	Ночь (сред.)
САД, мм рт.ст.	120	125	115

Сокращения: САД- систолическое артериальное давление.

На основании значений суточного индекса пациентов относили к дипперам (СИ 10-20%), нон-дипперам (СИ 0-<10%), овер-дипперам (СИ >20%) и найт-пикерам (СИ <0%). Для дальнейшего анализа всех пациентов с СИ <10% объединяли в группу «нон-диппинг», с СИ \geq 10% — в группу «диппинг».

2.2.4. Характеристика параметров артериальной ригидности разово и в течение суток

Состояние артериального русла оценивали по прямым (кфСРПВ) и косвенным маркерам (центральное АД, градиент жёсткости) при проведении аппланационной тонометрии (Sphygmosor, AtCor, Австралия) по стандартному протоколу в спокойной обстановке при комнатной температуре. Пациент находился в положении лёжа после 10-15 минут отдыха; за 2-3 часа исключали курение и кофе. Перед процедурой двукратно измеряли АД на плечевой артерии правой руки автоматическим сфигмоманометром UA-787 (AND, Япония), второе значение вносили в программу для калибровки центрального АД. Пульсовые волны регистрировали высокоточным пьезоэлектрическим датчиком последовательно на правой лучевой, сонной и бедренной артериях (индекс качества \geq 80%). На основе лучевой ПВ программа автоматически рассчитывала центральную пульсовую волну с помощью генерализованного преобразования, определяя аортальное давление (систолическое, диастолическое, пульсовое), давление усиления, амплитуды P1/P2, индекс прироста (стандартизированный на ЧСС 75 уд/мин), время возврата отражённой волны и амплификацию АД. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) рассчитывали после ввода центрального диастолического и среднего АД. Длина аорты определялась как разница расстояний (яремная вырезка–бедренная минус сонная–яремная вырезка).

Каротидно-феморальная СРПВ (кфСРПВ) вычислялась автоматически: $СРПВ = D/t$, где D — расстояние между сонной и бедренной артериями, t — транзитное время по ЭКГ. Критериями повышения артериальной ригидности считали кфСРПВ > 10 м/с [158], референсные значения кфСРПВ, определенные для здоровой популяции (Таблица 5) [90], центрального пульсового давления ≥ 50 мм рт. ст. [49, 136], индекса прироста $\geq 25\%$ [32]. Для определения градиента артериальной жесткости дополнительно оценивали СРПВ на каротидно-радиальном сегменте (крСРПВ) по описанному выше алгоритму. Градиент артериальной жесткости рассчитывался как отношение кфСРПВ/крСРПВ, его утратой считалось значение ≥ 1 [60, 98].

Таблица 5 – Референсные значения медианы каротидно-феморальной СРПВ (м/с) в зависимости от возраста и уровня систолического АД

Возрастная категория, годы	Категория АД				
	Оптимальное	Нормальное	Высокое нормальное	АГ 1 степени	АГ 2/3 степени
<30	6,0	6,4	6,7	7,2	7,6
30-39	6,5	6,7	7,0	7,2	7,6
40-49	6,8	7,4	7,7	8,1	9,2
50-59	7,5	8,1	8,4	9,2	9,7
60-69	8,7	9,3	9,8	10,7	12,0
≥ 70	10,1	11,1	11,2	12,7	13,5

Сокращения: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

Проводилась оценка усиления САД от центра к периферии: низкой амплификацией считалась разница менее 5 мм рт.ст., высокой – разница более 15 мм рт.ст.[115].

При суточном мониторинговании оценивали амплификацию ПД, а также изменения параметров артериальной ригидности от дня к ночи и их сопоставимость с разовым измерением. Для оценки суточного ритма параметров артериальной ригидности проводилась оценка степени их ночного снижения (СНС) по следующей формуле $СНС = (\text{день} - \text{ночь})/\text{день} \times 100\%$ [7]. Нормальная СНС СРПВ находилась в диапазоне 11-18%, значения ниже или выше расценивались как недостаточная или избыточная СНС.

2.2.5. Оценка когнитивной функции

Всем пациентам проводилась оценка когнитивной функции посредством теста МоСа (Монреальская шкала оценки когнитивной функции) в спокойной обстановке без отвлекающих слов, внешних факторов [97]. Тест проводили за 1-2 дня до выписки и повторно на амбулаторном визите через 6 мес. Нормальными считали значения 26-30, снижением КФ – значения <26, выраженным снижением – значения <19 [113] (Рисунок 3).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций		ИМЯ: _____		Дата рождения: _____	
		Образование: _____	Пол: _____	ДАТА: _____	
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки 		Скопируйте куб 	Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ
[]		[]	[]	[]	___/5
НАЗЫВАНИЕ 		[]	[]	[]	___/3
ПАМЯТЬ Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО БАРХАТ ЦЕРКОВЬ ФИАЛКА КРАСНЫЙ	нет баллов		
ВНИМАНИЕ Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2		[] 2 1 8 5 4		___/2	
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибках.		[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б		___/1	
Серийное вычитание по 7 из 100. 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		___/3	
РЕЧЬ Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []		[]		___/2	
Беглость речи! за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] _____ (N ≥ 11 слов)		[]		___/1	
АБСТРАКЦИЯ Что общего между словами, например, Банан-яблоко и фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка		[]		___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО [] БАРХАТ [] ЦЕРКОВЬ [] ФИАЛКА [] КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ Подсказка категории Многократный выбор					
ОРИЕНТАЦИЯ [] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город		[]		___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30	
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30	
				Добавить 1 балл, если образование ≤ 12	

Рисунок 3 – Монреальская шкала оценки когнитивной функции

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). 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. При ассиметричном распределении описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 - Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, при нормальном распределении данных статистическую значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (при нормальном распределении), с помощью критерия Краскела-Уоллиса (при ассиметричном распределении). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При построении кривых Каплана-Мейера была оценена частота достижения первичной конечной точки. Различия в достижении первичной конечной точки оценивались с помощью теста отношения правдоподобия. Для оценки прогностической значимости факторов в отношении наступления комбинированной конечной точки использовали однофакторные модели регрессионного анализа Кокса, рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Влияние независимых предикторов на исход оценивалось с помощью регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модель, были выбраны в соответствии с их клинической значимостью. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика группы наблюдения

Основной анализ проводили по двум группам в зависимости от величины ФВ: пациенты с СНсФВ (ФВ $\geq 50\%$) – n=50 человек (43,5%) и пациенты с ФВ $< 50\%$ – 65 человек (56,5%), среди которых 17 человек с СНунФВ (14,8% от общего числа наблюдаемых), сопоставимых по основным характеристикам с группой с низкой ФВ. Включены преимущественно пациенты пожилого возраста, мужчины составили чуть больше половины. АГ в анамнезе имела у большинства пациентов, независимо от значений ФВ. Среди других наиболее частых причин развития СН – ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе анамнез ИМ. Большинство пациентов имели III ФК СН по классификации NYHA. СД в анамнезе выявлен у каждого третьего пациента, известная ХБП – у каждого пятого. (Таблица 6).

Таблица 6 – Общая характеристика пациентов в зависимости от ФВ (n=115)

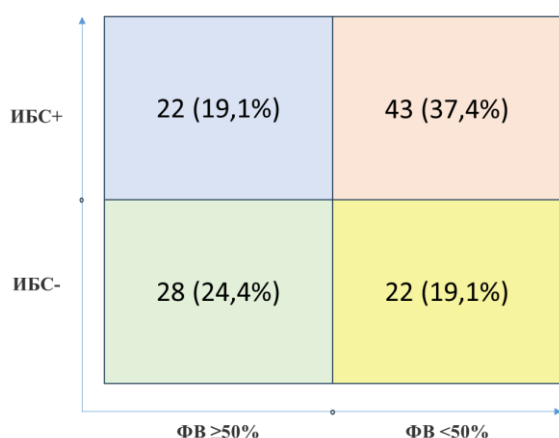
Показатели	Общая группа n=115	ФВ $\geq 50\%$ n=50 (43,5%)	ФВ $< 50\%$ n=65 (56,5%)	P
Возраст, лет	72 [62;81]	73 [63,5;81,5]	71 [62;78]	0,57
Мужчины	67 (58,3)	28 (56)	39 (60)	0,67
Курение	34 (29,6)	18 (36)	16 (24,6)	0,18
ИМТ, кг/м ²	30,2 [25,7;36,4]	34,2 [30;39,9]	28,8 [25,9;35,9]	0,02
Анамнез АГ	99 (86)	41 (82)	58 (89,2)	0,29
ИБС	65 (56,5)	22 (44)	43 (66,2)	0,02
Анамнез ИМ	52 (45,2)	13 (26)	39 (60)	$< 0,01$
СД	36 (31,3)	15 (30)	21 (32,3)	0,64
Анамнез ХБП	22 (19,1)	8 (16)	14 (21,5)	0,48
ФВ, %	47 [30;55]	55 [54;57,7]	30 [24;39]	$< 0,01$
ФК (NYHA) I/II/III/IV	1 (0,9)/11 (9,6)/69 (60)/34 (29,5)	1 (2)/6 (12)/31 (62)/12 (24)	0/5 (7,7)/38 (58,5)/22 (33,8)	0,41
Длительность СН, годы	2 [0,7;7,5]	2 [0,6;6]	3 [1;10]	0,54
NT-proBNP, пг/мл	1263 [728,2;3849]	831,1 [453;1230]	2115,3 [1192,3;6858]	$< 0,01$
Креатинин, мкмоль/л	100,6 [89,4;125,1]	100,3 [88,5;118,6]	101,7 [89,1;128,9]	0,54

СКФ СКД EPI, мл/мин/1,73м ²	62 [41;85]	64 [45;85]	61 [40,5;84,8]	0,84
---	------------	------------	----------------	------

Примечание: все количественные данные представлены в виде медианы (IQR), качественные – в виде n (%).

Сокращения: АГ- артериальная гипертензия; ИБС- ишемическая болезнь сердца; ИМ- инфаркт миокарда; ИМТ- индекс массы тела; MoCa- монреальская шкала оценки когнитивной функции; NT-proBNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; NYHA- Функциональная классификация хронической сердечной недостаточности, разработанная Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией; СН- сердечная недостаточность; ФВ- фракция выброса; ФК- функциональный класс; ХБП- хроническая болезнь почек; ХСН- хроническая сердечная недостаточность.

Анализ также проводили в подгруппах, выделенных в зависимости от ишемической (56,5%) и неишемической этиологии СН (43,5%). Показано отсутствие достоверных отличий между подгруппами по частоте АГ (87,7% и 84% соответственно, $p=0,6$). Пациенты с ишемическим генезом характеризовались более низкой ФВ (38% [26;54%] против 51,5% [39,3;55%], $p<0,01$), более частым ИМ в анамнезе (у 51 (78,5%) против 1 (2%), $p<0,01$) и большей длительностью СН (4 [1;9] лет против 1 [0;4] года, $p<0,01$). Наибольшее количество обследованных (37,4%) характеризовались сочетанием снижения ФВ $<50\%$ и анамнеза ИБС (Рисунок 4).



Сокращения: ИБС- ишемическая болезнь сердца; ФВ- фракция выброса

Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от ФВ и наличия в анамнезе ИБС

Анализ через 6 мес проводился среди 58 человек, которые смогли повторно прийти в клинику (Таблица 7). В целом отмечено статистически

значимое нарастание медианы ФВ ЛЖ (с 45,5% [31;54] до 46% [33,2;55], $p=0,04$), снижение балла ШОКС (с 8 [6;10] до 3,5 [2;6], $p<0,01$), нарастание СКФ (с 56 [44,5;74,8] до 66 [44;87,7] мл/мин/1,73 м², $p=0,02$), а также тенденция к снижению NT-proBNP (с 1152 [606,2;3605] до 759,0 [381,4;2158] пг/мл, $p=0,08$).

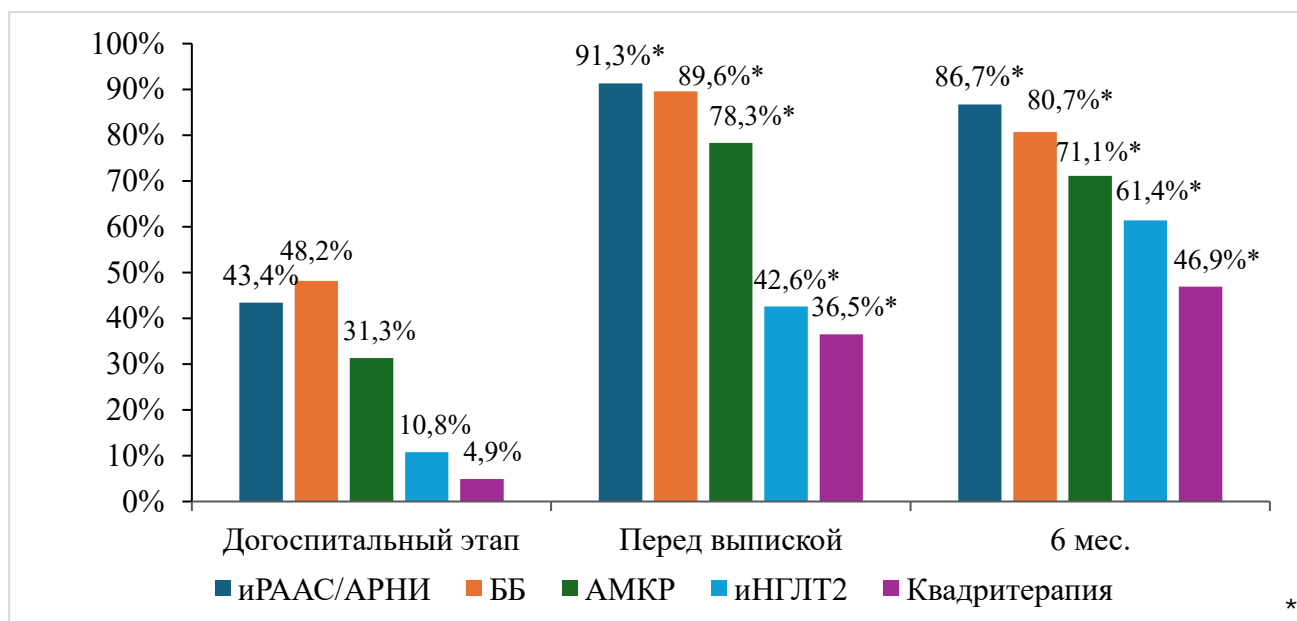
Таблица 7 – Общая характеристика пациентов, пришедших на повторный визит через 6 месяцев (n=58)

Показатели	ФВ <50%	ФВ ≥50%	p
	n=34	n=24	
Возраст, лет	70 [60;78]	73 [57,7;81,2]	0,87
Мужчины, n (%)	21 (91,1%)	14 (58,3%)	0,79
Курение, абс. (%)	12 (35,3%)	10 (41,7%)	0,79
ИМТ, кг/м ²	27,8 [23,4;32,3]	34,4 [29,1;39,8]	< 0,01*
Длительность СН, годы	2 [1;10]	1,5 [0,5;6,2]	0,56
Анамнез АГ, абс., (%)	30 (88,2%)	19 (79,2%)	0,47
ИБС, абс., (%)	24 (70,6%)	10 (41,7%)	0,03*
ПИКС, абс., (%)	22 (64,7%)	6 (25%)	<0,01*
СД, абс., (%)	23 (67,6%)	17 (70,8%)	1
ХБП, абс., (%)	6 (17,6%)	4 (16,7%)	1

Примечание: все количественные данные представлены в виде медианы (IQR), качественные – в виде n (%).

Сокращения: АГ- артериальная гипертензия; ИБС- ишемическая болезнь сердца; ИМТ- индекс массы тела; ПИКС- постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ХБП- хроническая болезнь почек; ХСН- хроническая сердечная недостаточность.

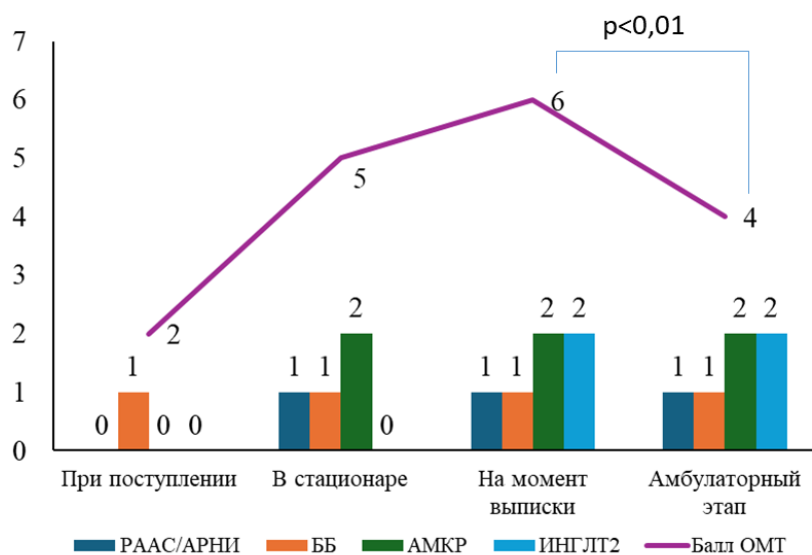
Частота приема оптимальных доз большинства препаратов после выписки из стационара по сравнению с периодом до госпитализации выросла в примерно 2 раза, иНГЛТ2 – в 6 раз. Частота приема четырехкомпонентной терапии после выписки выросла в 10 раз, но при этом не достигла 50% (Рисунок 5). Балл по шкале GDMT в период госпитализации был выше, чем после выписки: 6 [3,5;8] против 4 [0;6], $p<0,01$ (Рисунок 6). Частота приема статинов на догоспитальном этапе составляла 32,2%, через 6 мес – 74,8% ($p<0,01$).



Примечание: $*-p < 0,01$ по сравнению с догоспитальным этапом.

Сокращения: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ – бета-адреноблокаторы, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

Рисунок 5 – Частота приема целевых доз препаратов в ходе исследования



Сокращения: АРНИ- ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина; иРААС- ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ББ- бета-адреноблокатор; иНГЛТ2- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

Рисунок 6 – Динамика назначения терапии и балла ОМТ (GDMT) в процессе наблюдения

Конечные точки через 12 мес. зарегистрированы у 66 (57,4%): всего умерло 26 (23%) пациентов, от СС причин 23 (20%); 49 человек (42,6%) были повторно госпитализированы с СН.

3.2. Изучение клинического периферического и центрального АД и их влияния на прогноз через 12 месяцев

3.2.1. Изменения клинического периферического и центрального АД

Группы, выделенные в зависимости от величины ФВ, не различались по уровню периферического АД. Центральное САД было ниже в группе с нФВ. Группы, выделенные в зависимости от анамнеза ИБС, были сопоставимы по периферическому и центральному АД (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика клинического периферического АД в зависимости от ФВ и ИБС

Параметр	ФВ \geq 50% n=50 (43,5%)	ФВ <50% n=65 (56,5%)	P
пСАД, мм.рт.ст.	138 [112;159]	130 [114;140]	0,57
пДАД, мм.рт.ст.	71 [61;91]	70 [60;84,5]	0,55
ЧСС, уд./мин	73 [62;84]	80 [73,5;90]	0,02
цСАД, мм.рт.ст	116 [99;134]	104,5 [94,7;117,2]	0,02
цДАД, мм.рт.ст	75 [68;80]	70 [65,7;80]	0,21
	ИБС, n=65 (56,5%)	Без ИБС, n=50 (43,5%)	P
пСАД, мм.рт.ст.	133 [111;148]	135,5 [112,5;156,5]	0,44
пДАД, мм.рт.ст.	73 [60;89]	70 [60;86]	0,79
ЧСС, уд/мин	78 [70;85,5]	78 [65;91]	0,67

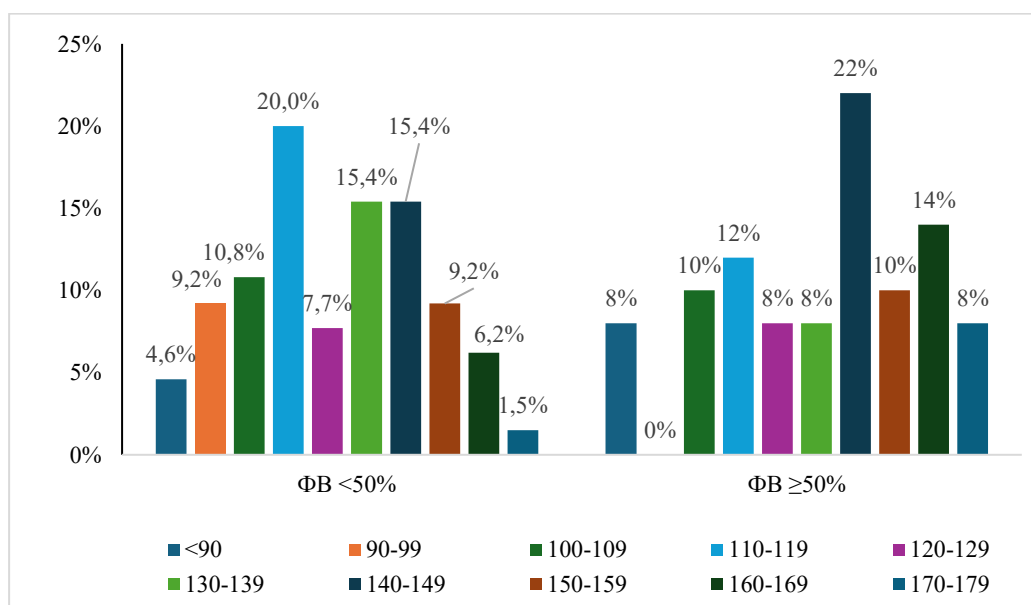
цСАД, мм рт.ст.	108 [95;119,5]	113 [98;137]	0,11
цДАД, мм рт. ст.	70 [64;80]	71,5 [68;80,7]	0,22

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR)

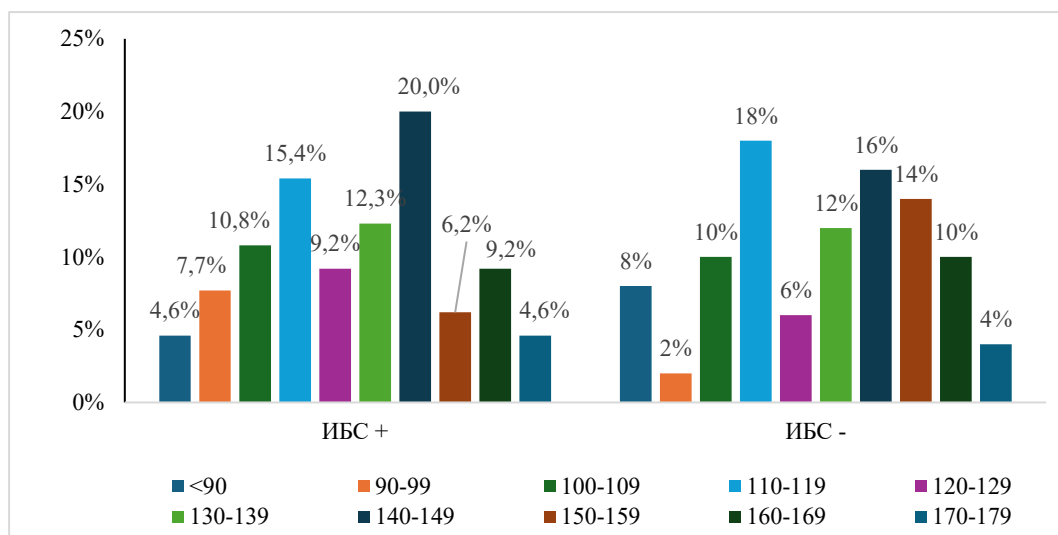
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; п — периферическое, ц — центральное.

Частота повышения периферического САД ≥ 140 мм рт.ст. составила для общей группы 40% (при ФВ $\geq 50\%$ - 54%, при ФВ $< 50\%$ - 32,3% ($p=0,17$)); частота повышения пСАД ≥ 130 мм рт.ст. — 52,2%, 62% и 47,7% соответственно, ($p=0,17$). Показано, что у большинства пациентов с ФВ $< 50\%$ САД лежит в диапазоне 110-119 мм рт.ст., частота значений периферического САД при поступлении < 140 мм рт.ст. составляет 67,7%, САД < 100 мм рт.ст. — 13,8%. Часто пациентов с ФВ $\geq 50\%$ (16%) САД находится в диапазоне 140-149 мм рт.ст., значения САД < 140 мм рт.ст. наблюдались в 46% случаев, ниже 130 мм рт.ст. — в 38%, ниже 100 мм рт.ст. — в 8%. В подгруппах, выделенных в зависимости от наличия ИБС в анамнезе, также не было достоверных различий по частоте повышения пСАД: частота его повышения ≥ 140 мм рт.ст. составила 40%, а повышения ≥ 130 мм рт.ст. — 52,3% (Рисунок 7).

А.



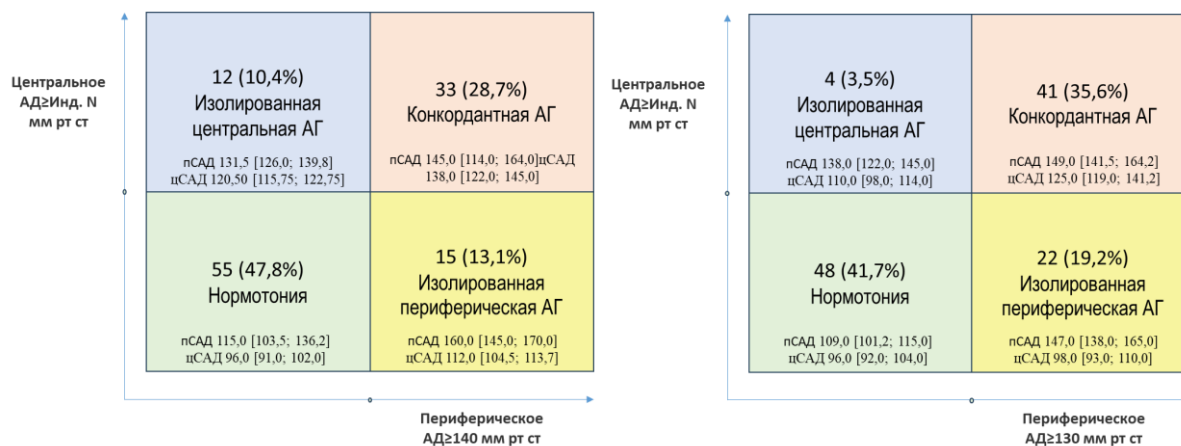
Б.



Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ- фракция выброса.

Рисунок 7 – Распределение пациентов по уровню периферического САД в зависимости от ФВ (А) и анамнеза ИБС (Б)

Повышение центрального САД зарегистрировано в 39,8% случаев. Не отмечено значимых различий в частоте его повышения в подгруппах, выделенных в зависимости от ФВ (32,8% при ФВ <50% и 49% при ФВ \geq 50% $p=0,08$) и анамнеза ИБС (38,1% в группе с ИБС и 42% без нее, $p=0,67$). При анализе сопоставимости повышения периферического и центрального САД, показано, что при использовании в качестве порогового значения повышения пСАД 140 мм рт.ст. дискордантность изменений цСАД отмечалась в 23,5% случаев с изолированным повышением цСАД в 10,4% случаев. Для порогового значения пСАД 130 мм рт.ст. дискордантность отмечена в 22,7% случаев с изолированным повышением цСАД в 3,5% случаев (Рисунок 8).

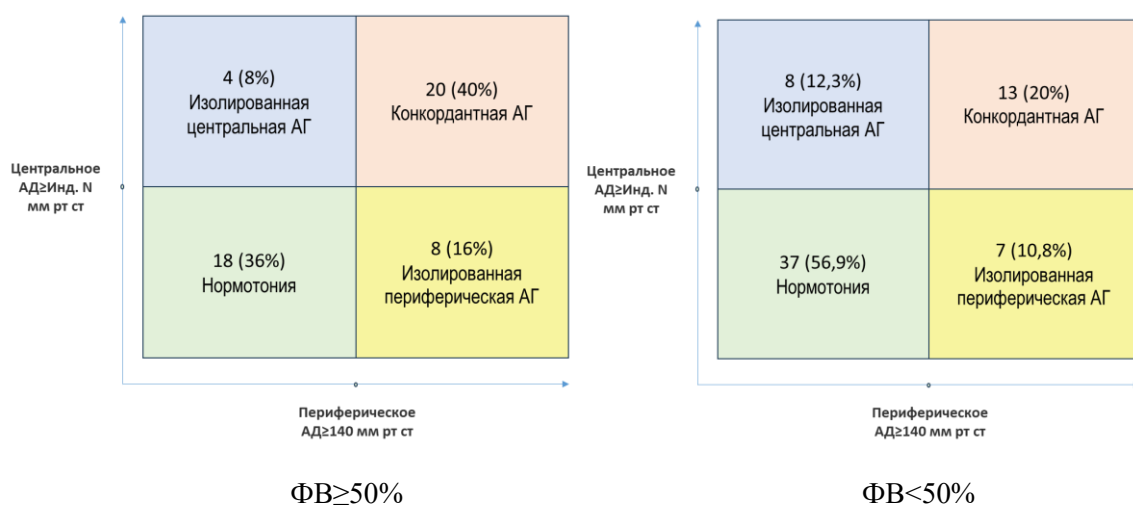


Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

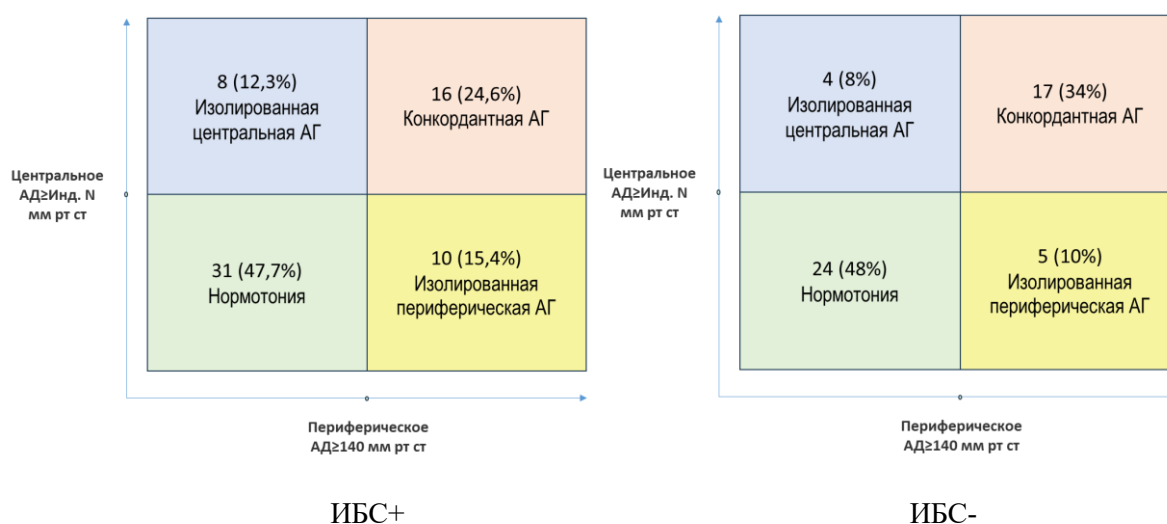
Рисунок 8 – Распределение пациентов в зависимости от изменений периферического и центрального САД

Аналогичный анализ проведен в подгруппах, выделенных в зависимости от величины ФВ (Рисунок 9А) и анамнеза ИБС (Рисунок 9Б). Дискордантность изменений цСАД в группе с ФВ $\geq 50\%$ составила 24%, в группе с ФВ $< 50\%$ - 23,1%, у пациентов с анамнезом ИБС – 27,7%, без ИБС – в 18% случаев.

А.



Б.



Сокращения: АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ – фракция выброса

Рисунок 9 – Распределение пациентов в зависимости от изменений периферического и центрального АД в подгруппах, выделенных в зависимости от ФВ (А) и анамнеза ИБС (Б)

Проведен анализ группы наблюдения по четырем подгруппам в зависимости от наличия ИБС и величины ФВ. У пациентов с ФВ <50% ИБС в анамнезе имелась у 66,2%, при ФВ \geq 50% - у 44%. Показано, что пациенты с сохраненной ФВ и ИБС в анамнезе по сравнению с группой без ИБС характеризовались более высокими значениями периферического САД, ПД и были сопоставимы по периферическому ДАД и центральному АД. Пациенты с ФВ <50% и ИБС при сравнении с группой без ИБС характеризовались более низкими значениями периферического САД и центрального АД (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика клинического периферического и центрального АД в зависимости от анамнеза и значений ФВ

Показатели	ИБС+		ИБС-		p
	ФВ \geq 50% n=22 (19,1%) (1)	ФВ <50% n=43 (37,4%) (2)	ФВ \geq 50% n=28 (24,4%) (3)	ФВ <50% n=22 (19,1%) (4)	
пСАД мм рт.ст.	147,5 [138;167,2]	117 [104;139]	131 [107,5;155,5]	137 [116;156]	1-3 (0,03), 1-2 (0,01) 2-4 (0,01)
пДАД мм рт.ст.	77 [70;92]	70 [60;80,7]	66 [60,7;86,2]	71,0 [60;85]	0,7
пПД мм рт. ст.	65,5 [56,5;85,2]	49 [41,5;54,5]	54,5 [36,7;73,7]	60,5 [53,7;67]	1-3 (0,03), 1-2 (0,01) 2-4 (<0,01)
ЧСС, уд./мин.	71 [66;80]	80,5 [73,2;89,7]	73,5 [62;85,2]	80 [74;92]	1-2 (0,02)
цСАД мм рт.ст.,	119 [100;136]	102,5 [93;113]	113 [97,5;127,2]	114 [98,5;138]	2-4 (0,01), 1-2 (0,01)
цДАД мм рт.ст.	79 [69;84]	70 [63,5;75]	73 [68;78,2]	70,5 [68,2;90]	2-4 (0,05)
цПД мм рт.ст.	38 [36;58]	33 [24;41]	36,5 [27,5;47]	37,5 [30,2;46]	1-2 (0,01)

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений, n – периферическое, ц – центральное.

Группа с изолированным повышением цСАД выше индивидуальной нормы и нормальным пСАД отличалась от группы с изолированным повышением пСАД ≥ 140 мм рт.ст. и нормальным цСАД по возрасту, а группа с нормальным периферическим и центральным АД отличалась от группы с их повышением по ФВ. Остальные показатели между группами значимо не различались (Таблица 10).
Таблица 10 – Характеристика пациентов в зависимости от значений периферического и центрального систолического АД

Параметры	цАГ-		цАГ+	
	пАГ-	пАГ+	пАГ-	пАГ+
N (%)	55 (47,8%)	15 (13%)	12 (10,4%)	33 (28,8%)
Мужчины	35 (63,6%)	7 (46,7%)	8 (66,7%)	17 (51,5%)
Анамнез ИБС	31 (56,4%)	10 (66,7%)	8 (66,7%)	16 (48,5%)
Анамнез ИМ	28 (50,9%)	6 (40,0%)	7 (58,3%)	11 (33,3%)
СД	13 (23,6%)	6 (40%)	3 (23%)	15(44,1%)
Курение	14 (25,5%)	3 (20,0%)	7 (58,3%)	10 (30,3%)
ФК NYHA III+IV	48 (87,3%)	13 (86,7%)	11 (91,7%)	31 (93,9%)
Возраст, годы	72,5 [62;78,5]	80,5 [73,2;84,2]*	63 [55;68,5]	71 [59;82]
Длительность СН, годы	1,5 [0,4;5]	7,5 [2,2;10]	2 [1,2;4]	2 [0,5;10]
ШОКС, баллы	8 [6;10]	10,5 [6,7;11,5]	7,5 [5,5;9,2]	9 [7;9]
ФВ ЛЖ, %	38,5 [27;54]	40 [32,7;51,2]*	41,5 [26;51,7]	54 [40;55]*

*Примечание: количественные данные представлены в виде Me (IQR), качественные – в виде n (%). *-p<0,05 по сравнению с группой без повышения центрального АД при сравнении по критерию Манна-Уитни.*

Сокращения: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, п – периферическое, ц – центральное.

Показано, что у пациентов с повышением цСАД относительно индивидуальной нормы по сравнению с нормой был выше ИМТ (33,3 [27,3; 39,4] против 28,5 [24,6; 34,4] кг/м², p=0,03. По остальным параметрам (пол, ИБС, ПИКС,

СД, курение, длительность СН, ФК (NYHA), креатинин, СКФ, НУП) группы не различались.

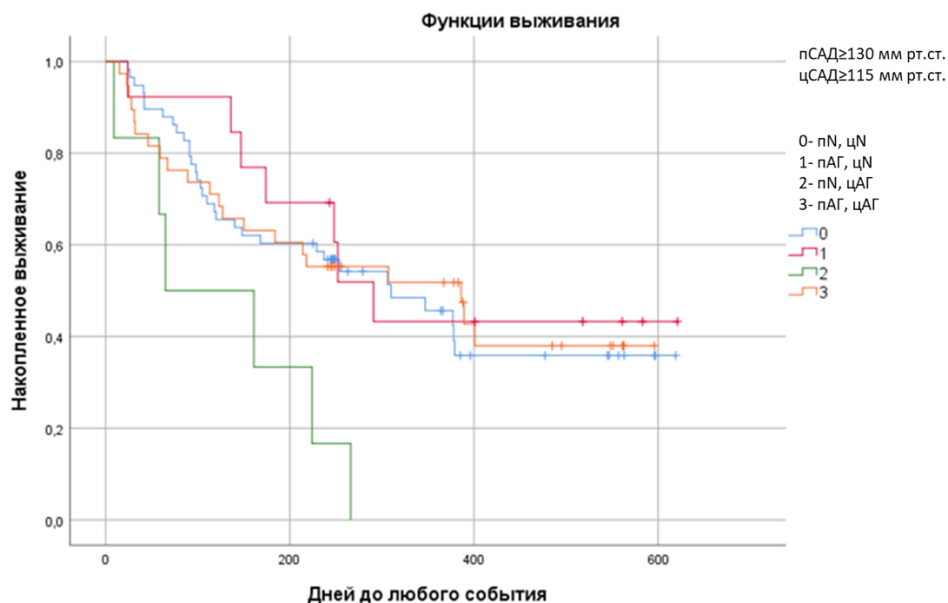
Проведен анализ амплификации САД от центра к периферии: низкой амплификацией считалась разница менее 5 мм рт.ст. (15,9%), высокой - разница более 15 мм рт.ст. (37,1%). Группы с низкой амплификацией при сравнении с высокой достоверно различались по баллу ШОКС (9 [7;9,7] против 6,5 [5;8,7], $p < 0,01$) соответственно, также отмечена статистически значимая разница между группами с низкой и нормальной амплификацией по частоте выявления сФВ (11 (61,1%) против 17 (32,1%), $p=0,048$) соответственно.

3.2.2. Динамика АД через 6 месяцев

Через 6 месяцев отмечено достоверное увеличение цСАД: в общей группе с 108 [94;117] до 112 [99;137] мм рт.ст., $p=0,02$. По остальным показателям центрального и периферического АД статистически значимой динамики не было отмечено. Частота повышения цСАД выше индивидуальных норм через 6 месяцев составила 47,4% (62,5% при ФВ $\geq 50\%$ и 35,3% при ФВ $< 50\%$, $p=0,04$).

3.2.3. Значение клинического периферического и центрального АД для прогноза

Наибольший риск достижения комбинированной конечной точки через 12 месяцев отмечен для сочетания периферического САД < 130 мм рт.ст. и центрального ≥ 115 мм рт.ст. во время госпитализации (Рисунок 10). Парные сравнения показали, что группа с изолированной центральной АГ имеет статистически значимо более низкую выживаемость по сравнению с остальными группами с нормальными значениями периферического и центрального АД ($p = 0,006$ по сравнению с нормальным пСАД и цСАД, $p=0,017$ для повышения пСАД и цСАД и $p=0,012$ для изолированного повышения пСАД).



Сокращения: АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, *n* – периферический, *ц* – центральный.

Рисунок 10 – Риск неблагоприятных исходов в зависимости от значений периферического и центрального САД во время госпитализации

В группе с изолированным повышением цСАД по сравнению с повышением периферического и центрального САД отмечены более низкие значения ФВ, ПД и более высокий ИМТ (Таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика групп, выделенных в зависимости от изменений периферического и центрального систолического АД

Показатели	пСАД <130, цСАД <115 мм рт.ст. (1)	пСАД ≥130, цСАД <115 мм рт.ст.(2)	пСАД <130, цСАД ≥115 мм рт.ст.(3)	пСАД ≥130, цСАД ≥115 мм рт.ст (4)	p
ИМТ, кг/м ²	27,7 [24,4;33,7]	30,2 [26,5;36,9]	36,9 [35,4; 44,9]	32,5 [27,1; 39,8]	0,005* p ₃₋₁ = 0,01
ФВ ЛЖ, %	38,5 [26,7;54,2]	38 [26;48]	50,5 [33;56,7]	53 [39,2;55]	<0,01* p ₄₋₁ = 0,02

Показатели	пСАД <130, цСАД <115 мм рт.ст. (1)	пСАД ≥130, цСАД <115 мм рт.ст.(2)	пСАД <130, цСАД ≥115 мм рт.ст.(3)	пСАД ≥130, цСАД ≥115 мм рт.ст (4)	p
					p4-2 = 0,03
цПД, мм.рт.ст,	30,5 [23;37,2]	32 [26;38]	37,5 [32,5;41]	50 [39;65,5]	<0,01* p4-1 < 0,01 p4-2 < 0,01

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: ИМТ— индекс массы тела; ЛЖ – левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление; ФВ — фракция выброса; цПД - центральное пульсовое давление.

3.3. Изучение параметров артериальной ригидности и их влияния на прогноз

3.3.1. Характеристика параметров артериальной ригидности при разовом измерении

У большинства пациентов с СН выявлено повышение маркеров артериальной ригидности: хотя бы одного – у 80%, двух – у 26%, трех – у 22,6%. Группы, выделенные в зависимости от величины ФВ, были сопоставимы по значениям изучаемых параметров ригидности, за исключением градиента жесткости, который был выше при ФВ ≥50%. Также в подгруппе с ФВ ≥50% отмечен тренд к более высокой частоте значений цПД ≥50 мм рт.ст. (Таблица 12).

Таблица 12 – Маркеры артериальной ригидности в зависимости от ФВ

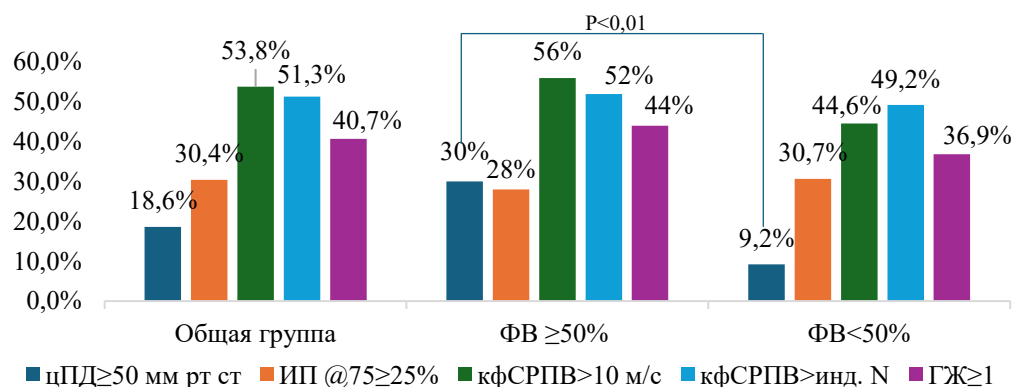
Параметры	Общая группа (n=115)	ФВ ≥50% (n=50)	ФВ <50% (n=65)	p
цПД, мм рт.ст.	37 [26;46]	37 [32; 51]	33,5 [24;42]	0,05
кфСРПВ, м/с	10,4 [8;12,8]	10,6 [8,8;13,1]	10 [7;12,1]	0,13

ИП@ЧСС 75, %	18 [7;29]	19 [8;29]	16,5 [6,8;22,7]	0,82
ВВОВ, мс	130 [114,7;148]	131 [118;146]	130 [112;150,5]	0,59
Амплификация ПД, %	132 [121;143]	131 [119;140]	133,5 [125,5;145,2]	0,1
Градиент жесткости	1,3 [0,9;1,9]	1,6 [1,2;2,3]	1,1 [0,8;1,6]	<0,01

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: ВВОВ – время возврата отраженной волны, ИП – индекс прироста (приведен к ЧСС 75 уд/мин), кф – каротидно-феморальный, ПД – пульсовое давление, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, п – периферический, ц – центральный.

Независимо от величины ФВ, наиболее частыми маркерами артериальной ригидности являлись повышение кфСРПВ и утрата градиента жесткости, а наиболее редким – повышение центрального ПД ≥ 50 мм рт.ст. (Рисунок 11).



Сокращения: ГЖ – градиент жесткости; ИП – индекс прироста; инд. N – индивидуальные нормы; кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; ФВ – фракция выброса; цПД – центральное пульсовое давление.

Рисунок 11 – Частота повышения маркеров артериальной ригидности в общей группе и в зависимости от величины ФВ

Закономерно, что у пациентов с повышением кфСРПВ > 10 м/с по сравнению с нормой значения ГЖ были достоверно выше 1,7 [1,3; 2,4] против 0,9 [0,7; 1,2], $p < 0,01$), а частота его утраты составила 93,9%. Однако даже в отсутствие повышения кфСРПВ утрата градиента жесткости встречалась в 52% случаев.

Между группами, выделенными в зависимости от наличия ИБС в анамнезе, не выявлено достоверных различий по значениям маркеров артериальной ригидности и частоте их повышения. Чаще всего встречалось повышение кфСРПВ выше индивидуальной нормы и кфСРПВ > 10 м/с: в группе с анамнезом ИБС –

26,5% и 25,6% соответственно, в группе без ИБС – 24,7% и 27,4% соответственно. Медианы значений маркеров ригидности в группах с и без анамнеза ИБС составили для кфСРПВ - 9,6 [7,7; 12,4] против 10,6 [9,0; 13,0], (м/с), $p=0,38$; для ГЖ – 1,2 [0,9; 1,6] против 1,4 [0,9; 2,4], $p=0,23$; для ИП@75 – 16,0 [4,5; 28,0] против 20,0 [12,0; 30,7], (%), $p=0,20$; для цПД – 37,0 [26,0; 43,0] против 37,0 [28,0; 46,0], (мм рт.ст.), $p=0,56$.

У пациентов с повышением кфСРПВ >10 м/с по сравнению с нормой был выше ИМТ (34,2 кг/м² [28,1;38,8] против 29,6 кг/м² [26,3;36,1], $p=0,05$) и чаще имелся СД в анамнезе (43,4% против 20,8%, $p=0,03$). У пациентов с повышением ГЖ ≥ 1 по сравнению с нормой был более низкий балл по ШОКС (7 [6;9] баллов против 10 [6;11] баллов, $p=0,04$) и более высокий ИМТ (33 [28,7; 36,7] кг/м² против 26,5 [20,5;38,8] кг/м², $p=0,05$). В группе с повышением цПД по сравнению с нормой было больше женщин (76,2% против 33,7%, $p<0,01$), была выше ФВ (55% [48;58] против 40% [27;54], $p<0,01$) и значения периферического САД (157,5 [142,3;168,5] мм рт.ст. против 127 [110,3;145] мм рт.ст., $p<0,01$). Повышение ИП $\geq 25\%$ реже отмечалось у мужчин (15 (44,1%) против 50 (64,1%), $p=0,05$)).

Проведен сравнительный анализ пациентов с повышением маркеров ригидности в зависимости от значений ФВ (Таблица 13).

Таблица 13 – Общая характеристика пациентов с повышением маркеров артериальной ригидности в зависимости ФВ

Показатель	кфСРПВ >10 м/с		
	ФВ $\geq 50\%$	ФВ $<50\%$	
ИМТ, кг/м ²	36,9 [33;41,5]	30,3 [25,9;36,1]	0,01
NTproBNP, пг/мл	713,6 [430,5;1234,2]	1751 [1213,1;4793,5]	$< 0,01$
	ГЖ ≥ 1		
	ФВ $\geq 50\%$	ФВ $<50\%$	
NTproBNP, пг/мл	782,7 [436,0; 1251,0]	1570,0 [960,2; 2956,5]	$< 0,01$
	ИП@ЧСС75 $\geq 25\%$		
	ФВ $\geq 50\%$	ФВ $<50\%$	
NTproBNP, пг/мл	831,1 [436;1230]	1749,7 [1164,7;3053,1]	$< 0,01$

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: ГЖ — градиент жесткости; ИП — индекс прироста; кфСРПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; ПД — пульсовое давление; ФВ — фракция выброса; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Дальнейший анализ был проведен в четырех подгруппах, в зависимости от анамнеза ИБС и величины ФВ. Наиболее высокие значения цПД были отмечены в группе с ФВ \geq 50% и анамнезом ИБС, а ГЖ – в группе с ФВ \geq 50% и без анамнеза ИБС (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика маркеров артериальной ригидности в зависимости от анамнеза ИБС и величины ФВ

Показатели	ИБС+		ИБС-	
	ФВ \geq 50%	ФВ <50%	ФВ \geq 50%	ФВ <50%
	n=22 (19,1%) (1)	n=43 (37,4%) (2)	n=28 (24,4%) (3)	n=22 (19,1%) (4)
цПД, мм.рт.ст	38 [36;58]	33 [24;41]*	36,5 [27,5;47]	37,5 [30,2;46]
Амплификация ПД, %	132 [118;140]	133 [126,2;145,7]	130,5 [120,7;139,5]	135 [120,7;144,5]
кфСРПВ, м/с	9,8 [8,1;13]	9,5 [7,7;12]	10,6 [9,8;12,8]	10,6 [6,1;12,9]
ИП@ЧСС75,%	14 [4;22]	16,5 [5,2;28,5]	20,5 [14,7;29,2]	16 [11,2;33,]
ВВОВ, мс	136 [114;148]	129 [112;153]	131 [118,7;143,5]	130,5 [118,5;147,2]
ГЖ	1 [0,8;1,3]	1,4 [1,2;1,8]*	2 [1,3;2,4]	1,3 [0,7;1,8]

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

*- $p < 0,05$ по сравнению с ФВ \geq 50% среди пациентов с анамнезом ИБС при анализе по критерию Манна-Уитни..

Сокращения: ВВОВ – время возврата отраженной волны, ГЖ- градиент жесткости, ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИП – индекс прироста, кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, ПД- пульсовое давление, ФВ-фракция выброса, ЧСС-частота сердечных сокращений, ц – центральный.

Проведен анализ согласованности повышения маркеров ригидности при разовом контроле. Отмечено существенное согласие между кфСРПВ $>$ 10 м/с и

кфСРПВ>инд.N; умеренное согласие между кфСРПВ>10 м/с и ГЖ \geq 1 (Таблица 15).

Таблица 15 — Согласованность повышения кфСРПВ >10 м/с с другими маркерами ригидности

Параметры ригидности*	95% ДИ		р	Сила согласия
кфСРПВ >инд.N	0,785	0,669 – 0,901	<0,001	существенная
ГЖ \geq 1	0,418	0,208 – 0,627	<0,001	умеренная
цПД \geq 50 мм рт.ст.	-0,009	-0,148 – 0,130	0,903	отсутствует
ИП@ЧСС75 \geq 25%	-0,019	-0,184 – 0,146	0,822	отсутствует

Примечание: Интерпретация силы согласия — по шкале Лэндиса и Коха.

*- согласованность с частотой повышения кфСРПВ >10 м/с

Сокращения: ГЖ — градиент жесткости; ДИ — доверительный интервал; ИП@ЧСС75 — индекс прироста при частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; к — коэффициент капта Коэна; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; инд.N — индивидуальная норма; цПД — центральное пульсовое давление.

3.3.2. Характеристика параметров артериальной ригидности через 6 месяцев

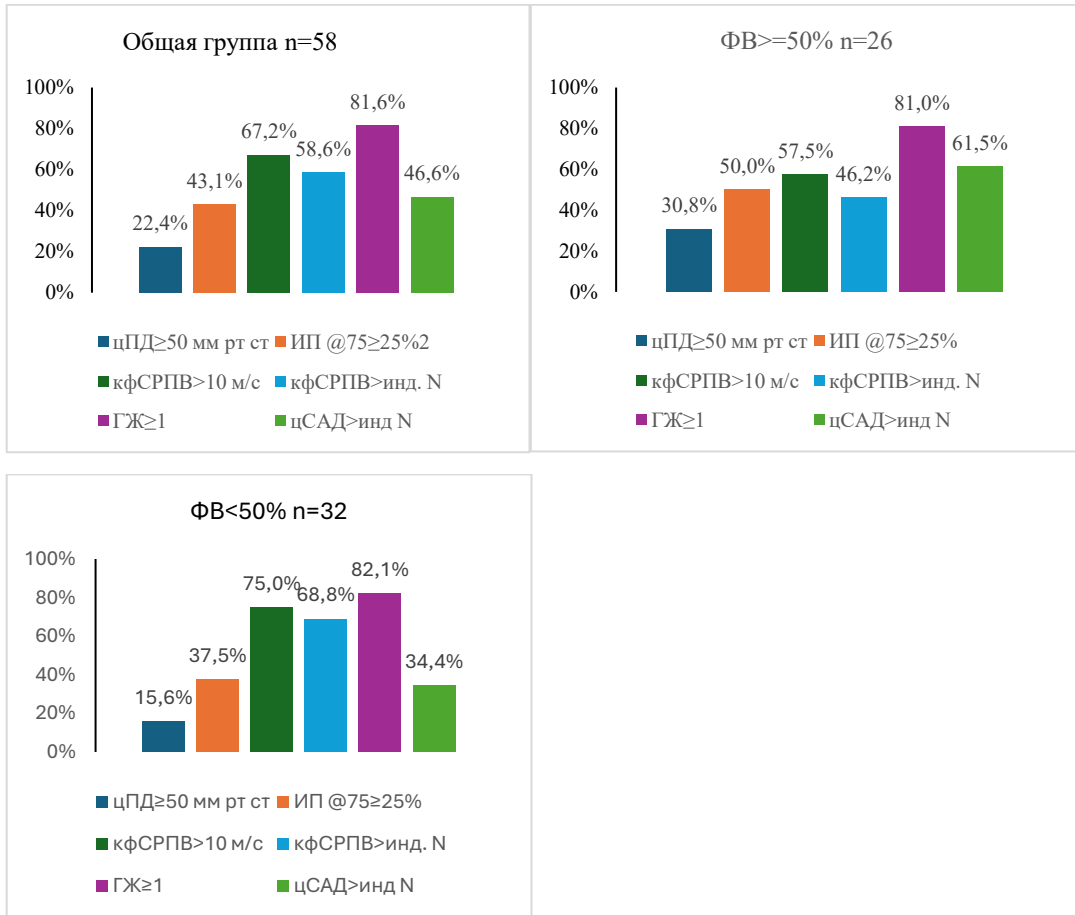
Через 6 мес отмечено достоверное увеличение ИП с 18% [11,7;29,2] до 24% [16;29,2] ($p=0,03$) и снижение амплификации ПД со 137,9 [131,6;144,2] до 131,2 мм рт.ст. [126,9;135,5] ($p=0,02$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Динамика параметров артериальной ригидности за 6 месяцев

Показатели	В1	В6	р
	n=58	n=58	
	Me (IQR)	Me (IQR)	
кфСРПВ, м/с	10,4 (9,3;11,4)	11,2 (10,3;12,1)	0,20
Амплификация ПД, мм рт.ст.	138 (131,5;144,4)	131,3 (126,9;135,2)	0,02
цПД, мм рт.ст..	37 (25;43,7)	39 (29;49)	0,09
ИП@ЧСС75/мин, %	18 (11,7;29,2)	23 (16;29,2)	0,03
ВВОВ, мс	130 (115,7;149,2)	136,5 (121,5;146)	0,76
ГЖ	1,2 (0,8;1,7)	1,4 (1;1,7)	0,48

Сокращения: ВВОВ- время возврата отраженной волны; ГЖ- градиент жесткости; ИП@ЧСС – индекс прироста скорректированный на ЧСС 75 уд/мин; кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; ПД- пульсовое давление; ц – центральное.

Наиболее частым маркером повышенной ригидности независимо от ФВ был ГЖ (81,6% в общей группе, 81% при ФВ $\geq 50\%$ и 82,1% при ФВ $< 50\%$). Частота изменений кфСРПВ > 10 м/с составила 67,2%, 57,5%, 75% соответственно (Рисунок 12).



Сокращения: ГЖ - градиент жесткости; ИП@ЧСС75 - индекс прироста, скорректированный на ЧСС 75 уд./мин.; кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; цПД- центральное пульсовое давление; цСАД- центральное систолическое артериальное давление.

Рисунок 12 – Частота повышения маркеров ригидности через 6 месяцев

Проведена оценка влияния параметром артериальной ригидности при разовом измерении на достижение комбинированной конечной точки. По данным анализа выживаемости методом Каплана-Майера с использованием лог-ранк теста не выявил статистически значимых различий между группами ни по одному из маркеров ригидности: для кфСРПВ > 10 м/с медиана времени до наступления события составила 266 дней в группе превышения порога и 306 дней в группе сравнения ($\chi^2 = 0,071$, $p = 0,790$), для ИП $\geq 25\%$ значимость лог-

ранк теста составила $p = 0,795$ ($\chi^2 = 0,067$), для $\text{цПД} \geq 50$ мм рт.ст. - $p = 0,591$ ($\chi^2 = 0,288$), для $\text{ГЖ} \geq 1$ - $p = 0,407$ ($\chi^2 = 0,688$). Проведена однофакторная регрессия пропорциональных рисков Кокса. Ни один из маркеров не продемонстрировал статистически значимой связи с риском наступления комбинированной конечной точки. Оценена многофакторная модель Кокса с включением всех четырех бинарных маркеров сосудистой жесткости и поправкой на возраст, пол, пСАД, цСАД, ФВ и балл GDMT при поступлении. Общая значимость модели составила $p = 0,717$, что подтверждает отсутствие прогностической ценности совокупности исследуемых маркеров. После поправки на клинические ковариаты ни один из параметров сосудистой ригидности не являлся независимым предиктором достижения комбинированной конечной точки.

3.4. Изменения суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности

3.4.1 Характеристика суточного профиля периферического и центрального АД

Анализ проводился среди 109 пациентов, имеющих валидные данные по СМАД. По данным суточного мониторинга периферического и центрального АД пациенты с сФВ по сравнению с ФВ <50% характеризовались более высокими значениями суточного и дневного САД и ПД (Таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика суточного профиля АД и ЧСС в зависимости от величины ФВ

АД, мм рт.ст.,	Периферическое АД		Центральное АД	
	ФВ \geq 50%	ФВ<50%	ФВ \geq 50%	ФВ<50%
САД 24ч	126,5 [111,5;146]	118 [107;131]*	117 [100;137] ^ψ	108 [99,5;120,5]*
ДАД 24 ч	69,5 [62,5;77]	72,5 [62;79]	71 [64,2;80]	74 [63;81]
САД дн	126,5 [114;149]	117 [109;131]*	116,5 [100;134] ^ψ	108 [97,5;119,5] ^ψ
ДАД н	71 [63,5;78,5]	73 [63; 82]	71 [65; 81]	73 [63,5; 83,5]

САД н	124 [108;139,5]	121 [107,5;135]	114,5 [98;131,2]	111 [100;123]
ДАД н	66 [60;74,5]	71 [62;79,5]	68 [61,2;77]	73 [63;80]
ПД 24ч	54 [42,5;73]	47 [35;56]*	43,5 [34;59]	34,5 [27;44]* ^У
ПД дн	53,5 [41,5;74]	48 [35;56]*	42,5 [33;57]	35 [26,5;43,5]* ^У
ПД н	56 [46;74]	46,5 [37;60]*	46 [34;62]	35 [26,5;47]* ^У
ЧСС 24 ч, уд/мин	65,5 [59;76]	77 [63,5;85,5]	65,5 [59;76]	77 [63,5;85,5]

* $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с ФВ $\geq 50\%$ и $< 50\%$ по критерию Манна-Уитни. ^У - $p < 0,05$ – достоверность различий между значениями периферического и центрального АД по критерию Манна-Уитни.

Данные представлены в виде медиан (IQR)
Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, дн — дневной период, н — ночной период.

Частота маскированной центральной АГ по САД при сравнении с периферическим САД была достоверно ниже ($p=0,012$). Кроме того, у пациентов с ФВ $< 50\%$ частота истинной центральной нормотонии по САД была достоверно выше периферической (Рисунок 13).

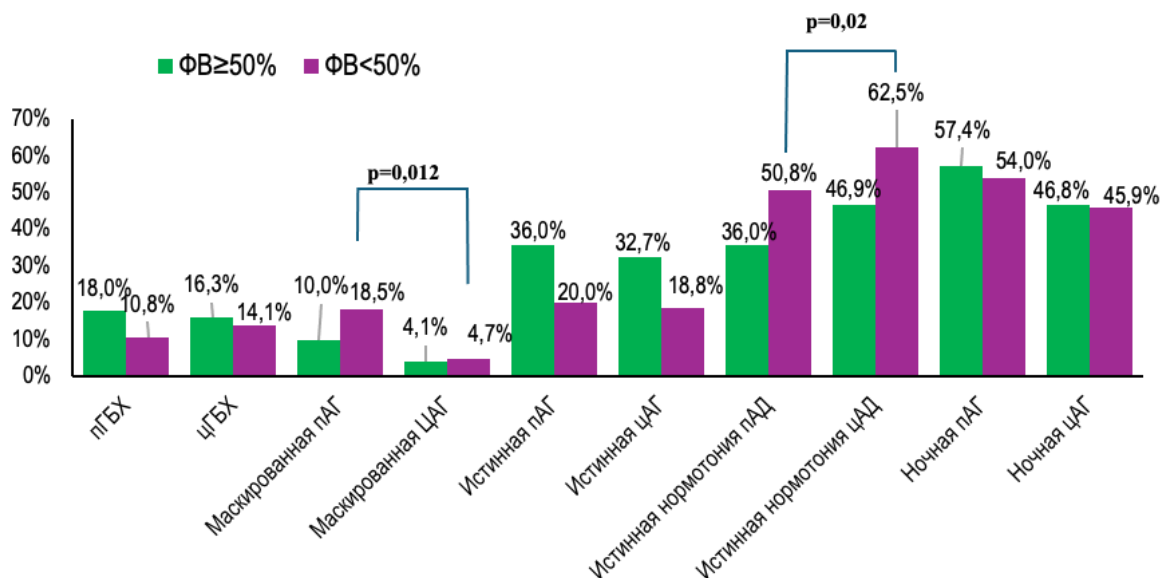
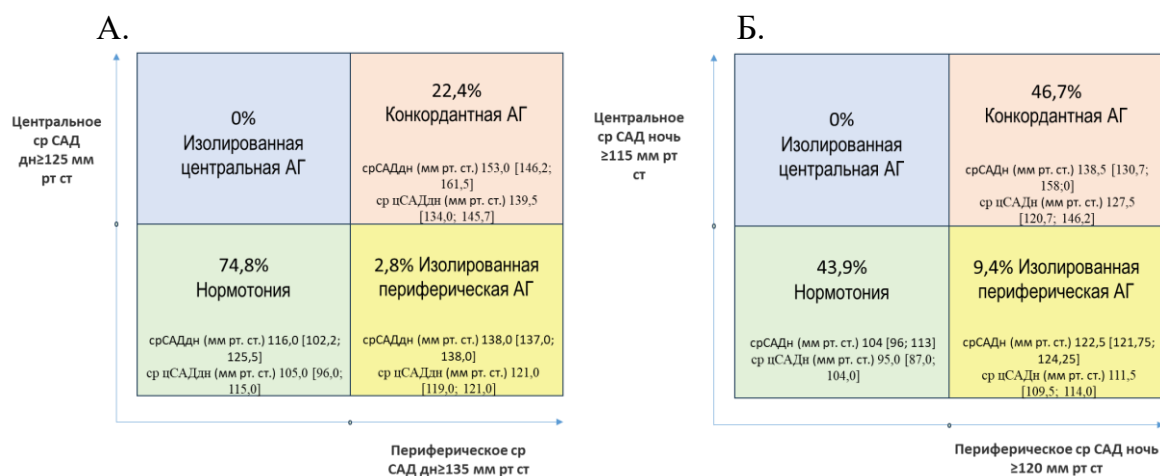


Рисунок 13 – Частота встречаемости фенотипов АГ по данным периферического и центрального САД

Оценена конкордантность изменений периферического и центрального АД, повышением периферического среднего САД в течение дня считали более 135 мм рт ст., центрального днем больше 125 мм рт.ст., ночью более 115 мм рт.ст. (Рисунок

14). Для дневного САД конкордантность изменений периферического и центрального давления показана в 97% случаев, а для ночного – у 90%



А- дневное АД, Б-ночное АД.

Сокращения: АГ- артериальная гипертония; дн – дневное, САД – систолическое артериальное давление, ср – среднее, ц – центральное, инд.Н- индивидуальная норма.

Рисунок 14 – Конкордантность изменений периферического и центрального АД в течение суток

У пациентов с повышением центрального ночного САД ≥ 115 мм рт.ст. по сравнению с нормальными значениями был достоверно выше ИМТ, значения клинического периферического и центрального АД, периферического ПД (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия повышения центрального ночного САД ≥ 115 мм рт.ст.

Показатели	цСАДн в норме	цСАДн выше нормы	p
Возраст, лет	73 [59;80]	67,5 [59;75,2]	0,45
ИМТ, кг/м ²	27,7 [24,6;31,2]	36,3 [29,5;39,6]	<0,01*
Креатинин, мкмоль/л	101,7 [92,4;128,2]	95,3 [89,2;127]	0,29
СКФ СКД-ЕР1, мл/мин/1,73м ²	56 [42;72,6]	63,5 [49,2;79,1]	0,25
NTproBNP, пг/мл	1030,5 [530,5;3573,2]	1163,2 [730,8;2277,2]	0,96
пСАД клин, мм рт.ст.	114,0 [103;137,5]	138,5 [124,5;156,5]	<0,01*
пДАД клин, мм рт.ст.	62,5 [59,7;79,2]	73 [66;80]	0,08
пПД, мм рт ст.	50 [40,5;62,5]	61 [53;85,5]	<0,01*
цСАД клин, мм рт.ст.,	97 [91,5;108]	115,5 [109,2;136]	<0,01*

цДАД клин, мм рт.ст.	68 [62,5;75]	76,5 [70;87]	<0,01*
ЧСС уд/мин.	72 [60;83]	70 [63;81,5]	0,94

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ПД – пульсовое давление, САД - систолическое артериальное давление, СКФ- скорость клубочковой фильтрации, ЧСС- частота сердечных сокращений, клин – клиническое, н – ночное, п – периферическое, ц – центральное, NTproBNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Динамика цСАД от дня к ночи была статистически незначима и составила 1 мм рт.ст. (цСАД днем 112 мм рт.ст. [98,5;122] цСАД ночью 113 мм рт.ст. [100;127], $p=0,16$). Изменения цДАД и цПД были достоверны (дневное цДАД 72 мм рт.ст. [64;81], ночное 70 мм рт.ст. [62;79], $p=0,04$), цПД 38 мм рт.ст. [30,5;46,5] и 41 мм рт.ст. [29,5;53,5], $p < 0,01$, соответственно.

Пациенты с ИБС в анамнезе по сравнению с лицами без ИБС характеризовались более низким уровнем среднего дневного САД (116 [103,5;126,5] мм рт.ст. против 126,5 [119,2;138] мм рт.ст., $p=0,02$). Статистически значимых различий по среднему дневному ДАД выявлено не было (73 [63,5; 77] мм рт.ст. против 68,5 [65,5;81] мм рт.ст., $p=0,82$). Группа с наличием ИБС демонстрировала более низкие цифры среднего ночного САД (117 [106;129,5] мм рт.ст. против 128,5 [117,5;139,7] мм рт.ст., $p=0,03$). По уровню среднего ночного ДАД группы были сопоставимы (69 [62,5;75,5] мм рт.ст. против 70,5 [62,5;77,2] мм рт.ст., $p=0,73$). Среднесуточные САД и ПД были достоверно ниже у пациентов с ИБС (116 [106,5;128,5] мм рт.ст. против 127,5 [121,5;138] мм рт.ст., $p < 0,01$ и 46 [35;53,5] мм рт.ст. против 55,5 [47,5;64] мм рт. ст., $p < 0,01$). При анализе ПД по периодам у лиц с ИБС регистрировались более низкие показатели среднего дневного ПД (47 [34,5;54] мм рт.ст. против 53,5 [47,5;67,2] мм рт.ст., $p = 0,02$) и среднего ночного ПД (47 [37,5;57,5] мм рт.ст. против 57,5 [46,2;71,7] мм рт.ст., $p = 0,02$). При аналогичном анализе центрального суточного АД выявлен более низкий уровень среднесуточного, дневного и ночного САД у пациентов с ишемическим генезом СН (107 [98;118] мм рт.ст. против 117 [111,2;130,5] мм рт.ст., $p = 0,02$; 108 [99;117] мм рт.ст.

против 116,5 [107,2;124,2] мм рт.ст., $p = 0,04$ и 107 [100;119] мм рт.ст. против 119,5 [106;128,7] мм рт.ст., $p = 0,07$, соответственно). Различия по цДАД в течение суток были недостоверны. Среднесуточное ПД было также достоверно ниже в группе с наличием ИБС (34 [28;44] мм рт.ст. против 44 [33,7;53] мм рт.ст., $p = 0,03$)., Значения среднего дневного и ночного центрального были не достоверны.

Пациенты с сФВ по сравнению с ФВ <50% характеризовались более низкой амплификацией ПД днем (127 [123;134,7] мм рт.ст. против 134 [127;142] мм рт.ст., $p < 0,01$), ночью (124,5 [119;132,5] мм рт.ст. против 130 [124;142] мм рт.ст., $p < 0,01$) и за 24 часа (126,5 [121,2;133,7] мм рт.ст. против 133 [125;141], $p < 0,01$).

У пациентов с ФВ $\geq 50\%$ по сравнению с пациентами ФВ <50% достоверно выше была вариабельность среднесуточного периферического САД и ДАД и центрального дневного и ночного САД (Таблица 19).

Таблица 19 – Вариабельность периферического и центрального АД в зависимости от ФВ

Вариабельность АД, мм рт.ст.	ФВ $\geq 50\%$ n=50		ФВ <50% n=65	
	ИБС-	ИБС+	ИБС-	ИБС+
пСАД 24 ч	16 [13;17]	13 [12;13] ^ψ	11 [11;15,5]	11 [10;12]
пДАД 24 ч	12 [11;12]	10 [9;11]	10 [7;13]	9 [8;11]
пСАД дн	14,5 [11,5;18]	16 [12;18,2] ^ψ	14,5 [12;16]	11 [9;15]*
пДАД дн	10,5 [8;13]	11,5 [10;14,2] ^ψ	10,5 [9;13,7]	10 [8;11]
пСАД н	11,5 [9;14,2]	14,5 [11,2;17] ^ψ	11 [9,2;13,7]	10 [8;13]
пДАД н	10 [8;12,2]	11 [9;15] ^ψ	10 [8;10]	9 [7;11]
цСАД 24ч	13 [10,7;17,5]	15 [11,2;18] ^ψ	13 [11;15]	11 [9;12,5]*
цДАД 24 ч	11 [9;13,2]	13 [11;14] ^ψ	11 [9,2;13,7]	10 [8,5;11]

цСАД дн	13 [10,5;16,2]	15,5 [12;16,7] ^У	14 [11;15,7]	11 [9;13]*
цДАДдн	10,5 [8;14]	12 [10,2;13,7] ^У	10 [8;12]	10 [8;11,5]
цСАДн	11 [9;15]	14 [11;16] ^У	10,5 [9;13,5]	10 [8;12,5]
цДАДн	10 [9;12,2]	11 [9;15]	9,5 [8;10]	9 [7;11]

*Примечание: * сравнение подгрупп с ИБС и без нее среди пациентов с ФВ <50%, У - сравнение групп с ФВ ≥50% и ФВ <50% среди пациентов с ИБС в анамнезе, все данные представлены в виде медианы (IQR).*

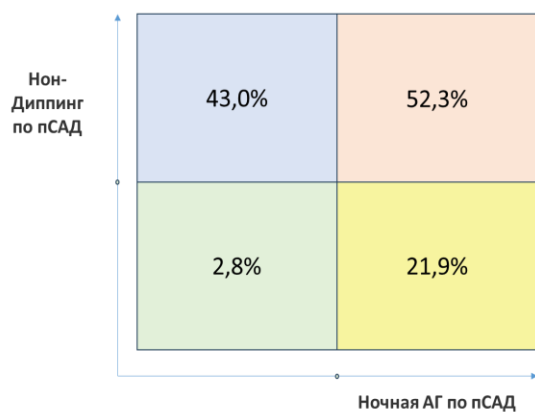
Сокращения: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, дн - дневное, н - ночное, п – периферическое, ц – центральное.

Абсолютное большинство пациентов были не-дипперами по САД (пСАД – 95,4%, цСАД – 96,3%), примерно половина из них – найт-пикерами (пСАД – 47,7%, цСАД – 54,2%). Показано, что при ФВ ≥50% по сравнению с ФВ <50% СИ периферического САД и ДАД были достоверно выше (САД: 3 [-2;6] против -2 [-5,8;2] и ДАД: 6 [0;13] против -0,5 [-5,8;3] соответственно, $p < 0,01$). Среди пациентов с ФВ ≥50% по сравнению с ФВ <50% была выше частота нон-диппинга (61,7% против 37,1%, $p = 0,02$ для периферического САД и 54,3% против 31,1%, $p = 0,04$ для центрального), диппинга (6,4% против 3,2%, $p = 0,02$ для периферического и (4,3% против 3,3%, $p = 0,04$ для центрального) и ниже частота найт-пикинга (31,9% против 59,7%, $p = 0,02$ и 39,1% против 65,6%, $p = 0,04$ для периферического и центрального САД соответственно). Значимых различий по степени ночного снижения САД между группами с и без ИБС в анамнезе выявлено не было ($p = 0,68$). Среди пациентов без ИБС в анамнезе выявлено 6% дипперов, 42% нон-диппера, 25 найт-пикеров (50%); в группе с анамнезом ИБС выявлено 2 диппера (3,4%), 30 нон-дипперов (50,8%), 27 найт-пикеров (45,8%). При выделении категорий диппер/недиппер по периферическому САД также не получено достоверных межгрупповых отличий ($p = 0,66$): в группе без ИБС частота нон-диппинга составила 94% ; в группе с ИБС - 96,6%. Сопоставимость по частоте фенотипов суточного

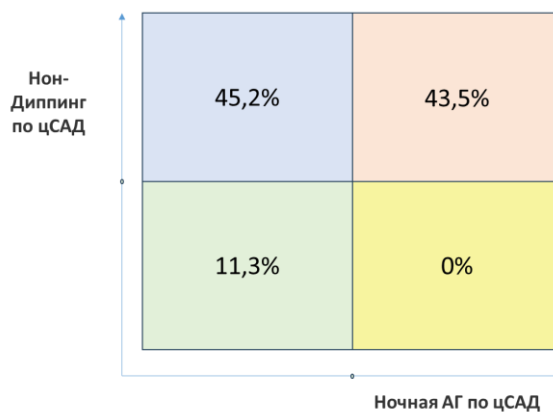
индекса подтверждена и для центрального САД.

Сочетание нон-диппинга с повышением ночного периферического САД встречалось у каждого второго пациента, с повышением ночного центрального САД - у 43,5%. (Рисунок 15).

А.



Б.



Примечание: А – периферическое САД, Б – центральное САД.

Сокращения: АГ – артериальная гипертония; nСАД – периферическое систолическое артериальное давление; цСАД – центральное систолическое артериальное давление.

Рисунок 15 – Распределение пациентов в зависимости от изменений суточного индекса и повышения ночного САД

В подгруппе с ФВ <50% категория нон- диппер, нет цАГ ночью отмечена у 31 больного (47,7%), диппер и нет цАГ ночной- у 6 (9,2%), нон- диппер, есть цАГ ночью- у 28 (43,1%). В подгруппе с ФВ ≥50% соответствующие показатели составили: нон- диппер, нет цАГ ночью- 21 человек (42,0%), диппер и нет цАГ ночной- 7 (14,0%), нон- диппер, есть цАГ ночью- 22 (44,0%). Категория диппер, есть цАГ ночью отсутствовала в обеих подгруппах. Выявленные различия были не достоверны. Аналогичный анализ в подгруппах, выделенных в зависимости от наличия ИБС в анамнезе, также не выявил достоверных различий. В группе ИБС- категория нон- диппер, нет цАГ ночью зарегистрирована у 21 пациента (42,0%), диппер и нет цАГ ночной - у 3 (6,0%), нон- диппер, есть цАГ ночью - у 26 (52,0%). Среди пациентов с ИБС+ распределение было следующим: нон- диппер, нет цАГ ночью- 31 человек (47,7%), диппер и нет цАГ ночью- 10 (15,4%), нон- диппер, есть цАГ ночью- 24 (36,9%). Категория диппер, есть цАГ ночью не встречалась ни в

одной из групп.

Для оценки согласованности результатов проведён анализ по Бланду-Альтману: при сопоставлении разового и среднесуточного цСАД средняя разница составила- 3,5 мм рт.ст. ($p = 0,01$), стандартное отклонение разниц- 13,7 мм рт.ст. Пределы согласованности находились в интервале от $-30,3$ до $+23,4$ мм рт.ст. Для пары разовое и дневное цСАД разница была $-2,8$ мм рт.ст. ($p=0,04$), $SD = 13,5$ мм рт.ст., пределы согласованности- от $-29,13$ до $+23,63$ мм рт.ст. Таким образом, данные разового контроля цСАД и суточного контроля цСАД не согласуются и не являются взаимозаменяемыми.

3.4.2 Динамика параметров суточного профиля периферического и центрального АД через 6 месяцев

Через 6 мес отмечено достоверное повышение периферического и центрального дневного САД, периферического и центрального дневного, ночного и среднесуточного ПД (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика суточного профиля в динамике АД в зависимости от величины ФВ

АД, мм рт.ст., Me [IQR]	Периферическое АД		Центральное АД	
	Госпитализация	6 мес	Госпитализация	6 мес
САД 24ч	122 [109,5;130,2]	121 [111;139]	114 [100,5;121,7]	113 [103;136]
ДАД 24 ч	70,5 [64;78]	70 [62;78]	72 [65;80]	72 [63;81]
САД дн	120,5 [109,5;131]	125 [113;150]*	111 [100,2;120,5]	112 [104;138]*
ДАД дн	70 [64;79,2]	71 [63;79]	71,5 [65,2;80,7]	74 [64;81]
САД н	123 [109;135]	119 [109;139]	113,5 [101;125,2]	110 [101,5;128,5]
ДАД н	70 [62,7;76,2]	68 [60;75,5]	71 [64;77,7]	71 [64;78]
ПД 24ч	51 [39,7;60,5]	53 [46;63]*	40 [30;46,7]	42 [34; 50]*
ПД дн	50 [39;61]	52 [44;63]*	37 [30,2;46]	41 [34;50]**
ПД н	52,5 [39,7;62,2]	55 [45,5;64,5]*	43 [29,2;52,2]	44 [38;53]*

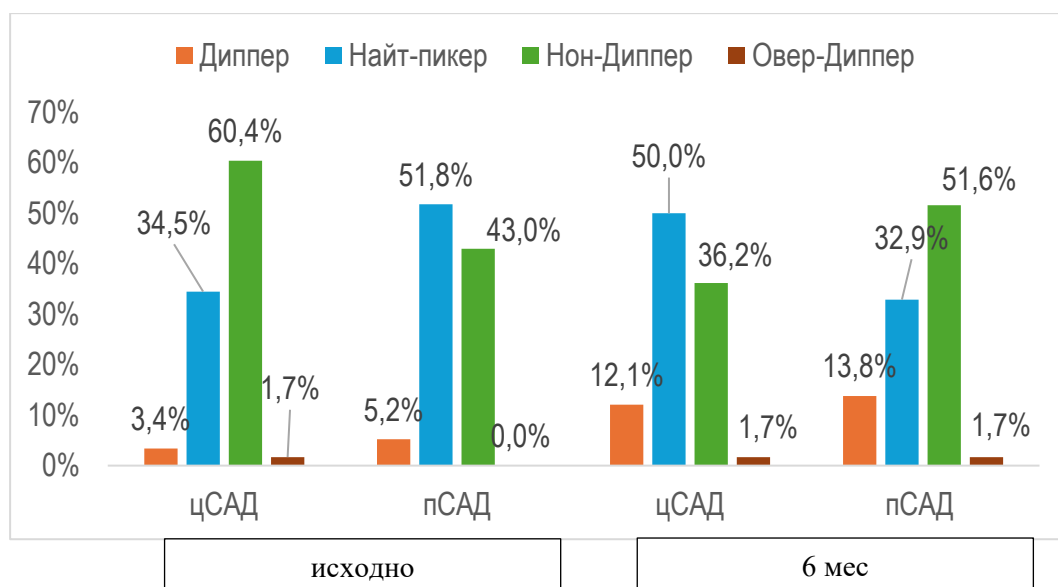
* $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ – достоверность различий между группами с ФВ $\geq 50\%$ и $< 50\%$ по критерию Уилкоксона.

Сокращения: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, дн — дневной период, н — ночной период, ПД

— пульсовое давление.

Оценивалась динамика ночного снижения АД. Статистически значимых различий по суточному индексу САД между группами, выделенными в зависимости от ФВ и ИБС, не выявлено. Отмечена положительная динамика СИ через 6 мес: СИ пСАД вырос с -2% $[-5;5]$, до 4% $[-2,5;8]$, $p = 0,05$; СИ цСАД – с -3% $[-6;3,7]$ до 2% $[-4,5;7,5]$, $p = 0,05$.

В целом отмечено сохранение высокой распространенности нон-диппинга во всех анализируемых подгруппах пациентов. Парные сравнения по каждому типу суточного профиля, проведенные методом Макнемара, не выявили статистически значимых различий между визитами ни для периферического, ни для центрального САД. Однако направленность изменений (рост доли дипперов и снижение доли найт-пикеров) и значимый результат теста Вилкоксона для цСАД указывают на тенденцию к нормализации циркадного ритма АД в динамике ($W = 170,5$; $p = 0,035$) (Рисунок 16).



Сокращения: пДАД- периферическое диастолическое артериальное давление, пСАД- периферическое систолическое артериальное давление, цДАД- центральное диастолическое артериальное давление, цСАД- центральное систолическое артериальное давление.

Рисунок 16 – Суточный профиль периферического и центрального АД исходно и через 6 мес. от нее

Выявлено статистически значимое увеличение вариабельности дневного

САД с 13,5 [10;17] мм рт.ст. до 15 [12;18] мм рт. ст. ($p = 0,03$). Вариабельность дневного ДАД также достоверно возросла с 10 [8;12] мм рт.ст. до 11 [10;13,7] мм рт.ст. ($p < 0,01$). Вариабельность ночного САД значимо не изменилась, составив 11 [9;13] мм рт.ст. на госпитальном этапе и 12 [9;15] мм рт. ст. на амбулаторном ($p = 0,17$).

Не отмечено прогностической значимости значений периферического и центрального суточного АД, отсутствия диппинга и/или повышения центрального АД в ночное время в отношении риска анализируемых неблагоприятных событий.

3.4.3 Характеристика суточных параметров артериальной ригидности

Группы, выделенные в зависимости от значений ФВ, были сопоставимы по основным параметрам артериальной ригидности в течение суток, за исключением ночной кфСРПВ, которая была выше при ФВ $<50\%$ и времени возврата отраженной волны, которое было ниже при ФВ $<50\%$ (Таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика суточных маркеров ригидности в зависимости от ФВ

Показатели	День		Ночь	
	ФВ $\geq 50\%$	ФВ $<50\%$	ФВ $\geq 50\%$	ФВ $<50\%$
кфСРПВ, м/с	10,1 [9,2;10,9]	10,8 [9,4;12,7]	10 [9;11,1]	11 [9,8;12,4]**
ИП, %	5 [-8;22]	1 [-12;17]	-6 [-32;11] †	-9 [-25;6] †
ВВОВ, мс	125,5 [118;141]	118 [105;141]	129 [117;141]	119 [105;134]**

** — $p < 0,05$ — при сопоставлении групп с ФВ $\geq 50\%$ и $<50\%$ по критерию Манна–Уитни; † — $p < 0,05$ — достоверность различий между дневными и ночными показателями внутри группы (критерий Вилкоксона).

ИП приведен к ЧСС 75 уд/мин. Все данные представлены в виде медианы (IQR)

Сокращения: ИП – индекс прироста, кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ПД – пульсовое давление, ФВ – фракция выброса

Достоверных различий по значениям суточной ригидности в группах с и без анамнеза ИБС выявлено не было.

Дополнительно проведен анализ изменений суточной ригидности в зависимости от показателей, характеризующих тяжесть СН: балла по ШОКС

(Таблица 22), ФК по NYHA.

Таблица 22 – Характеристика показателей суточной жесткости в зависимости от балла по ШОКС

	ШОКС 0-6 баллов	ШОКС ≥ 7 баллов	p
ВВОВ 24 часа мс	139 [121,5;150,2]	137 [122;155,5]	0,78
СРПВ 24 м/с	8,9 [7,7;10,3]	9,5 [8,2;10,7]	0,37
ИП 24 %	-31 [-33,5;-11]	1,0 [-23,5;27,2]	0,02*
ВВОВ день мс	138,5 [122;153,2]	138,0 [118;158,5]	0,88
СРПВ день м/с	9,1 [7,6;10,9]	9,4 [7,7;11]	0,43
ИП день, %	-29,5 [-34,2;-14,2]	-5,5 [-24;18,5]	0,06
ВВОВ ночь мс	136,5 [116,7;154,5]	133 [114;145]	0,49
СРПВ ночь м/с	9,3 [7,8;10,1]	9,8 [8,5;11,6]	0,13
ИП ночь %	0 [-19,2;28]	-5 [-24;39,7]	0,93

Примечание: Все данные представлены в виде медианы (IQR)

Сокращения: ВВОВ- время возврата отраженной волны; ИП- индекс прироста; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; СРПВ (100/60) — скорость распространения пульсовой волны, приведённая к стандартному уровню артериального давления 100/60 мм рт. ст.; ШОКС — шкала оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности.

При сравнении пациентов с суммой баллов по ШОКС 0–6 и ≥ 7 не было отмечено значимых различий по частоте превышения пороговых значений параметров ригидности за 24 ч.

При сравнении пациентов по группам с NYHA I–II и NYHA III–IV не выявлено статистически значимых различий по среднесуточной СРПВ (10,3 [9,7;10,8] м/с против 10,5 [9,3;12,2] м/с, $p = 0,30$), индексу прироста (–13% [–19; –7] против –5% [–29;23], $p = 0,87$), и времени распространения отражённой волны (124 [119;135] мс против 123,5 [109;142,3] мс, $p = 0,55$). Группы, выделенные в зависимости от значений среднесуточной СРПВ выше и ниже 10 м/с, не различались по основным характеристикам течения СН: балл ШОКС составил 9 [6,2;10] при СРПВ >10 м/с против 8 [6;10] при нормальной СРПВ ($p = 0,43$); NT-proBNP – 1141,5 [516,5;2777,44] пг/мл против 1252,5 [744,8; 3605,0] пг/мл ($p = 0,39$), соответственно. ШОКС ≥ 7 баллов отмечен у 73,7% против 68,1% ($p = 0,55$). NYHA

III–IV встречался у 92,1% против 88,4% ($p = 0,74$).

Проведена оценка стабильности показателей артериальной ригидности в течение суток: вариабельность (SD) кфСРПВ за 24 часа составила 0,46 м/с, [0,28 ; 0,85], вариабельность ИП - 6,36 % [3,54 – 10,61], вариабельность ВВОВ - 5,30 мс [2,83 – 9,19]. Диапазон колебаний СРПВ варьировался от 0 до 4,88, ИП – от 0 до 31,8, ВВОВ - от 0 до 34,65. При сравнении групп в зависимости от наличия ИБС в анамнезе значимых различий суточной вариабельности кфСРПВ, ИП и ВВОВ не выявлено. Через 6 мес отмечалось недостоверное снижение вариабельности практически всех параметров ригидности (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика вариабельности показателей ригидности в течение суток

Показатели	ФВ<50%	ФВ≥ 50%	p
SD кфСРПВ день-ночь В1, м/с	0,57 [0,28; 0,92]	0,35 [0,21; 0,71]	0,05*
SD кфСРПВ день-ночь В6, м/с	0,49 [0,25; 0,92]	0,32 [0,14; 0,87]	0,32
SD ИП день-ночь В1, %	8,13 [4,24; 10,78]	7,78 [2,12; 13,97]	0,62
SD ИП день-ночь В6, %	9,90 [3,18; 15,20]	4,95 [2,83; 10,61]	0,32
SD ВВОВ день-ночь В1, мс	6,72 [4,77; 15,56]	4,60 [2,12; 8,13]	0,07
SD ВВОВ день-ночь В6, мс	6,36 [2,83; 12,73]	4,95 [2,12; 10,61]	0,25

Сокращения: ВВОВ- время возврата отраженной волны; д-н- разница значений день минус ночь;

ИП- индекс прироста; кфСРПВ- скорость распространения отраженной волны на каротидно-феморальном промежутке; СИ- суточный индекс.

При анализе степени ночного снижения кфСРПВ продемонстрирована его недостаточность у большинства пациентов: у 95 (88,8%) для СРПВ (у 55 (90,2%) пациентов с ФВ <50% и у 40 (87%) с ФВ \geq 50%, $p=0,87$). Избыточное снижение (СНС \geq 18%) и достаточное снижение (СНС 11-18%) выявлены у 5,6% и 5,6%. СНС не оказывала значимого влияния на прогноз.

Проведен анализ согласованности результатов измерения кфСРПВ при разовом и суточном контроле (за 24 часа, днем и ночью) по методу Бланда-Альтмана. При сопоставлении разового и среднесуточного измерения средняя разница была -0,09 м/с, стандартное отклонение разниц составило 3,92 м/с. Пределы согласованности от -7,78 до +7,60 м/с. Проведен регрессионный анализ выявлена статистически значимая зависимость разницы от среднего ($p < 0,05$), что указывает на наличие пропорциональной ошибки. Для дневного периода средняя разница была -0,11 м/с, SD = 3,95 м/с, пределы согласованности - от -7,86 до +7,64 м/с (p регрессии $< 0,05$). Для ночного периода средняя разница составила -0,03 м/с, SD = 4,04 м/с, пределы согласованности - от -7,95 до +7,89 м/с (p регрессии $< 0,05$). Разброс пределов согласованности превышает 15 м/с во всех трёх временных промежутках, что вместе с выявленной пропорциональной ошибкой указывает на слабую согласованность разового и суточного способов оценки кфСРПВ. В связи с этим прямое сравнение результатов, полученных указанными методами, является некорректным.

Учитывая отсутствие утверждённых референсных значений для суточной кфСРПВ, в качестве условной границы использован порог 10 м/с, а для суточного ИП - порог \geq 25%. Проведен анализ частоты отклонений кфСРПВ и ИП от вышеописанных норм в группах, выделенных в зависимости от ФВ или наличия ИБС в анамнезе. В группе с нФВ по сравнению с группой с сФВ частота повышения СРПВ за сутки составила 39,3% против 30,4%, ($p=0,34$), частота повышения ИП за сутки

$\geq 25\%$ - 4,9% против 8,7%, $p=0,46$. В группе без ИБС в анамнезе при сравнении с группой с ИБС частота повышения СРПВ составила 38% против 33,3%, ($p=0,61$), ИП $\geq 25\%$ - 10,0% против 3,5%, $p=0,25$.

Для характеристики пациентов с повышенной ночной сосудистой жесткостью все пациенты были разделены на две группы в зависимости от значения ночной кфСРПВ (Таблица 24).

Таблица 24 – Общая характеристика пациентов в зависимости от повышения ночной кфСРПВ >10 м/с ($n=106$)

Показатели	кфСРПВ ночь ≤ 10 м/с	кфСРПВ ночь >10 м/с	p
Возраст, лет	73 [62;78,7]	70 [60,5;80,7]	0,65
Мужчины	29 (65,9%)	34 (54,8%)	0,25
Курение	16 (36,4%)	17 (27,4%)	0,33
ИМТ, кг/м ²	29,5 [24,8;34,9]	31,7 [26,1;37]	0,27
Анамнез АГ	44 (100%)	61 (98,4%)	1
ИБС	27 (61,4%)	29 (46,8%)	0,14
СД	11 (25%)	23 (37,1%)	0,21
Анамнез ХБП	7 (15,9%)	13 (21%)	0,62
ФВ, %	50 [35,5;55]	40 [28,2;54]	0,12
ФК (NYHA) I/II/III/IV	0 (0)/5 (11,4)/27 (61,4)/12 (27,3)	1 (1,6)/5 (8,1)/37 (59,7)/19 (30,6)	0,77
Длительность СН, годы	3,5 [1;10]	1,5 [0;5]	0,09
NT-proBNP, пг/мл	1170,0 [607;2697,7]	1410,5 [774;4073,2]	0,48
Креатинин, мкмоль/л	99,6 [91,7;122,6]	100,5 [88,2;124,2]	0,77
СКФ СКД EPI, мл/мин/1,73м ²	55,7 [48,5;72,3]	60,6 [41,7;74,4]	0,96

Примечание: все количественные данные представлены в виде медианы (IQR), качественные – в виде n (%).

Сокращения: АГ- артериальная гипертония; ИБС- ишемическая болезнь сердца; ИМТ- индекс массы тела; кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном промежутке; NT-proBNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; NYHA- Функциональная классификация хронической сердечной недостаточности, разработанная Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией; СН- сердечная недостаточность; ФВ- фракция выброса; ФК- функциональный класс; ХБП- хроническая болезнь почек; ХСН- хроническая сердечная недостаточность.

При сравнении групп выявлено, что пациенты с повышенной ночной кфСРПВ имели статистически значимо более высокое разовое цДАД более высокую амплификацию ПД при разовом измерении: 136,5% [126,2;145] против 128,5% [118,7;140,5] ($p=0,04$) и более короткое ВВОВ при разовом контроле: 128 мс [112;146] против 133 мс [126,5;149,2] ($p=0,01$). В группе с повышенной ночной кфСРПВ значения самой кфСРПВ при разовом дневном контроле были выше, чем в группе с нормальной ночной кфСРПВ: 11,3 м/с [9;13,6] против 8,9 м/с [6,8;11,1] ($p < 0,01$). Также у пациентов с повышенной ночной кфСРПВ отмечено более высокое ночное цДАД: 73,5 мм рт.ст. [65;83,7] против 65,5 мм рт.ст. [60,7;73,7] ($p=0,01$). По остальным показателям, включая возраст, индекс массы тела, систолическое и пульсовое давление в аорте, индекс прироста, а также суточные индексы САД и ДАД, статистически значимых различий между группами не получено. Также группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, частоте ИБС в анамнезе, СД, курению, а также по частоте фенотипа нон-диппер.

Проведена оценка стабильности сосудистой реакции в циркадном цикле был проведен расчет стандартного отклонения (SD) разницы показателей СРПВ в дневной и ночной период: 0,46, [0,28 ; 0,85], данные свидетельствуют об относительно умеренной вариабельности индекса день-ночь у половины обследованных лиц. При этом общий диапазон колебаний (min-max) варьировался от 0,00 до 4,88, показывая наличие отдельных случаев с крайне высокой нестабильностью СРПВ.

При сравнении групп в зависимости от наличия ИБС в анамнезе значимых различий стандартного отклонения (SD) разницы показателей СРПВ в дневной и ночной период получено не было: без ИБС 0,46 против 0,46 в группе с ИБС ($p=0,42$). При сравнении групп в зависимости от ФВ выявлено статистически значимое различие: в группе с нФВ 0,57 против 0,35 в группе с сФВ ($p=0,05^*$).

Для оценки стабильности циркадного паттерна сосудистой жесткости в динамике был проведен анализ стандартного отклонения (SD) разницы показателей СРПВ день-ночь среди пациентов, имеющих результаты суточной ригидности как в период госпитализации, так и в динамике на амбулаторном этапе

(n=52). На госпитальном этапе получены данные 0,67 [0,28-0,92], в динамике отмечено снижение медианы показателя до 0,46 [0,21-0,87], однако статистически не значимо (p=0,41)- циркадный профиль сосудистой ригидности оставался относительно стабильным в исследуемой когорте.

3.4.4 Характеристика суточных параметров артериальной ригидности через 6 месяцев

Через 6 месяцев, отмечено достоверное увеличение ночного ИП (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика показателей сосудистой жесткости за 6 месяцев наблюдения

Показатель	Исходно, Ме [IQR]	Через 6 мес, Ме [IQR]	p*
ВВОВ 24, м/с	122,5 [112;139]	129 [117,2; 141,7]	0,4
ВВОВ день, м/с	123,5 [111;138,7]	126,5 [115;138]	0,9
ВВОВ ночь, м/с	126 [115;132,5]	130,5 [119,7;146,7]	0,1
кфСРПВ 24, м/с	10,3 [8,8;12]	10,3 [8,9;11,8]	0,84
кфСРПВ день, м/с	10,2 [9;12,1]	10,5 [9;12,1]	0,68
кфСРПВ ночь, м/с	10,3 [8,9;12,6]	9,7 [8,5;11,5]	0,41
ИП 24, %	-11,5 [-29;5,5]	-10,5 [-24;15,2]	0,07
ИП день, %	-13,5 [-27,7;4,2]	-11,5 [-25;12]	0,1
ИП ночь, %	-4 [-25,2; 7,2]	-2,5 [-19,7;21,7]	0,03*

*Примечание: p рассчитано по критерию Вилкоксона для связанных выборок; * — различия статистически значимы (p < 0,05). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3].

Сокращения: ВВОВ – время возврата отражённой волны, ИП – индекс прироста, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (каротидно-феморальная).

При анализе кривых выживаемости показано, что пациенты с повышением кфСРПВ в течение ночи более 10 м/с (p=0,025) и ИП \geq 25% имели худший прогноз (p=0,032), (Рисунок 17, 18)

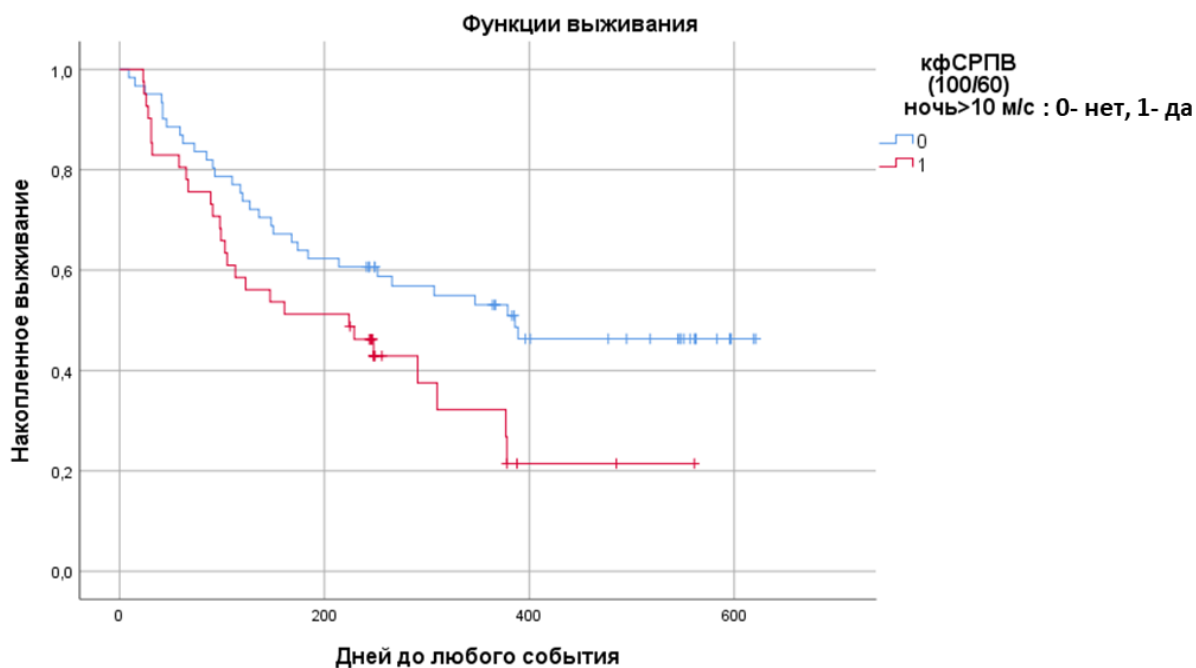


Рисунок 17 — Кумулятивная вероятность выживания у пациентов с СН в зависимости ночного повышения кфСРПВ > 10 м/с в период госпитализации

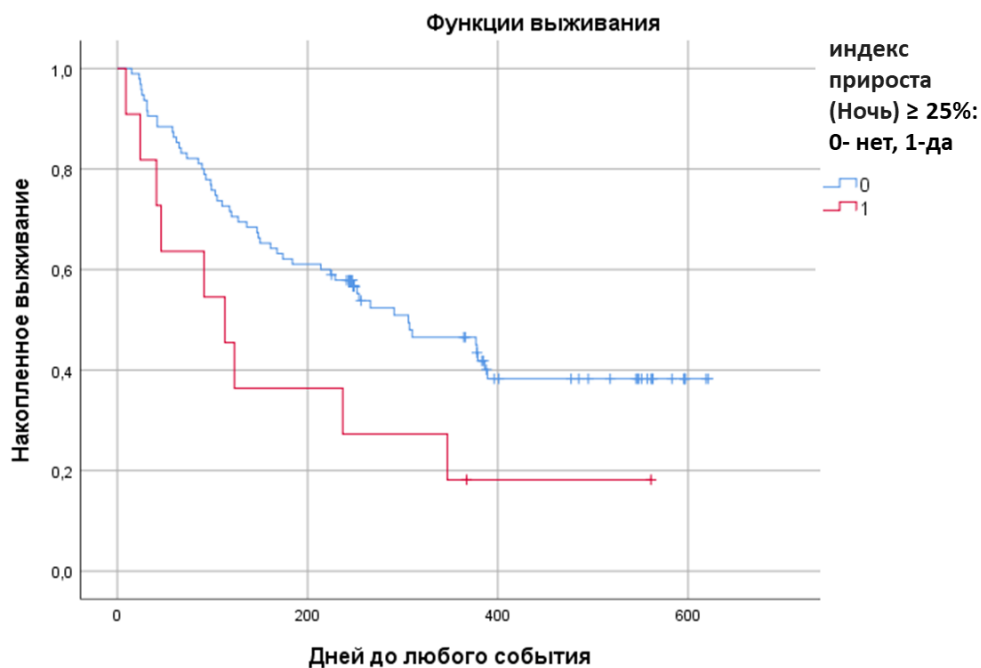


Рисунок 18 – Кумулятивная вероятность выживания у пациентов с СН в зависимости от ИП ≥ 25% ночью в период госпитализации

В регрессионной модели Кокса повышение ночной кфСРПВ > 10 м/с и ИП ≥ 25% были ассоциированы с увеличением риска неблагоприятных исходов ОР=1,8; (95% ДИ 1,1–3,2), p=0,02 и ОР=2,1 (95% ДИ 1,04–4,31), p=0,048.

3.5. Характеристика когнитивной функции и ее ассоциации с центральным АД и параметрами артериальной ригидности

3.5.1 Общая характеристика когнитивной функции

Анализ изменений когнитивной функции (КФ) проведен у 94 пациентов. Медиана балла по шкале МоСа составила 20 [17,2;23], распределение по баллам отражено на Рисунке 19.

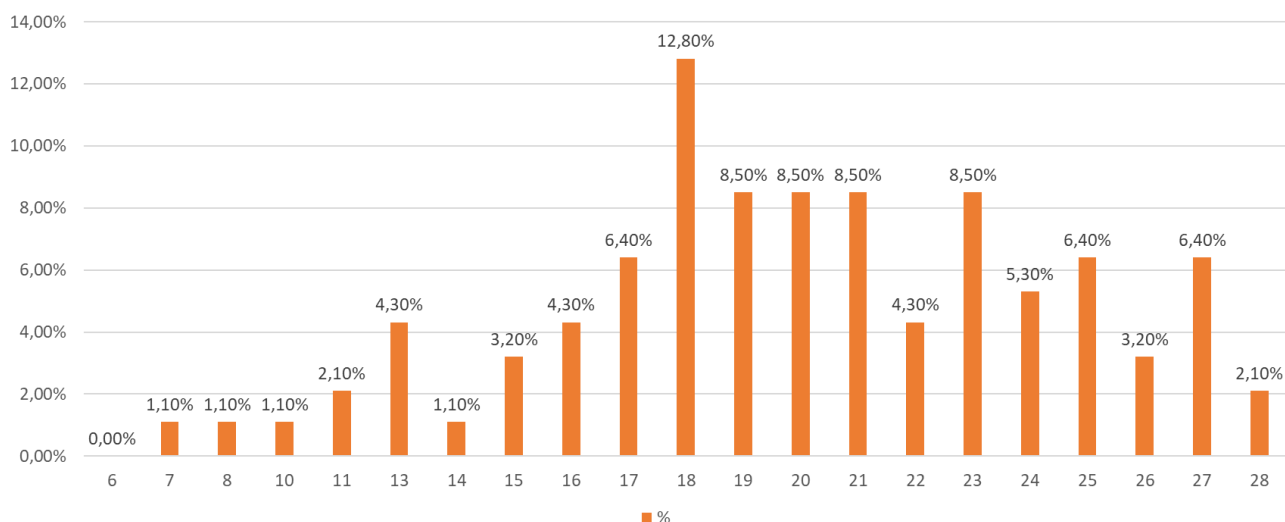


Рисунок 19 – Распределение пациентов в зависимости от балла по тесту МоСа в момент госпитализации

Нарушения КФ (балл МоСа <26) выявлены у 83 (88,3%) пациентов, а выраженное ее снижение (балл МоСа <19) – у 37 (39,4%). Пациенты с нормальной и сниженной когнитивной функцией (КФ) были сопоставимы по базовым клинико-демографическим характеристикам (Таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика пациентов в зависимости от исходного балла по тесту МоСа во время госпитализации (n=94)

Показатели	МоСа \geq 26, n=11	МоСа 19-25, n=47	МоСа <19, n=36
Возраст, лет	71,0 [66,0; 77,5]	71,0 [64,0; 77,0]	73,0 [61,7; 81,2]
Мужчины	8 (72,7%)	30 (63,8%)	19 (52,8%)
ИМТ, кг/м ²	28,6 [24,5;36,5]	30,1 [25,9;35]	32,5 [26;37,8]
ИБС	6 (54,5%)	25 (53,2%)	17 (47,2%)
СД	9 (81,8%)	31 (65,9%)	24 (66,7%)
ХБП	2 (18,2%)	8 (17,0%)	7 (19,4%)

Курение	4 (36,4%)	16 (34,0%)	10 (27,8%)
ФВ, %	34 [24;54]	48 [33,5;55]	46,5 [34,5;54,2]
ФК NYHA	0/0/9/2 (81,8/18,2)	0/6/24/17	1/2/25/8
I/II/III/IV		(12,8/51,1/36,2)	(2,8/5,6/69,4/22,2)
Длительность СН, годы	2,0 [1;4,5]	1 [0,5;5,]	2 [0;6,5]
ШОКС, баллы	7 [6;8]	7 [5;9]	8 [6;9]
NTproBNP, пг/мл	968 [575,5;1747,6]	1240,5 [622,2; 2620,7]	1084,0 [504,2; 1936,7]
Креатинин, мкмоль/л	115 [92,5;134,7]	99 [90;123]	97,7 [88;126]
СКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73м ²	54,3 [45;71,1]	59,4 [48;74,5]	60,6 [39,9;73,8]

Примечание: все количественные данные представлены в виде медианы (IQR), качественные – в виде n (%).

Сокращения: ИБС- ишемическая болезнь сердца; ИМТ- индекс массы тела; СН- сердечная недостаточность; ФВ- фракция выброса; ФК- функциональный класс; ХБП- хроническая болезнь почек; СН- сердечная недостаточность NT-proBNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; NYHA- Нью-Йоркская ассоциация сердца;

Группы, выделенные в зависимости от значений ФВ или ИБС в анамнезе, были сопоставимы по частоте снижения КФ и значениям балла MoCA (Таблица 27).

Таблица 27 – Характеристика КФ у пациентов с СН в зависимости от ФВ или анамнеза ИБС

Показатели	ФВ ≥50%	ФВ <50%	ИБС+	ИБС-
	n=43 (45,7%)	n=51 (54,3%)	n=48 (51,1%)	n=46 (48,9%)
Балл MoCa, Me [IQR]	20 [16,5;23]	20 [18;23,5]	20 [17,7;23]	20 [17,2;23]
MoCa<26, n (%)	39 (90,7%)	44 (86,3%)	42 (87,5%)	41 (89,1%)
MoCa <19, n (%)	16 (37,2%)	21 (41,2%)	18 (37,5%)	19 (41,3%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ — фракция выброса; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment).

3.5.2. Изучение изменений когнитивной функции в зависимости от клинического периферического и центрального АД

Пациенты с баллом МоСа выше 26 характеризовались более низкими значениями периферического АД и центрального САД (Таблица 28).

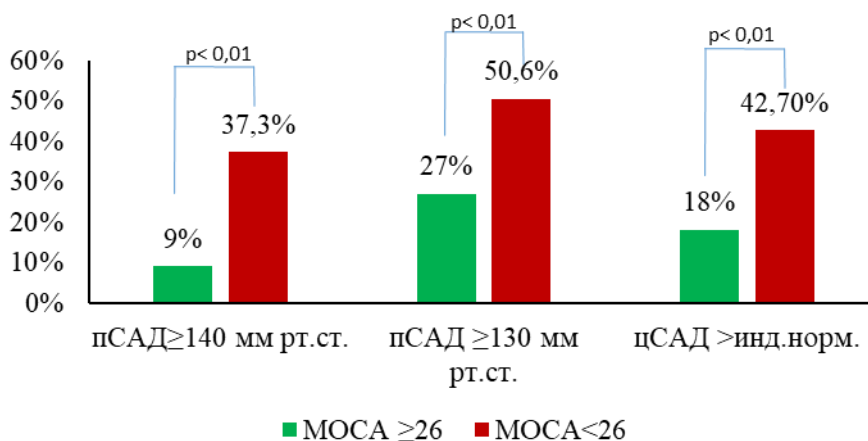
Таблица 28 – Периферическое и центральное АД в зависимости от балла МОСА

Показатели	Балл МоСа ≥ 26 , n=11	Балл МоСа < 26 , n=83	p
пСАД, мм рт.ст.	112 [106;126,5]	134 [112;152]	0,03
пДАД, мм рт.ст.	60 [59;67]	70,5 [61;82,5]	0,03
пПД, мм рт.ст.	53 [38,5;57,5]	56 [43;70,5]	0,18
ЧСС, уд/мин.	62 [58,5;86]	78 [69,7;86,5]	0,15
цСАД, мм рт.ст.	99 [94;112]	112 [96;124,5]	0,048
цДАД, мм рт.ст.	70 [65;74]	72 [67,2;80]	0,27
цПД, мм рт.ст.	30 [24;37,5]	37 [27;46]	0,08

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR)

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, n – периферический, ц – центральный.

У пациентов с повышением пСАД и цСАД достоверно чаще отмечалось снижение балла по тесту МОСА менее 26 (Рисунок 20). При значениях балла МоСа < 19 по сравнению с $\text{МоСа} \geq 19$ частота повышения периферического САД составляла для пороговой величины ≥ 140 мм рт.ст. 43,2% против 28,1% ($p=0,12$), для пороговой величины ≥ 130 мм рт.ст. - 56,8% против 42,1% ($p=0,16$); частота повышения центрального САД 51,4% против 32,1% ($p=0,047$).



Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, п – периферический, ц – центральный

Рисунок 20 – Частота повышения периферического и центрального САД в зависимости от балла МоСа

У пациентов с повышением клинического цСАД по сравнению с нормальными значениями были достоверно ниже значения балла МОСА (18 [16;21] против 21 [18;24], $p=0,03$) и выше частота выраженного когнитивного дефицита (балл < 19 у 19 (51,4%) против 18 (32,1%), $p=0,046$).

Отмечено, что при увеличении клинического цСАД на каждый 1 мм рт.ст. ожидается уменьшение балла по тесту МоСа на 0,047 единицы. Однако 95% ДИ для коэффициента регрессии включает нулевое значение (95% ДИ: -0,095 – 0,003), а уровень значимости находится на пороговом уровне ($p = 0,05$; $R^2 = 0,041$; $F = 3,880$), что позволяет говорить о тенденции к статистически значимой обратной связи.

3.5.3. Изучение когнитивной функции в зависимости от изменений суточного профиля АД

Проведен анализ показателей периферического и центрального АД по СМАД в зависимости от когнитивной функции (Таблица 29). У пациентов с когнитивным снижением по сравнению с нормальной КФ достоверно выше были значения дневного, ночного и суточного периферического и центрального САД.

Таблица 29 – Характеристика суточного периферического и центрального АД в

группах в зависимости от когнитивной функции

Показатели	Балл МоСа \geq 26	Балл МоСа 19-25	Балл МоСа 0-18
срСАДдн	105 [96,5;124,5]	118 [107;131]**	128,5 [116;145,7]*
срДАДдн	63 [60;73,5]	68 [62;76]	75,5 [66,7; 83,2]
срСАДн	108 [98;129]	122 [106;135]	127,5 [117,7;141]*
срДАДн	64 [59;75]	68,0 [60;74]	71,5 [64,5;85]
САД24ср	108 [98,5;124,5]	120 [105;131]	129 [117;145,5]*
ДАД24ср	63 [60;74,5]	68 [61;75]	74,5 [65;84]
ПД24ср	45 [37;48,5]	51 [41;60]	53,5 [47;64,5]
срПДдн	45 [36,5;47,5]	50 [39;62]	55 [46,7;66,2]*
срПДн	41 [39;51]	49 [41;66]	56 [44,7;65,7]
СИ САД, %	-4 [-6,5;4]	2 [-4,2;5,2]	0 [-5;4,2]
САД24срАо	98 [90;111,5]	112 [95;119,5]**	119 [106,7;134,2]*
ДАД24срАо	62 [59,5;76]*	70 [62;75]*	76 [66,7;87]*
ПД24ср Ао	33 [26,5;38,5]	38,0 [30;47]	44 [33,5;50,5]
ср САДн Ао	99 [88;111,5]	110 [97;118]**	118 [105,7;133,2]*
срДАДн Ао	64 [61,5;76]*	69 [63;77,5]*	77 [68,5;86]*
срПД н Ао	32 [26;36,5]	36,0 [30;46]	42,5 [35,0; 51]*
срСАДн Ао	101 [91;118,5]	108 [93;124,5]	116 [107,7;130]*
срДАДн Ао	65 [59,5;77]	69 [61,5;76]	73,5 [66,5;87]
срПДн Ао	34 [26;41,5]	38 [30,5;54,5]	45 [31,7;54,7]

Примечание: все данные представлены в виде медианы (IQR), единицы измерения- мм рт.ст. *— статистически значимые различия между группой 0–18 и группой ≥ 26 ;

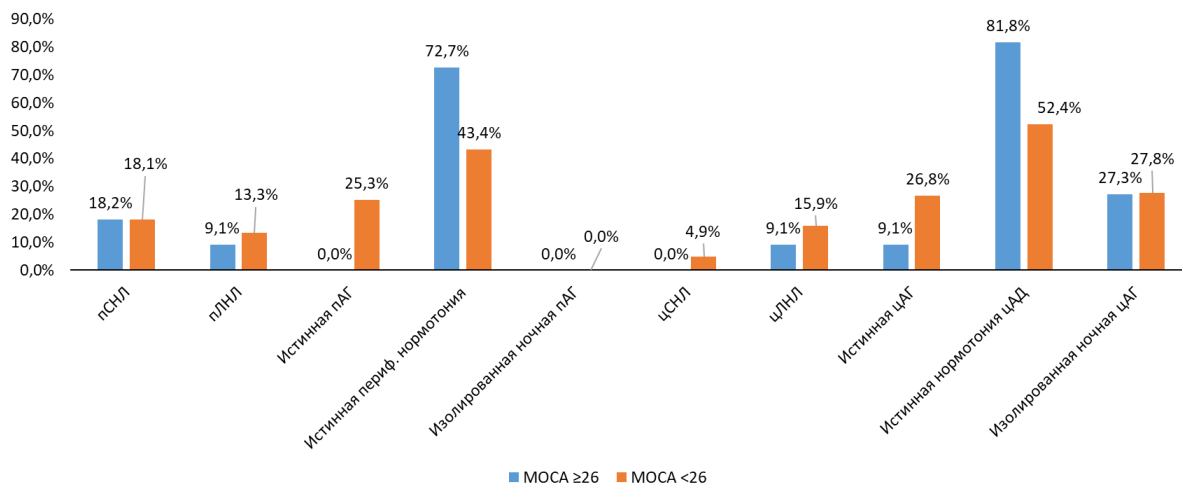
** — статистически значимые различия между группой 0–18 и группой 19–25.

Сокращения: МОСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); Me — медиана; срСАДдн — среднее дневное систолическое артериальное давление; срДАДдн — среднее дневное диастолическое артериальное давление; срСАДн — среднее ночное систолическое артериальное давление; срДАДн — среднее ночное диастолическое артериальное давление; САД24ср — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД24ср — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПД24ср — среднесуточное пульсовое давление; срПДдн — среднее дневное пульсовое давление; срПДн — среднее ночное пульсовое давление; Ао — аортальное (центральное) давление; p — уровень статистической значимости.

Проведен анализ частоты фенотипов периферического и центрального АД в

зависимости от когнитивной функции (Рисунок 21). У пациентов с выраженным когнитивным снижением достоверно ниже была частота истинной нормотонии по периферическому и центральному САД и выше частота истинной АГ по пСАД.

А.



Б.

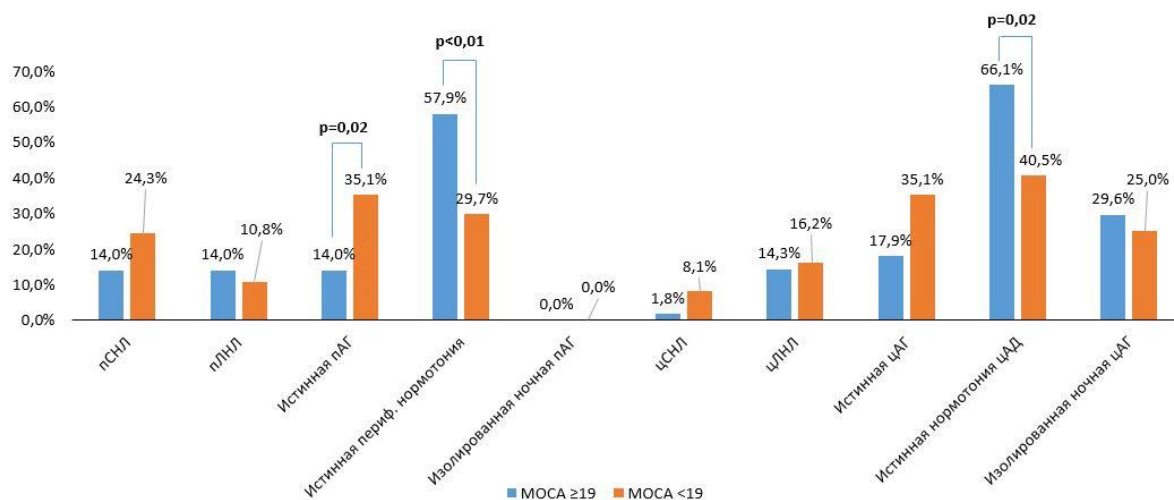
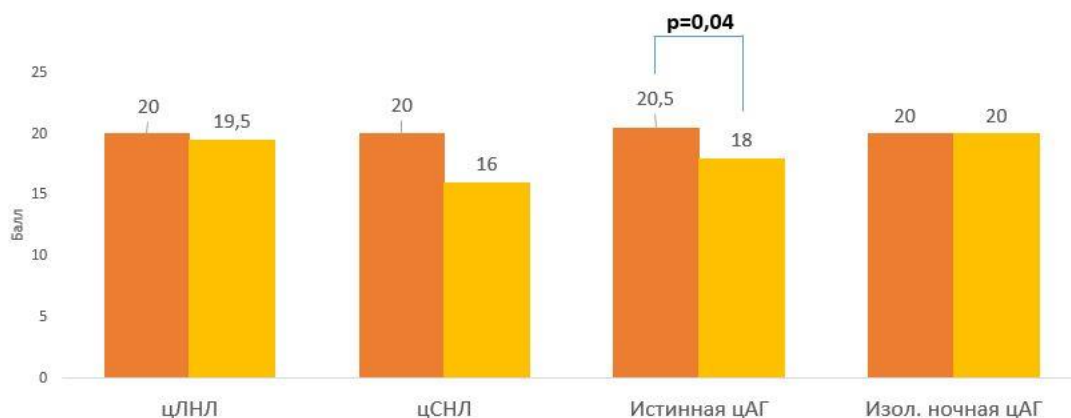


Рисунок 21 – Частота фенотипов периферического и центрального АД в зависимости от выраженности снижения когнитивной функции

Сокращения: цАГ — центральная артериальная гипертензия; цАД — центральное артериальное давление; цЛНЛ — центральная ложная неэффективность лечения; цСНЛ — центральная скрытая неэффективность лечения; пАГ — периферическая артериальная гипертензия; пЛНЛ — периферическая ложная неэффективность лечения; пСНЛ — периферическая скрытая неэффективность лечения.

Показано, что у пациентов с истинной центральной АГ по сравнению с пациентами с истинной нормотонией отмечался наиболее низкий балл МоСа (Рисунок 22).



Сокращения: изол. — изолированная; истин.- истинная; цАГ- артериальная гипертензия по центральному САД; цЛНЛ — центральная ложная неэффективность лечения; цСНЛ — центральная скрытая неэффективность лечения.

Рисунок 22 – Балл по тесту МоСа в зависимости от фенотипа цАД по данным СМАД

Проведена оценка фенотипов периферического и центрального СИ по САД в зависимости от КФ: достоверных отличий между группами с сохраненной, умеренно сниженной и значительно сниженной КФ достоверных отличий по частоте различных паттернов СИ выявлено не было: частота нон-диппинга пСАД составила 45,5% при МоСа 19-25, 45,9 при МоСа <19 и 48,8 при нормальной КФ ($p=0,64$), частота найт-пикинга - 54,5%, 48,6 и 45% ($p=0,64$), соответственно, диппинга - 0%, 5,4% и 6,2% ($p=0,64$) соответственно.

Не выявлено различий между подгруппами со сниженной и нормальной КФ по частоте нарушений СИ. Снижение МоСа менее 26 баллов было выявлено у всех пациентов в группе дипперов, у 88,6% в группе Нон-дипперов и у 85,7% в группе найт-пикеров ($p=0,64$). Более выраженные когнитивные нарушения (МоСа менее 19 баллов) наблюдались у 40% пациентов среди дипперов, у 38,6% среди нон-дипперов и у 42,9% в группе найт-пикеров ($p=0,92$). Медиана балла МоСа составила в группе дипперов- 20 [15,2;22], нон-дипперов- 20 [18;23], найт-пикеров- 19,5 [17;23], овер-дипперов- 25 [25,0; 25,0], ($p=0,62$). Также не выявлено различий по баллу МоСа между пациентами со статусом нон-диппинг и диппинг, выделенным на основании СИ цСАД (22

[18;22] против 20 [17;23], $p=0,66$).

Выполнено построение бинарной логистической регрессионной модели для установления независимых факторов, ассоциированных с наличием балла MoCA <26. Главным предиктором считалось среднее дневное цСАД. Перечень ковариат, принудительно включенных в многофакторный анализ включал возраст, наличие ИБС в анамнезе, СД, ХБП, статус курения и ФВ ЛЖ (более или менее 50%). Значение $-2 \text{ Log-правдоподобия}$ для полученной модели равнялось 59,71. Показатель псевдо- R^2 Нэйджелкерка достиг 0,145, то есть включенные факторы объясняли порядка 14,5% вариации зависимой переменной. Согласно таблице классификации, предсказания составили 87,8% от общего числа наблюдений. Отмечалась асимметрия в качестве распознавания классов: модель не идентифицировала ни одного случая отсутствия нарушений (0% верных предсказаний для группы с баллом по тесту MoCA ≥ 26), тогда как все 79 пациентов с наличием когнитивного снижения были классифицированы безошибочно (100%). Данная особенность объясняется значительным численным дисбалансом категорий в выборке. Анализ индивидуального вклада предикторов показал, что среднедневное цСАД сохранило статус единственного статистически значимого фактора. Величина нестандартизованного коэффициента В регрессии составила +0,054 при стандартной ошибке 0,026, статистика критерия Вальда = 4,145 (ст. св. = 1), достигнутый уровень $p = 0,04$. Отношение шансов $\text{Exp}(B)$ равнялось 1,055, его 95% доверительный интервал ограничен значениями 1,002 и 1,111.

Таким образом, приращение среднедневного цСАД на 1 мм рт. ст. сопряжено с возрастанием шансов регистрации MoCA < 26 в 1,055 раза, то есть на 5,5%. Остальные ковариаты не продемонстрировали независимой прогностической значимости. Коэффициенты В составили: +0,014 для возраста ($p = 0,665$); +0,109 для ИБС ($p = 0,882$); -0,231 для СД ($p = 0,798$); -0,026 для ХБП ($p = 0,976$); +0,194 для курения ($p = 0,825$); -0,243 для ФВ ЛЖ ($p = 0,751$). Константа модели В = -4,636 ($p = 0,267$).

Аналогичный анализ проведен для выявления предикторов снижения MoCa <19 баллов. Как и для MoCa <26, основным фактором снижения являлся

уровень среднего дневного цСАД. Принудительно в многофакторную модель включены семь ковариат: возраст, ИБС в анамнезе, СД, ХБП, статус курения, ФВ ЛЖ (более или менее 50%). Качество модели характеризовалось -2 Log- правдоподобия на уровне 111,071. Псевдо- R^2 Нэйджелкерка составил 0,143, процент корректных предсказаний по таблице классификации достиг 63,3% при пороге отсечения 0,500. Модель значимо лучше идентифицировала случаи отсутствия когнитивного дефицита (85,2% верно классифицированных наблюдений), чем его наличия (30,6%). Коэффициент регрессии В для данного предиктора составил +0,041 при стандартной ошибке 0,014; статистика Вальда = 7,910 (ст. св. = 1); достигнутый уровень значимости $p = 0,005$. Скорректированное отношение шансов $\text{Exp}(B) = 1,041$ (95% доверительный интервал: нижняя граница 1,012, верхняя граница 1,071). Обе границы доверительного интервала превышают единицу, что указывает на достоверность обнаруженного эффекта.

Таким образом, увеличение среднедневного цСАД на 1 мм рт. ст. сопряжено с увеличением шансов регистрации балла МоСа < 19 в 1,041 раза, или на 4,1%. Влияние остальных ковариат на исход не достигало порога статистической значимости ($p > 0,05$ для всех).

3.5.4. Анализ когнитивной функции в зависимости от изменений параметров артериальной ригидности

У пациентов со снижением КФ чаще выявлялось повышение хотя бы одного маркера ригидности, в том числе, кфСРПВ >10 м/с и ГЖ ≥ 1 (Таблица 30).

Таблица 30 – Параметры артериальной ригидности и частота их повышения в зависимости от балла МОСА

Показатели	Балл МоСа ≥ 26	Балл МоСа 19-25	Балл МоСа 0-18
кфСРПВ, м/с	6,9 [5,8;7,8]*	10,5 [7,8; 12,6]***	11,7 [9,7; 15,1]**
Градиент жесткости	0,7 [0,7;1,3]	1,3 [0,9; 2,0]	1,6 [1,3; 2,5]**
ИП@ ЧСС 75,	22,0 [14,5;26,5]	18,5 [13,2; 29,0]	17,5 [4,7; 33,2]
ВВОВ, мс	120 [115,5;140]	136,0 [124,7; 153,0]	127,0 [113,5; 145,0]

Амплификация ПД, %	139,0 [124,5; 155]	133,5 [119,0; 144,0]	136,0 [124,5; 143,5]
ГЖ ≥ 1 , n (%)	4 (44,4%)	23 (74,2%)***	18 (100,0%)**
цПД ≥ 50 мм рт ст, n (%)	0 (0,0%)	7 (15,2%)	9 (25,0%)
ИП@ ЧСС $75 \geq 25\%$, n (%)	3 (27,3%)	16 (34,8%)	11 (31,4%)
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	1 (9,1%)*	26 (56,5%)	25 (69,4%)**
кфСРПВ $>$ индивид.N n (%)	2 (18,2%)*	23 (50,0%)	24 (66,7%)
Повышение ≥ 1 маркера ригидности, n (%)	6 (54,5%)	39 (84,8%)	33 (91,7%)**

*Примечание: все количественные данные представлены в виде медианы (IQR). * — различия статистически значимы при попарном сравнении группы «Балл МоСА ≥ 26 » и группы «Балл МоСА 19–25»; ** — различия статистически значимы при попарном сравнении группы «Балл МоСА ≥ 26 » и группы «Балл МоСА 0–18»; *** — различия статистически значимы при попарном сравнении группы «Балл МоСА 19–25» и группы «Балл МоСА 0–18». Попарные сравнения выполнены с использованием критерия Краскела-Уоллиса*

Сокращения: ВВОВ – время возврата отраженной волны, ГЖ — градиент жесткости; ИП@ЧСС75 — индекс прироста при частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; кфСРПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); цПД — центральное пульсовое давление.

У пациентов с повышением маркеров артериальной ригидности, значения балла МОСА были достоверно ниже, а частота его снижения достоверно выше (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика когнитивной функции в зависимости от маркеров ригидности

Показатели	кфСРПВ ≤ 10 м/с	кфСРПВ >10 м/с	p
МоСа, Ме [IQR]	21 [18;25]	19 [17;21,2]	$<0,01$
МоСа <26 , n (%)	31 (75,6%)	50 (98%)	$<0,01$
МоСа <19 , n (%)	11 (26,8%)	26 (51%)	0,02
	кфСРПВ $<$ Инд.N	кфСРПВ $>$ Инд.N	
МоСа Ме [IQR]	21 [18;25]	19 [17;21]	$<0,01$
МоСа <26 , n (%)	35 (79,5%)	47 (95,9%)	0,02

MoCa <19, n (%)	12 (27,3%)	25 (51%)	0,02
	ГЖ<1	ГЖ≥1	
MoCa, Me [IQR]	24 [21;26]	19 [17;23]	<0,01
MoCa <26, n (%)	8 (61,5%)	41 (91,1%)	0,02
MoCa <19, n (%)	0	18 (40%)	<0,01
	ИП <25%	ИП ≥25%	
MoCa, Me [IQR]	20,0 [17,0; 24,0]	20,0 [18,0; 23,0]	0,9
MoCa <26, n (%)	54 (87,1%)	27 (90,0%)	1,0
MoCa <19, n (%)	25 (40,3%)	11 (36,7%)	0,74
	цПД <50 мм рт.ст.	цПД ≥50 мм рт.ст.	
MoCa, Me [IQR]	20,0 [18,0; 24,0]	18,0 [17,0; 20,2]	0,08
MoCa <26, n (%)	66 (85,7%)	16 (100,0%)	0,20
MoCa <19, n (%)	28 (36,4%)	9 (56,2%)	0,17

Сокращения: ГЖ- градиент жесткости; ИП- индекс прироста; кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном промежутке; MoCa- Монреальская шкала оценки когнитивных функций; цПД- центральное пульсовое давление; цСАД- центральное систолическое артериальное давление.

Проведен корреляционный анализ между баллом по тесту MoCa и разовой кфСРПВ и разовым цСАД. Отмечена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между баллом MoCa и кфСРПВ ($\rho = -0,384$; $p < 0,001$). Кроме того, установлена статистически значимая отрицательная корреляция слабой силы между баллом MoCa и цСАД: $\rho = -0,284$; $p = 0,006$. В обоих случаях направленность связи являлась отрицательной: нарастание центрального давления и увеличение жёсткости сосудистой стенки ассоциировались с более низкими значениями балла MoCa.

Результаты анализа демонстрируют наличие статистически значимой связи между повышением кфСРПВ и снижением когнитивного статуса < 26 баллов по MoCa. Многофакторный регрессионный анализ, включавший возраст, анамнез курения, АГ, СД, значения ФВ, значения клинических пСАД, пДАД, пПД, цСАД, показал, что повышение кфСРПВ является независимым предиктором

когнитивной дисфункции. Увеличение СРПВ на каждый 1 м/с ассоциировалось с ростом шансов когнитивных нарушений в 1,6 раза (ОШ = 1,6 95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,004$). Для выявления порогового значения кфСРПВ, ассоциированного с неблагоприятными исходами, был применен анализ ROC-кривых. Показано, что значения кфСРПВ, равные или превышающие 8,1 м/с, ассоциированы с высоким риском развития когнитивной дисфункции. Прогностическая модель, основанная на данном пороге, показала высокую диагностическую эффективность (AUC 0,851, чувствительность на уровне 80,5% и специфичность – 90,9%), $p < 0,001$). Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать повышение кфСРПВ свыше 8,1 м/с в качестве значимого независимого предиктора снижения когнитивных функций по данным теста МоСа. (Рисунок 23).

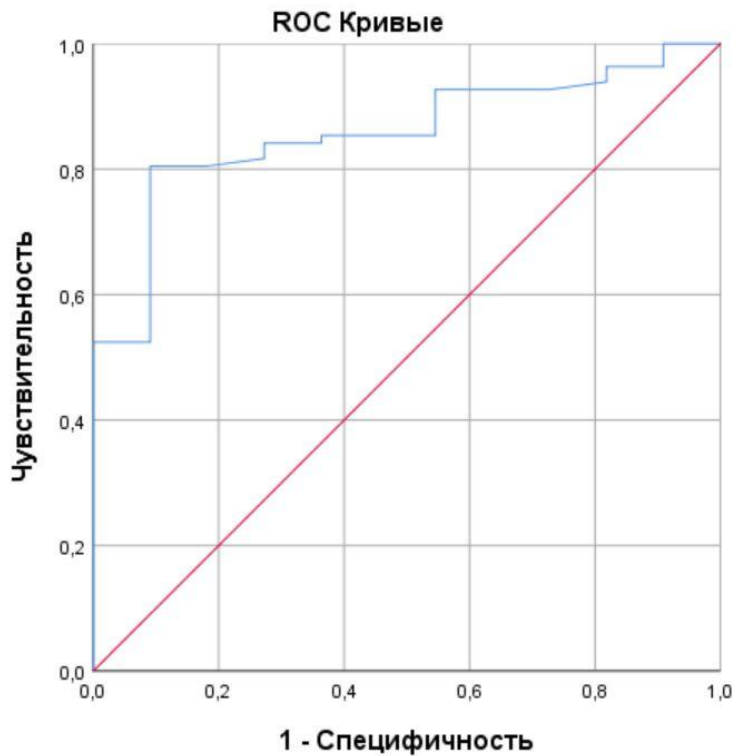


Рисунок 23 – ROC-анализ взаимосвязи кфСРПВ и снижения когнитивной функции по тесту МоСа <26 баллов

Для определения порогового уровня кфСРПВ, ассоциированного с высоким риском балла по тесту МоСа < 19, проведен ROC-анализ (Рисунок 24). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,692 (95% доверительный интервал: 0,587–0,798; $p = 0,002$), что соответствует умеренной дискриминирующей способности показателя. Оптимальный порог отсечения определён по максимуму индекса

Юдена составил 8,45 м/с. При данном пороговом значении чувствительность модели достигала 91,9%, специфичность - 44,6%. Значения кфСРПВ, равные или превышающие 8,45 м/с, могут рассматриваться в качестве потенциального индикатора повышенного риска выраженного снижения когнитивных функций по шкале МоСа.

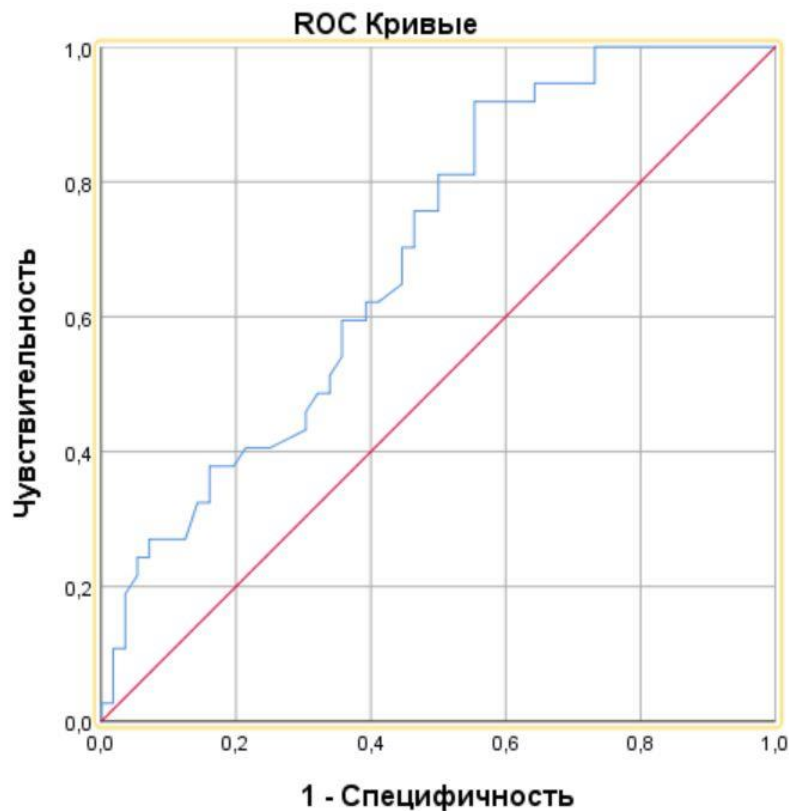


Рисунок 24 – ROC-анализ взаимосвязи кфСРПВ и снижения когнитивной функции по тесту МоСа <19 баллов

Далее проведен многомерный логистический регрессионный анализ. В модель вошли: разовая кфСРПВ, возраст, ИБС в анамнезе, СД, ХБП, статус курения, значение ФВ, ГБ в анамнезе, пСАД, пДАД, пПД, цСАД. Модель оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 29,041$; ст. св. = 13; $p = 0,006$). Величина псевдо- R^2 Нэйджелкерка достигла 0,38. Корректная классификация наблюдений составила 70,9% при стандартном пороге отсечения 0,500, при этом специфичность модели достигала 82,7%, чувствительность - 52,9%.

КфСРПВ являлась единственным фактором, сохранившим независимую статистическую значимость в отношении исхода. Увеличение кфСРПВ на 1 м/с

было ассоциировано с возрастанием шансов регистрации MoCA < 19 в 1,310 раза (ОШ = 1,310; 95% доверительный интервал: 1,121–1,531; p = 0,001). Полученные данные позволяют рассматривать повышение артериальной ригидности в качестве независимого предиктора выраженной когнитивной дисфункции, оцениваемой по шкале MoCA.

Значимых влияний суточной динамики маркеров ригидности на когнитивную функцию отмечено не было, кроме выявленной слабой положительной корреляции ВВОВ ночью с баллом по тесту MoCa (r = 0,28; p = 0,022).

3.5.5. Анализ когнитивной функции в зависимости от принимаемых препаратов

Проведена оценка частоты достижения целевых доз квадритерапии и значение балла GDMT в трех группах, выделенных в зависимости от балла по тесту MoCa (Таблица 32).

Таблица 32 – Характеристика оптимальности терапии в зависимости от когнитивной функции

Показатели	MoCa ≥ 26 n=11	MoCa 19-25 n=47	MoCa 0-18 n=36	p
Целевая доза иРААС, абс. (%)	1 (9,1%)	8 (17,0%)	8 (22,9%)	0,56
Целевая доза ББ, абс. (%)	1 (9,1%)	1 (2,1%)	2 (5,6%)	0,52
Целевая доза АМКР, абс. (%)	3 (27,3%)	14 (29,8%)	11 (30,6%)	0,98
Прием иНГЛТ2, абс. (%)	6 (54,5%)	18 (38,3%)	11 (30,6%)	0,35
GDMT SCORE (баллы), Me [IQR]	6 [4,5;7]	5 [4;6]	4,0 [4;6]	0,09

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ББ — бета-адреноблокаторы; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (иАПФ/БРА/АРНИ); GDMT

SCORE — суммарный балл оптимальной медикаментозной терапии согласно клиническим рекомендациям (*Guideline-Directed Medical Therapy*).

Выявлено положительное влияние на когнитивную функцию и сосудистую жесткость факта приема ИНГЛТ2 на догоспитальном этапе (Таблица 33).

Таблица 33 – Связи наличия терапии ИНГЛТ2 с маркерами когнитивной функции и ригидности

Показатели	Наличие ИНГЛТ2	Отсутствие ИНГЛТ2	p
МОСА, балл	22,4 [20,1;24,8]	19,4 [16,4;22,3]	0,04
кфСРПВ, м/с	5,9 [4,3;7,5]	11,2 [8,4;13,9]	0,03
ГЖ	0,8 [0,5;0,8]	1,5 [1,2;2,4]	0,01

Сокращения: ГЖ- градиент жесткости; кфСРПВ- скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; МоСа- Монреальская оценочная шкала когнитивной функции.

Также показано, что у пациентов, принимающих препараты из группы ИНГЛТ2 по сравнению с не принимавшими его на догоспитальном этапе, были достоверно выше значения балла МОСА (22,4 [20,1;24,8] против 19,4 [16,4;22,3] баллов, $p=0,04$), ниже кфСРПВ (5,9 [4,3;7,5] м/с против 11,2 [8,4;13,9] м/с, $p=0,03$) и значения ГЖ 0,8 [0,5;0,8] против 1,5 [1,2;2,4], $p=0,01$.

3.5.6. Анализ динамики когнитивной функции через 6 месяцев

Через 6 мес анализ КФ проведен среди 58 пациентов, которые прошли тест МОСА в момент госпитализации и через 6 мес: медиана МоСа достоверно выросла на 3 балла и составила 23 балла [19,2;25], $p < 0,01$. При анализе когнитивных показателей в зависимости от анамнеза ИБС установлено, что в группе без ИБС динамика балла МоСа составила 3,5 балла (с 19,5 [17;21,2] до 23 [20,5;25], $p < 0,01$), в группе с анамнезом ИБС- 2,5 балла (с 20,5 [17;23] до 23 [19,7;26], $p < 0,01$). Аналогичная динамика в подгруппе с ФВ $< 50\%$ составила 2,5 балла (с 21 [17,5;23] до 23 [20,2;26], $p < 0,01$), в группе с ФВ $\geq 50\%$ - 2 балла (с 19 [16;22,2] до 21 [19;24,2], $p < 0,01$).

Доля пациентов с МоСа < 26 в группе без ИБС исходно составила 91,7%, в динамике 83,3% ($p=0,32$), в группе с ИБС - 86,1% и 69,4% соответственно ($p=0,06$),

с MoCa <19 - 37,5% и 25% ($p=0,32$) и 38,9% и 16,7% ($p=0,01$) соответственно. Аналогичный анализ в подгруппах, выделенных в зависимости от ФВ, показал, что MoCa <26 в подгруппе с ФВ <50% исходно отмечалось у 85,7%, через 6 мес - у 71,4% ($p=0,1$), в подгруппе с ФВ $\geq 50\%$ - 92,0% и 80%, соответственно ($p=0,18$), с MoCa <19 - 40,0% и 20,0% ($p=0,03$) и 36,0% и 20,0% ($p=0,16$) соответственно.

Пациенты с баллом выше 26 характеризовались более низкими значениями центрального АД (Таблица 34).

Таблица 34 – Периферическое и центральное АД через 6 месяцев в зависимости от когнитивной функции по MoCa

Показатели	MoCa ≥ 26	MoCa 19-25	MoCa 0-18	p
пСАД	118 [103,7;133,2]	133 [119;151]	135 [117;141]	0,11
пДАД,	66,5 [63,7;76,7]	74 [65;78]	70 [63,5;86,5]	0,57
пПД	46 [33,2;64,2]	58 [47;73]	70 [43;73,5]	0,16
цСАД	104,5 [96,7;112,7]	114 [105;138]	115 [99;141,5]	0,10
цДАД	70 [62,2;80,2]	76 [68;89]	70 [62;79]	0,33
цПД	35 [25;39,5]	41 [32;51]	45 [40;56]	0,04*

Примечание: значения давления представлены в мм рт.ст., все данные представлены в виде медианы (IQR).

Сокращения: MoCa — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); пДАД — периферическое диастолическое артериальное давление; пПД — периферическое пульсовое давление; пСАД — периферическое систолическое артериальное давление; цДАД — центральное диастолическое артериальное давление; цПД — центральное пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Через 6 месяцев достоверных различий между подгруппами со сниженной и нормальной КФ по параметрам артериальной ригидности не выявлено: индекс прироста составил 23% [15,2;29] против 23% [16,7;29,2] соответственно ($p=0,91$); амплификация ПД- 130,5 [123;150] против 126 [120;139,5] мм рт.ст. ($p=0,22$); ВВОВ- 136 [131;145] и 134,5 [121,5;146] мс ($p=0,86$); кфСРПВ - 10,2 [7;12] и 11,5 [9,8;13,5] м/с ($p=0,26$); ГЖ- 1,2 [1;1,7] и 1,4 [1,1;1,7] ($p=0,93$). Проведен корреляционный анализ Спирмена. Продемонстрированы слабые отрицательные корреляции балла по тесту MoCa через 6 мес. с цПД ($\rho = -0,259$; $p =$

0,049) и кфСРПВ ($\rho = -0,260$; $p = 0,049$). С остальными показателями сосудистой ригидности статистически значимых корреляций не отмечено. Не выявлено различий между подгруппами со сниженной и нормальной КФ по частоте нарушений суточного индекса, ночной АГ. Балл по тесту МоСа среди дипперов 23 [19,5;24] составил против 23 [19,5;25] в группе нон-дипперов ($p=0,69$). Доля пациентов в группе дипперов с баллом по тесту МоСа <26 - 76,6% против 85,7% среди нон-дипперов соответственно, доля пациентов с МоСа менее 19 баллов - 14,3% и 23,4% соответственно.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечная недостаточность - это синдром, который чаще встречается среди людей пожилого возраста и делится на фенотипы на основании величины фракции выброса левого желудочка: с сохранённой ($\geq 50\%$), умеренно сниженной (40–49 %) и сниженной ($< 40\%$) фракцией [119]. Фенотипы СН различаются по основным патофизиологическим механизмам: при сердечной недостаточности с нФВ на ключевую роль играет снижение сократительной способности миокарда, а при сердечной недостаточности с сФВ - диастолическая дисфункция [76, 87, 89]. Выделение умеренно сниженной ФВ в самостоятельную отдельную группу остаётся предметом дискуссии. В текущей работе 17 пациентов (14,8 %) с умеренно сниженной фракцией были отнесены в группу с нФВ. Закономерно наблюдение, что более высокие значения NT-proBNP были в группе с низкой фракцией выброса (медиана NT-proBNP 2115 пг/мл в группе с ФВ $< 50\%$ против 831 пг/мл с ФВ $\geq 50\%$, $p < 0,01$), что согласуется с данными F. Anastasio и соавт. [32].

В работе отмечено преобладание артериальной гипертонии в анамнезе у большинства пациентов (86 % в общей группе). Высокая распространённость АГ среди больных ХСН подтверждается данными российского исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН (2025), в котором гипертония регистрировалась у 89 % пациентов общей когорты [25]; что подтверждает репрезентативность выборки текущей работы для российской популяции больных ХСН. Также особенностью работы явился обширный анализ артериальной жёсткости, включавший не только разовое, но и суточное мониторирование центрального давления и параметров ригидности, а также изучение их ассоциаций с когнитивной функцией и проводимой терапией на госпитальном и амбулаторном этапах. Сопоставление проводилось не только по величине фракции выброса, но и по генезу заболевания. По данным литературы, распространённость ишемического генеза среди больных ХСН достигает 63 % [17]; в нашей когорте ИБС в анамнезе имели 56,5 % пациентов, а прогноз при ишемической этиологии, как показывают эпидемиологические и крупные терапевтические исследования, хуже, чем при неишемической [79]. В

нашей работе отмечено, что пациенты с ишемическим генезом СН характеризовались более низкой ФВ (38 % против 51,5 %, $p < 0,01$), более частым инфарктом миокарда в анамнезе (78,5 % против 2 %).

4.1 Клиническое периферическое и центральное артериальное давление и их прогностическое значение

При анализе разового клинического давления отмечены различия между фенотипами: группы, выделенные по ФВ, не различались по периферическому давлению (при $ФВ \geq 50\%$ пСАД 138 против при $ФВ < 50\%$ 130 мм рт. ст., $p = 0,57$), однако цСАД было достоверно ниже в группе нФВ 104,5 против 116 мм рт. ст., $p = 0,02$). Это расхождение является важным показателем того, что при сопоставимом плечевом давлении отмечается ослабление пульсирующей составляющей при снижении ударного объёма и соответствует представлениям о различиях пульсирующей гемодинамики между фенотипами [153, 154].

Центральное давление является показателем, который несет самостоятельную прогностическую ценность [66, 91]. В нашей работе повышение центрального систолического давления зарегистрировано в 39,8 % случаев без значимых различий по фракции выброса (32,8 % при $ФВ < 50\%$ и 49 % при $ФВ \geq 50\%$, $p = 0,08$) и генезу. Ключевым стало выявление дискордантности изменений периферического и центрального давления: при пороге пСАД 140 мм рт. ст. она составила 23,5 % с изолированным повышением центрального давления в 10,4 % случаев, а при пороге 130 мм рт. ст. - 22,7 % и 3,5 % соответственно. Другими словами, примерно у каждого пятого пациента оценка только по периферическому давлению давала некорректное определение АГ. Самостоятельность центральной АГ относительно периферического АД и её вклад в сердечно-сосудистый и цереброваскулярный риск ранее показаны Y. V. Cheng и соавт. (2022) на основе перекрёстной классификации центрального и плечевого давления [44], где выявлена изолированная центральная артериальная гипертензия у 3,7 % ; наши данные о дискордантности воспроизводят эту закономерность в когорте больных сердечной недостаточностью, где она ранее систематически не описывалась.

Прогностическое значение имела именно группа с дискордантными показателями по периферическому и центральному АД. Наибольший риск достижения комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев отмечен при сочетании сниженного периферического (<130 мм рт. ст.) и повышенного центрального (≥ 115 мм рт. ст.) систолического давления во время госпитализации. Группа с изолированным повышением цСАД имела значимо более частое достижение комбинированной конечной точки по сравнению со всеми остальными группами: $p = 0,006$ относительно группы с нормальными значениями обоих показателей, $p = 0,017$ относительно группы с повышением обоих и $p = 0,012$ относительно изолированного повышения периферического давления. Эти больные характеризовались более низкими значениями фракции выброса. Полученный результат развивает данные ICARe DiComano [117], где отмечено, что более высокое цСАД независимо предсказывало сердечно-сосудистую смертность (отношение рисков 1,37/10 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). и метаанализа С. Vlachopoulos и соавт. [148], где отмечено 10%-ное увеличение ИП было связано с относительным риском 1,384 (95% ДИ 1,192–1,606) смертности от всех причин. По сравнению с плечевым пульсовым давлением, центральное было связано с незначительно, но статистически незначимо более высоким относительным риском клинических событий ($p = 0,057$).

4.2 Параметры артериальной ригидности при разовом измерении и их клинические ассоциации

Повышение хотя бы одного маркера артериальной ригидности выявлено у 80 % пациентов, двух- у 26 %, трёх- у 22,6 %, что подтверждает высокую распространённость сосудистого старения в когорте пожилых больных. Одним из наиболее доступных показателей служило центральное пульсовое давление: так Roman и другие отметил, что центральное пульсовое давление ≥ 50 мм рт. ст. было связано с исходом заболевания как у мужчин (ОР 2,06, 95% ДИ: 1,39–3,04, $p < 0,001$), так и у женщин (ОР 2,03, 95% ДИ: 1,55–2,65, $p < 0,001$); у участников с диабетом (ОР 1,84, 95% ДИ: 1,41–2,39, $p < 0,001$) и без диабета (ОР 1,91, 95% ДИ: 1,29–2,83,

$p=0,001$); а также у лиц моложе (ОР 2,51, 95% ДИ: 1,59–3,95, $p<0,001$) и старше (ОР 1,53, 95% ДИ: 1,19–1,97, $p=0,001$) 60 лет [127]. В нашей работе мы сравнили центральное пульсовое давление в подгруппах по ФВ, отмечено, что оно было выше при сохранённой фракции (37 против 33,5 мм рт. ст., $p = 0,05$).

Каротидно-фemorальная СРПВ, признанная «золотым стандартом» оценка аортальной жёсткости [80], оказалась наиболее частым маркёром независимо от фракции выброса; медиана составила 10,4 м/с в общей группе без значимых различий по фенотипу (при ФВ $\geq 50\%$ 10,6 против ФВ $< 50\%$ 10,0 м/с, $p = 0,13$). Прогностическая значимость порогов СРПВ > 10 м/с и индекса прироста $\geq 25\%$ обоснована F. Anastasio и соавт., показавшими их обратную связь с выживаемостью без событий (кфСРПВ ≥ 10 м/с (ОР 1,7, $p = 0,03$), AIx75 ≥ 25 (ОР 2,4, $p < 0,001$)) [32], а необходимость учёта индивидуальных референсных значений — данными для здоровой популяции [90]. Вторым по частоте маркёром явилась утрата градиента жёсткости, прогностическая ценность которого как предиктора смертности, превосходящего изолированную СРПВ, описана С. Fortier и М. Agharazii [60] и подтверждена в общей популяции во Фрамингемском исследовании [98]. В нашей работе значения градиента были достоверно выше при сохранённой фракции (1,6 против 1,1, $p < 0,01$), что укладывается в концепцию ведущего вклада сосудистой ригидности в патогенез этого фенотипа [78]. Закономерно, что при СРПВ > 10 м/с градиент был выше (1,7 против 0,9, $p < 0,01$), а частота его утраты достигала 93,9 %; однако даже при нормальной СРПВ утрата градиента встречалась в 52 % случаев, что подтверждает большую чувствительность этого маркёра к раннему сосудистому повреждению. Fortier и другими в работе, где было оценено в когорте из 310 пациентов с ХБП, нуждающихся в диализе пропорциональных рисков Кокса риски, связанные с увеличением кфСРПВ и крСРПВ на 1 стандартное отклонение, составили 1,29 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,50, $p = 0,001$] и 0,80 (95% ДИ 0,67–0,95, $p = 0,009$), что указывает на связь между более высоким кфСРПВ и более низким крСРПВ с повышенным риском смертности. [60].

Центральное пульсовое давление как маркёр ригидности оказалось наиболее

редким отклонением. Пороговые значения в литературе различаются: J. W. Chung и соавт. предложили 50 мм рт. ст. для центрального давления [49], а в европейской и южноафриканской популяциях установлены возраст-зависимые референсные значения порядка 40–50 мм рт. ст. с поправкой на каждое десятилетие [133, 161]. Анализ согласованности (к Коэна) показал существенное совпадение повышения СРПВ относительно общепринятых и индивидуальных норм ($\kappa = 0,785$; 95 % ДИ 0,669–0,901), что позволяет считать стандартный порог 10 м/с применимым у больных ХСН, и умеренное согласие между повышением СРПВ и утратой градиента ($\kappa = 0,418$); согласие СРПВ с центральным пульсовым давлением и индексом прироста отсутствовало (κ близок к нулю). Это указывает на то, что разные маркёры ригидности характеризуют разные аспекты сосудистого старения и не являются взаимозаменяемыми, что согласуется с целесообразностью их комплексной оценки [32]. Клинические ассоциации маркёров оказались физиологически обоснованными: повышение СРПВ >10 м/с сопровождалось более высоким индексом массы тела (34,2 против 29,6 кг/м², $p=0,05$) и большей частотой сахарного диабета (43,4 % против 20,8 %, $p=0,03$), а повышение центрального пульсового давления - преобладанием женщин (76,2 %), более высокой фракцией выброса (55 % против 40 %, $p<0,01$) и более высоким периферическим систолическим давлением. Различий по маркёрам в зависимости от генеза не выявлено, хотя ишемия миокарда раньше нарушает диастолическую функцию [74, 131], при разделении на четыре подгруппы наибольшее центральное пульсовое давление отмечено при сочетании сохранённой фракции с ишемией, а градиент жёсткости - при сохранённой фракции без ишемии.

4.3 Суточный профиль периферического и центрального артериального давления

Суточное мониторирование давления превосходит офисное измерение по прогностической ценности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности, причём, по данным крупного международного анализа J. A. Staessen и соавт., ночные показатели оказываются примерно в пять-шесть раз информативнее офисных (для ночного уровня систолического артериального давления отношение

рисков для общей смертности составило 1,23 (95% ДИ, 1,17-1,28), а для сердечно-сосудистых событий- 1,36 (95% ДИ, 1,30–1,43)) [163]. Технический прогресс сделал возможным неинвазивное суточное измерение центрального давления и установление его референсных значений для здоровой популяции, выполненное Т. Weber и соавт. [146, 155, 156]. Суточный профиль центрального давления у больных сердечной недостаточностью ранее систематически не изучался, что повышает ценность полученных данных. Пациенты с сохранённой фракцией по сравнению с низкой ФВ характеризовались более высокими значениями суточного центрального систолического давления (117 против 108 мм рт. ст., $p < 0,05$) и центрального пульсового давления за 24 часа (43,5 против 34,5 мм рт. ст., $p < 0,05$) во все периоды суток, что зеркально повторяло динамику периферических показателей и согласуется с концепцией ведущего вклада центральной гемодинамики и сосудистой жёсткости в патогенез СНсФВ [51, 78, 125].

Распределение центрального давления по фенотипам и его сопоставление с периферическим представляет самостоятельный интерес. Частота маскированной центральной гипертонии по систолическому давлению оказалась достоверно ниже периферической ($p = 0,012$), а у пациентов со сниженной фракцией достоверно чаще регистрировалась истинная центральная нормотония. Оценка конкордантности с использованием порогов Т. Weber и соавт. для центрального давления [155] и российских рекомендаций для периферического [8] показала высокое совпадение изменений - 97 % для дневного и 90 % для ночного давления - при отсутствии случаев изолированного повышения центрального давления; конкордантное повышение обоих показателей отмечалось примерно у каждого третьего пациента. Сопоставимых данных по фенотипам центрального суточного давления у больных ХСН в доступной литературе нам обнаружить не удалось, что подчёркивает новизну наблюдения.

Известное прогностическое значение имеет амплификация пульсового давления - отношение периферического и центрального давления, рассматриваемое как предиктор сердечно-сосудистых событий [108, 130]. В нашей работе

амплификация была достоверно ниже у пациентов с сохранённой фракцией по сравнению с низкой во все периоды суток (днем (127 [123;134,7] мм рт.ст. против 134 [127;142] мм рт.ст., $p < 0,01$), ночью (124,5 [119;132,5] мм рт.ст. против 130 [124;142] мм рт.ст., $p < 0,01$) и за 24 часа (126,5 [121,2;133,7] мм рт.ст. против 133 [125;141], $p < 0,01$)), что отражает более выраженное сближение центрального и периферического давления и, следовательно, более тяжёлое поражение сосудистого русла в этой группе.

Анализ суточного профиля выявил выраженное преобладание неблагоприятных типов. Профиль диппер был нехарактерен для исследуемой когорты ни по периферическому, ни по центральному давлению: нон-дипперами по систолическому давлению оказались 95,4 % больных по периферическому и 96,3 % по центральному давлению, причём около половины из них (47,7 % и 54,2 % соответственно) - найт-пикерами. При сравнении фенотипов в группе со сниженной фракцией для центрального давления была характерна более высокая частота нон-диппинга и меньшая частота найт-пикинга, чем для периферического; у пациентов с сохранённой фракцией суточный индекс был достоверно выше (для периферического систолического давления 3 против -2, $p < 0,01$). Сочетание нон-диппинга с повышением ночного центрального давления встречалось примерно у 44 % больных, периферического - у каждого второго. Вариабельность давления была выше у пациентов с сохранённой фракцией как для периферического, так и для центрального давления во все периоды суток; мы интерпретируем это как косвенное отражение более высокой сосудистой жёсткости, поскольку повышенная вариабельность ассоциирована с ухудшением выживаемости при сердечной недостаточности [102].

Вместе с тем - и это важное расхождение с популяционными данными - ни суточное периферическое и центральное давление, ни отсутствие диппинга, ни ночное повышение центрального давления не обнаружили в нашей когорте самостоятельной прогностической значимости в отношении анализируемых исходов. Притом что неблагоприятный смысл ночного нон-диппинга и ночной

гипертонии хорошо описан Ж. Д. Кобалава и Е. А. Троицкой [9], в условиях тяжёлой коморбидной когорты с преобладанием низкого давления этот эффект, по-видимому, нивелируется феноменом «обратной эпидемиологии»: низкое давление само по себе маркирует тяжесть насосной недостаточности и худший прогноз [149]. Наконец, методологически важным результатом стал анализ согласованности разового и суточного центрального давления по методу Бланда–Альтмана: средняя разница составила - 3,5 мм рт. ст. ($p = 0,01$) при широких пределах согласованности (от -30,3 до +23,4 мм рт. ст.). Это доказывает, что разовый и суточный контроль центрального давления не взаимозаменяемы и несут самостоятельную информацию, обосновывая необходимость именно суточной оценки.

4.4 Суточный профиль параметров артериальной ригидности

Суточное мониторирование параметров жёсткости - относительно новое и наименее разработанное направление, и систематические данные у больных сердечной недостаточностью практически отсутствуют, что делает этот раздел работы наиболее оригинальным. Группы, выделенные по фракции выброса, были в целом сопоставимы по суточным показателям ригидности, за исключением более высокой ночной каротидно-феморальной СРПВ при сниженной фракции (11,0 против 10,0 м/с, $p < 0,05$) и более короткого времени возврата отражённой волны (119 против 129 мс). Закономерно, что внутри обеих групп индекс прироста был достоверно ниже в ночные часы по сравнению с дневными, что отражает физиологическую циркадную динамику тонуса и отражённых волн. Различий по большинству суточных параметров в зависимости от генеза заболевания, тяжести застоя (по шкале ШОКС) и функционального класса NYHA не выявлено, что соответствует представлению о преимущественно структурном, относительно стабильном характере жёсткости, мало зависящем от текущего волемиического статуса; при этом при приведении показателей к стандартному давлению 100/60 мм рт. ст. у пациентов с более выраженным застоем ($\text{ШОКС} \geq 7$) индекс прироста за 24 часа был достоверно выше ($p = 0,02$), а при повышенной ночной

СРПВ (100/60) > 10 м/с балл ШОКС был выше ($p = 0,05$), что указывает на нагрузочно-зависимый компонент жёсткости, концепция которого недавно подтверждена в анализе SPRINT [70]. Сама принципиальная осуществимость и клиничко-диагностическая ценность суточного мониторинга сосудистой жёсткости подтверждены отечественными работами у коморбидных больных — при хронической обструктивной болезни лёгких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью [1], а также при бронхиальной астме, где Н. А. Кароли и соавт. продемонстрировали диагностическую значимость суточной динамики показателей ригидности и её зависимость от тяжести и уровня контроля заболевания [6].

У пациентов с СН суточный ритм артериальной ригидности практически утрачивается: нормальное ночное снижение кфСРПВ сохранялось лишь у единичных пациентов, тогда как у большинства преобладал недостаточный ночной спад. Повышенная жёсткость аорты, как правило, сохраняется и в ночные часы, а у здоровых лиц сосудистая стенка становится податливее. Полученные данные согласуются с работой Н. А. Кароли и соавторов, которые у больных бронхиальной астмой (в том числе с сопутствующей артериальной гипертонией) также выявили повышение жёсткости и нарушение её циркадных ритмов, наиболее выраженное при сочетании с гипертонией [7]. Несмотря на иную нозологию, направленность изменений совпадает, а именно изменяется прежде всего ночная динамика жёсткости.

Принципиально важным методологическим результатом стал анализ согласованности разовой и суточной СРПВ по методу Бланда–Альтмана. Средняя разница была близка к нулю (0,09 м/с за 24 часа), однако пределы согласованности оказались широкими (от $-7,78$ до $+7,60$ м/с), а регрессионный анализ выявил статистически значимую пропорциональную ошибку ($p < 0,05$) во все периоды суток. Это указывает на слабую согласованность двух методов и некорректность прямого сопоставления абсолютных значений разовой и суточной СРПВ. Поскольку утверждённых референсных значений для суточной СРПВ не

существует, в качестве условной границы был вынужденно использован порог 10 м/с, перенесённый с разового измерения, а для индекса прироста - порог $\geq 25\%$. Аналогичная проблема отсутствия нормативов для амбулаторных показателей жёсткости отмечается и в отношении других суточных индексов сосудистого старения, таких как расчётная СРПВ и амбулаторный индекс ригидности [39, 75], что определяет одно из ключевых направлений методологической стандартизации в данной области.

Наибольший интерес представляют прогностические находки, составляющие, по нашему мнению, основной научный результат работы. При анализе по методу Каплана–Майера пациенты с повышением ночной кфСРПВ >10 м/с в период госпитализации имели достоверно худшую выживаемость ($p = 0,025$), как и пациенты с ночным индексом прироста $\geq 25\%$ ($p = 0,032$). Важно отметить, что самостоятельную прогностическую значимость обнаружили именно ночные параметры жёсткости, тогда как суточное давление и его ночной профиль такой значимости не имели. Это наблюдение, насколько нам известно, ранее не описывалось у больных сердечной недостаточностью и дополняет данные о прогностической ценности разовых показателей жёсткости- плече-лодыжечной и каротидно-фemorальной СРПВ, индекса прироста и индекса жёсткости [32, 92, 145], -указывая, что именно ночная фаза, когда нивелируется влияние дневной активности, наиболее информативна для выявления группы риска. Предполагаемый механизм связан с тем, что в ночные часы у больных с нарушенным циркадным ритмом сохраняется высокая пульсирующая нагрузка и микроциркуляторное русло органов-мишеней.

Подгруппа с повышенной ночной кфСРПВ характеризовалась более высоким ночным цДАД: 73,5 мм рт.ст. [65;83,7] против 65,5 мм рт.ст. [60,7;73,7] ($p=0,01$), более выраженной амплификацией пульсового давления (136,5 против 128,5 %, $p = 0,04$) и более коротким временем возврата отражённой волны при разовом контроле (128 против 133 мс, $p = 0,01$), что описывает более выраженное ремоделирование сосудистой стенки и ранний возврат отражённой волны.

Динамика через 6 месяцев характеризовалась достоверным нарастанием ночного индекса прироста (с -4 до $-2,5\%$, $p=0,03$) при стабильности СРПВ, что согласуется с представлением об индексе прироста как о более лабильном, тонус-зависимом показателе по сравнению со структурной СРПВ.

Анализ в зависимости от проводимой терапии выявил клинически значимые ассоциации. Прямое влияние назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа на госпитальном этапе на разовую кфСРПВ ($p=0,03$) согласуется с данными плацебо-контролируемого исследования E. Paradoroulou и соавт., в котором дапаглифлозин снижал амбулаторную СРПВ и центральное давление у больных сахарным диабетом 2 типа [107], а также с метаанализом D. Patoulas и соавт. о благоприятном влиянии этого класса на жёсткость у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [114], вместе с тем неоднозначность подобных эффектов, показанная A. Vechlioulis и соавт. [36]. Необходимость ранней инициации и поэтапной оптимизации терапии подчёркнута B. Vozkurt и M. Fiuzat и соавт. [41, 59].

4.5 Когнитивная функция и её ассоциации с центральным давлением и артериальной ригидностью

Нарушение когнитивной функции (балл MoCA <26) выявлено у $88,3\%$ пациентов, а выраженное снижение (балл <19) - у $39,4\%$, что отражает высокую распространённость когнитивного дефицита при сердечной недостаточности и согласуется с положением научного заявления Американской кардиологической ассоциации об отнесении сердечной недостаточности к состояниям, повышающим риск когнитивных нарушений [143], а также работами Кобалава Ж. Д., Моисеева А. Ю. и соавт., Шишкова В.Н., Адашева Т.В. и Изюмов А.Д. и соавт в нескольких своих работах, в том числе совместно с Котовская Ю.В., Ткачева О.Н [4, 5, 10, 23]. Группы, выделенные по ФВ и генезу, были сопоставимы по частоте когнитивных нарушений (например, MoCA <26 у $90,7\%$ при ФВ $\geq 50\%$ и $86,3\%$ при ФВ $<50\%$), что смещает акцент с самого синдрома на сосудистые механизмы поражения мозга. Выбор Монреальской шкалы был обоснован её большей по сравнению с MMSE

чувствительностью к лёгким когнитивным изменениям [72, 97].

Получены данные о связи когнитивной функции с периферическим и центральным давлением. Пациенты с баллом MoCA ≥ 26 характеризовались более низкими значениями периферического (112 против 134 мм рт. ст., $p = 0,03$) и центрального систолического давления (99 против 112 мм рт. ст., $p = 0,048$). Многофакторный анализ суточных данных показал, что среднеедневное цСАД является единственным независимым фактором, ассоциированным со снижением когнитивной функции: увеличение на каждый 1 мм рт. ст. сопровождалось ростом шансов балла MoCA < 26 в 1,055 раза (ОШ = 1,055; 95 % ДИ 1,002–1,111; $p = 0,042$) и балла < 19 - в 1,041 раза (ОШ = 1,041; 95 % ДИ 1,012–1,071; $p = 0,005$), причём ни возраст, ни генез, ни СД, ни ФВ независимой значимости не сохраняли. Анализ фенотипов подтвердил, что истинная гипертония, в том числе центральная, ассоциирована с наименьшими значениями балла MoCA: при пороге 19 баллов истинная периферическая гипертония встречалась у 61,9 % больных с выраженным дефицитом против 32,9 % без него ($p = 0,02$), а истинная центральная нормотония - лишь у 28,8 % против 53,7 % ($p = 0,02$).

Данные литературы о приоритете центрального давления над периферическим в отношении когнитивных функций противоречивы: М. Р. Pase и соавт. указывают на чувствительность центрального давления и амплификации как индикаторов когнитивного старения [112], тогда как Е. D. Nilsson и соавт. не подтвердили превосходства центрального давления над плечевым у пожилых [99]. Наши результаты ближе к позиции М. Р. Pase и соавт., хотя и не исключают вклада периферического давления, и согласуются с доказательной базой о связи снижения давления с уменьшением риска когнитивных нарушений [69] и с результатами SPRINT MIND, где целевое периферическое систолическое давление < 120 мм рт. ст. снижало риск умеренных когнитивных нарушений и вероятной деменции [124]. Важно, что в метаанализе D. Hughes и соавт. благоприятный эффект снижения давления на риск когнитивных нарушений не всегда сопровождался улучшением результатов когнитивных тестов [69], что

указывает на сложность причинно-следственных связей.

Связь когнитивной функции с артериальной ригидностью оказалась ещё более выраженной и устойчивой. Медианная кфСРПВ при балле МоСа ≥ 26 составила лишь 6,9 м/с против 10,5 [7,8; 12,6] (балл МоСа 19-25) и 11,7 [9,7; 15,1] (балл МоСа 0-18) м/с ($p < 0,01$), а градиент жёсткости- 0,7 против 1,4 ($p = 0,02$), частота кфСРПВ > 10 м/с при сниженной когнитивной функции достигала 56,5% (Балл МоСа 19-25) и 69,4% (Балл МоСа 0-18) против 9,1 % ($p < 0,01$). Балл МоСа отрицательно коррелировал с разовой СРПВ ($\rho = -0,384$; $p < 0,001$) и центральным систолическим давлением ($\rho = -0,284$; $p = 0,006$). В многофакторной модели именно кфСРПВ сохранила независимую значимость: увеличение на 1 м/с повышало шансы балла МоСа < 26 в 1,6 раза (ОШ = 1,6; 95 % ДИ 1,1–2,3; $p = 0,004$) и балла < 19 — в 1,31 раза (ОШ = 1,31; 95 % ДИ 1,12–1,53; $p = 0,001$). ROC-анализ выявил пороговое значение СРПВ около 8,1 м/с для балла < 26 с высокой дискриминирующей способностью (AUC 0,851; чувствительность 80,5 %, специфичность 90,9 %) и около 8,45 м/с для балла < 19 (AUC 0,692). Ведущая роль СРПВ как предиктора когнитивного снижения у пожилых, не зависящего от возраста, гипертонии и уровня образования, подтверждается рядом систематических обзоров и проспективных исследований- М. Р. Pase, S. W. Rabkin, A. Z. Al Hazzouri, J. Singer, T. T. van Sloten, A. Benetos, I. Hajjar и соавт. [63, 111]. Предполагаемый механизм- проникновение избыточной пульсовой энергии в церебральную микроциркуляцию вследствие повышенной аортальной жёсткости и уплощения её градиента. [83, 166].

Особый интерес представляет влияние терапии: у пациентов, принимавших ингибиторы НГЛТ 2 типа на догоспитальном этапе, отмечены более высокий балл МоСа (22,4 против 19,4, $p = 0,04$), более низкая СРПВ (5,9 против 11,2 м/с, $p = 0,03$) и меньший градиент жёсткости (0,8 против , $p = 0,01$). Через 6 месяцев медиана балла МоСа достоверно выросла на 3 балла (до 23, $p < 0,01$) на фоне улучшения клинического состояния, при этом сохранялись слабые отрицательные корреляции балла с центральным пульсовым давлением ($\rho = -0,259$) и СРПВ ($\rho = -0,260$). Эти

данные согласуются с представлением о благоприятном влиянии стандартной терапии сердечной недостаточности на когнитивную функцию [30] и позволяют рассматривать контроль центрального давления и сосудистой жёсткости как потенциальную мишень профилактики когнитивного снижения.

Ограничения проведенного исследования

Полученные результаты следует интерпретировать с учётом ряда ограничений. Во-первых, исследование выполнено в одном центре на относительно небольшой выборке ($n = 115$), что ограничивает статистическую мощность, особенно при анализе в четырёх подгруппах и при оценке редких исходов; часть выявленных различий имела характер тенденции (например, $p = 0,05-0,08$) и требует подтверждения на больших когортах. Во-вторых, повторное обследование через 6 месяцев прошли лишь 58 из 115 пациентов, что создаёт риск систематической ошибки выжившего и ошибки отбора, поскольку на визит возвращались, как правило, более сохранные и приверженные больные; это могло повлиять на оценку динамики, в том числе на наблюдавшийся прирост фракции выброса и балла MoCA.

В-третьих, в группу со сниженной фракцией были объединены пациенты со сниженной и умеренно сниженной фракцией; несмотря на их сопоставимость по основным характеристикам, такое объединение могло нивелировать различия, специфичные для фенотипа с умеренно сниженной фракцией. В-четвёртых, существенным методологическим ограничением является отсутствие утверждённых референсных значений для параметров суточной артериальной ригидности: использованные пороги (СРПВ >10 м/с, индекс прироста $\geq 25\%$) перенесены с разового измерения, а анализ по методу Бланда–Альтмана продемонстрировал слабую согласованность и значимую пропорциональную ошибку между разовым и суточным методами оценки СРПВ. Это ограничивает прямое сопоставление абсолютных значений и интерпретацию частоты «повышения» суточных показателей. Кроме того, у части суточных индексов (в

частности, индекса прироста) наблюдался очень широкий разброс значений, что может отражать как биологическую вариабельность, так и технические погрешности осциллометрической оценки и требует осторожности при интерпретации.

В-пятых, наблюдательный дизайн не позволяет делать выводов о причинно-следственных связях, в частности в отношении влияния отдельных классов терапии (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа) на жёсткость и когнитивную функцию: выявленные ассоциации могут отражать как прямые эффекты, так и опосредованное влияние через сопутствующие факторы и различия в исходной тяжести, тем более что сведения о догоспитальной терапии собирались ретроспективно. В-шестых, выраженный численный дисбаланс категорий (преобладание пациентов с когнитивными нарушениями и нон-дипперов) снижал способность регрессионных моделей корректно классифицировать редкие классы, что отражено в низкой чувствительности отдельных моделей (например, лишь 30,6 % для класса MoCA <19 при специфичности 85,2 %). Перечисленные ограничения определяют направления дальнейших, предпочтительно многоцентровых и проспективных, исследований с предварительной разработкой нормативов для суточных параметров жёсткости.

Заключение

Таким образом, опираясь на данные, полученные в нашей работе и данные ранее опубликованных работ, можно сделать вывод о том, что артериальная гипертензия является ключевым фактором риска при сердечной недостаточности независимо от ФВ и ее генеза (наличия/отсутствия ИБС в анамнезе). Отмечено, что пСАД и цСАД изменяются дискордантно приблизительно у каждого пятого пациента, а более высокие значения цСАД характерны пациентам с сФВ и неишемическим генезом СН. Это подчёркивает ограниченность оценки только плечевого давления и обосновывает целесообразность измерения центрального давления у данной категории больных.

Артериальная ригидность распространена среди исследуемой группы пациентов. Наиболее часто встречающимися её проявлениями были повышение кфСРПВ и

утрата ГЖ, причём последняя выявлялась и у половины пациентов с нормальной кфСРПВ, что может свидетельствовать о большей чувствительности этого маркера к раннему сосудистому повреждению. Максимальные значения ГЖ были зарегистрированы при сФВ без ишемической болезни сердца.

Анализ суточного профиля продемонстрировал, что для пациентов с сФВ характерны высокие значения центрального суточного и дневного давления, его вариабельности, пульсового давления и дневного ИП. Самостоятельную прогностическую значимость в отношении неблагоприятных исходов продемонстрировали именно ночные параметры жёсткости - ИП свыше 25 % и кфСРПВ свыше 10 м/с. Когнитивные нарушения выявлялись у пациентов с СН независимо от возраста, ФВ и наличия ИБС. При этом повышение цСАД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось снижением балла по шкале MoCA в среднем на 0,5 единицы, а кфСРПВ, равная или превышающая 8,1 м/с, выступала независимым фактором, ассоциированным с когнитивным дефицитом.

ВЫВОДЫ

1. АГ – один из ведущих факторов риска при СН, независимо от значений фракции выброса и наличия ИБС, а повышение периферического клинического САД выше 140 мм рт.ст. имеется у 40%, выше 130 мм рт.ст. – у половины пациентов. Повышение центрального САД наблюдается почти в 40% случаев, в том числе в 10,4% - при нормальном периферическом САД. У каждого пятого пациента изменения центрального и периферического САД носят дискордантный характер. При сопоставимых значениях периферического САД, наиболее высокое центральное САД наблюдается у пациентов с ФВ $\geq 50\%$ и ишемическим генезом СН.
2. Повышение артериальной ригидности широко распространено среди пациентов с СН, независимо от значений ФВ. Наиболее часто встречающимися маркерами артериальной ригидности являются повышение кфСРПВ и утрата градиента жесткости, которая выявлена у половины пациентов с нормальной кфСРПВ. Наиболее высокие значения градиента жесткости характерны для пациентов с сохраненной ФВ и без анамнеза ИБС. Значения показателей артериальной ригидности при разовом измерении не влияли на риск неблагоприятных исходов через 12 мес.
3. Для пациентов с ФВ $\geq 50\%$ по сравнению с ФВ $< 50\%$ характерны более высокие значения центрального суточного и дневного АД, дневной и ночной вариабельности центрального АД, центрального суточного ПД и индекса прироста в дневное время.
4. Значения кфСРПВ за 24 ч и при разовом измерении не согласуются между собой. Значения кфСРПВ > 10 м/с и индекса прироста $\geq 25\%$ в ночное время являются независимыми факторами риска неблагоприятных исходов через 12 мес.
5. Снижение когнитивной функции широко распространено среди пациентов с СН и не зависит от возраста, величины ФВ, анамнеза ИБС. Каждое повышение центрального САД на 10 мм рт.ст. ассоциировано со снижением балла по шкале MoCa на 0,5 единиц. Значение кфСРПВ $\geq 8,1$ м/с является

независимым фактором снижения когнитивной функции. Увеличение СРПВ на каждый 1 м/с ассоциировалось с ростом шансов снижения балла МоСа <26 в 1,6 раза, шансов снижения балла МоСа <19 – в 1,31 раза (ОШ = 1,31; 95% ДИ 1,12–1,53; $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с СН рекомендовано проведение параллельной оценки периферического и центрального САД с целью выявления группы с повышенным риском неблагоприятных исходов в течение 12 мес. Фактором, ассоциированным с повышением риска, является сочетание снижения САД в плечевой артерии <130 мм рт.ст. и повышением в аорте ≥ 115 мм рт.ст..
2. Целесообразно внедрение измерения кфСРПВ в рутинные протоколы обследования пациентов с СН с целью выявления групп с повышенным риском снижения когнитивной функции

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АМКР	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Ао	Центральное давление в аорте
АРА	Антагонисты рецепторов ангиотензина II
АРНИ	Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина
ВВОВ	Время возврата отраженной волны
ГЖ	Градиент жесткости
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДАД24ср	Среднесуточное диастолическое артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ЕМИАС	Единая медицинская информационно-аналитическая система
иАПФ	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
изол.	Изолированная
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
иНГЛТ2	Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
ИП@ЧСС 75	Индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин.

истин.	Истинная
кр	Каротидно-радиальный
кф	Каротидно-феморальный
КФ	Когнитивная функция
ЛЖ	Левый желудочек
МоСа	Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment)
НУП	Натрийуретический пептид
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	Отношение рисков
ОШ	Отношение шансов
пАГ	Периферическая артериальная гипертензия
ПД	Пульсовое давление
ПД24ср	Среднесуточное пульсовое давление
пЛНЛ	Периферическая ложная неэффективность лечения
пСНЛ	Периферическая скрытая неэффективность лечения
САД	Систолическое артериальное давление
САД24ср	Среднесуточное систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет

СИ	Суточный индекс
СКФ (СКД-ЕРІ)	Скорость клубочковой фильтрации (расчет по формуле СКД-ЕРІ)
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
СН	Сердечная недостаточность
СНС	Степень ночного снижения
срДАДдн	Среднее дневное диастолическое артериальное давление
срДАДн	Среднее ночное диастолическое артериальное давление
срПДдн	Среднее дневное пульсовое давление
срПДн	Среднее ночное пульсовое давление
срСАДдн	Среднее дневное систолическое артериальное давление
срСАДн	Среднее ночное систолическое артериальное давление
СРПВ	Скорость распространения пульсовой волны
СС	Сердечно-сосудистый
ССС	Сердечно-сосудистые события
ТП	Трепетание предсердий
ФВ	Фракция выброса
ФК	Функциональный класс
ФП	Фибрилляция предсердий
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность

цАГ	Центральная артериальная гипертензия
цАД	Центральное артериальное давление
цДАД	Центральное диастолическое артериальное давление
цЛНЛ	Центральная ложная неэффективность лечения
цПД	Центральное пульсовое давление
цСАД	Центральное систолическое артериальное давление
цСНЛ	Центральная скрытая неэффективность лечения
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ШОКС	Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН
ЭХО-КГ	Эхокардиография
AUC	Площадь под кривой
β-блокаторы	Бета-блокаторы
GDMT	Оптимальная медикаментозная терапия, рекомендованная клиническими рекомендациями (Guideline-Directed Medical Therapy)
IQR	Межквартильный интервал
NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
НУНА	Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association)
SD	Стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородкин, А. В. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической сердечной недостаточностью. / А. В. Бородкин, Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 40–45.
2. Дудинская, Е. Н. Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения. / Е. Н. Дудинская, Л. В. Мачехина, К. А. Ерусланова и др. // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 133–145.
3. Зарудский, А. А. Когнитивная дисфункция у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. / А. А. Зарудский, Е. А. Перуцкая, Д. Н. Перуцкий // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 195–201.
4. Изюмов, А. Д. Взаимосвязь когнитивного статуса с другими гериатрическими синдромами у пациентов 65 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью. / А. Д. Изюмов, К. А. Ерусланова, Э. А. Мхитарян и др. // Успехи геронтологии. – 2024. – Т. 37, № 3. – С. 287–294.
5. Изюмов, А. Д. Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше. / А. Д. Изюмов, Э. А. Мхитарян, К. А. Ерусланова и др. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 2. – С. 71–76.
6. Кароли, Н. А. Клинико-диагностическое значение суточного мониторинга жёсткости сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой. / Н. А. Кароли, О. Т. Зарманбетова, А. П. Ребров // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 30–35.
7. Кароли, Н. А. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. / Н.

А. Кароли, О. Т. Зарманбетова, А. П. Ребров // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 396–404.

8. 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. – Т. 29, № 9. – С. 6117.

9. Кобалава, Ж. Д. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы. / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 141–154.

10. Кобалава, Ж. Д. Особенности течения и прогноза хронической сердечной недостаточности у пациентов с синдромом старческой астении. / Ж. Д. Кобалава, А. Ю. Моисеева, А. Ал Аутаири и др. // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 7. – С. 6299.

11. Куликов, В. А. Фрамингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. / В. А. Куликов // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16–24.

12. Ларина, В. Н. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. / В. Н. Ларина, И. К. Скиба, А. С. Скиба // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 4820.

13. Минюхина, И. Е. Оценка суточного профиля артериального давления и суточной динамики показателей сосудистой жёсткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. / И. Е. Минюхина, Е. А. Праскурничий // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 66–73.

14. Олейников, В. Э. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. / В. Э. Олейников, И. Б. Матророва, Ю. А. Томашевская и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 6. – С.

685–689.

15. Панченкова, Л. А. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией. / Л. А. Панченкова, Х. А. Хамидова, М. О. Шелковникова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 5–12.

16. Плисюк, А. Г. Распространённость факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и информированность о них здоровых людей молодого возраста в многопрофильном высшем учебном заведении. / А. Г. Плисюк, Я. А. Орлова, Е. И. Зимакова и др. // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 12. – С. 19–26.

17. Поляков, Д. С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленов и др. // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

18. Старостина, Е. С. Утрата физиологического градиента артериальной жёсткости как маркер раннего поражения сосудистого русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. / Е. С. Старостина, Т. Э. Рохас, Е. А. Троицкая и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 172–173.

19. Терегулов, Ю. Э. Жёсткость артериальной системы как фактор сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. / Ю. Э. Терегулов, А. Э. Терегулов // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 52. – С. 133–137.

20. Троицкая, Е. А. Феномен утраты градиента жёсткости — потенциальный маркер субклинического поражения сосудистого русла у пациентов с ревматоидным артритом. / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Л. А. Горева и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27, № 2. – С. 167–181.

21. Фазылов, Н.-М. Н.-М. Показатели жёсткости артерий как параметры прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений. / Н.-

- М. Н.-М. Фазылов, Т. Т. Орозматов, И. С. Сабилов и др. // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 65. – С. 48–54.
22. Фазылов, Н.-М. Н.-М. Ригидность артерий как маркер субклинического поражения сосудов и метод её изучения. / Н.-М. Н.-М. Фазылов, Б. А. Какеев, Г. С. Исмарова и др. // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 68-2.
23. Шишкова, В. Н. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева // *Нервные болезни*. – 2021. – № 2. – С. 41–46.
24. Шляхто, Е. В. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности. / Е. В. Шляхто, А.С. Галявич, С. Н. Терещенко и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 1–112.
25. Шляхто, Е. В. Резистентность и контроль артериальной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН. / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 6518.
26. Adams, K. F. Jr. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). / K. F. Adams Jr., G. C. Fonarow, C. L. Emerman et al. // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 149, № 2. – P. 209–216.
27. Aizawa, Y. Association of renal resistance index and arterial stiffness on clinical outcomes in patients with mild-to-moderate renal dysfunction and presence or absence of heart failure with preserved ejection fraction. / Y. Aizawa, Y. Okumura, Y. Saito et al. // *Heart and Vessels*. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 1699–1708.

28. Akimova, N. The severity of chronic heart failure and the parameters of daily blood pressure profile in patients with coronary heart disease. / N. Akimova, Y. G. Shvarts, N. D. Mikhel et al. // *Exploration of Medicine*. – 2024. – Vol. 5, № 1. – P. 101–111.
29. Al Hazzouri, A. Z. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. / A. Z. Al Hazzouri, A. B. Newman, E. Simonsick et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 388–393.
30. Alagiakrishnan, K. Cognitive decline in heart failure. / K. Alagiakrishnan, D. Mah, A. Ahmed et al. // *Heart Failure Reviews*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 661–673.
31. Algowhary, M. I. Relationship between noninvasive central blood pressure and brain natriuretic peptide levels in patients with hypertensive pulmonary edema. / M. I. Algowhary, N. M. Abdelrazik, A. Youssef et al. // *Blood Pressure Monitoring*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 113–120.
32. Anastasio, F. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients: The Prognostic Role of Pulse Wave Velocity, Augmentation Index and Stiffness Index. / F. Anastasio, M. Testa, C. Ferreri et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 3507.
33. Anker, S. D. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 16. – P. 1451–1461.
34. Armstrong, M. K. Aortic-to-brachial artery stiffness gradient is not blood pressure independent. / M. K. Armstrong, M. G. Schultz, D. S. Picone et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 385–392.
35. Bao, W. H. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in peritoneal dialysis patients. / W. Bao, F. Wang, W. Tang // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2019. – Vol. 44, № 1. – P. 123–132.
36. Bechlioulis, A. The effect of SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists, and their sequential combination on cardiometabolic parameters: a randomized,

- prospective, intervention study. / A. Bechlioulis, G. Markozannes, I. Chionidi et al. // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2023. – Vol. 37, № 4. – P. 108436.
37. Benetos, A. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. / A. Benetos, G. Watfa, O. Hanon et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 239–243.
38. Bhatt, D. L. EMPEROR-Preserved: A promise fulfilled. / D. L. Bhatt, S. Verma, B. Pitt // *Cell Metabolism*. – 2021. – Vol. 33, № 11. – P. 2099–2103.
39. Boos, C. J. Ambulatory arterial stiffness index, mortality, and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. / C. J. Boos, A. Hein, A. Khattab // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2024. – Vol. 26, № 2. – P. 89–100.
40. Bozkurt, B. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. / B. Bozkurt, D. Aguilar, A. Deswal et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 23. – P. e535–e578.
41. Bozkurt, B. How to initiate and uptitrate GDMT in heart failure: practical stepwise approach to optimization of GDMT. / B. Bozkurt // *JACC: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 992–995.
42. Camafort-Babkowski, M. The Global Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Registry. Rationale, design and objectives. / M. Camafort-Babkowski, A. Adeseye, A. Coca et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 1029–1037.
43. Chen, C. Prognostic implication of admission mean and pulse pressure in acute decompensated heart failure with different phenotypes. / C. Chen, X. Chen, S. Chen et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 36, № 4. – P. 217–225.

44. Cheng, Y. B. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. / Y. B. Cheng, L. Thijs, L. S. Aparicio et al. // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 1101–1111.
45. Chirinos, J. A. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). / J. A. Chirinos, J. G. Kips, D. R. Jacobs et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 21. – P. 2170–2177.
46. Chirinos, J. A. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HFpEF (Part 1): Physiologic and Technical Considerations. / J. A. Chirinos // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 245–259.
47. Chirinos, J. A. Large-artery stiffness in health and disease: JACC State-of-the-Art Review. / J. A. Chirinos, P. Segers, T. Hughes et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, № 9. – P. 1237–1263.
48. Chow, B. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. / B. Chow, S. W. Rabkin // *Heart Failure Reviews*. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 291–303.
49. Chung, J. W. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. / J. W. Chung, Y. S. Lee, J. H. Kim et al. // *Korean Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 40, № 4. – P. 165–171.
50. Demir, S. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. / S. Demir, O. Akpınar, O. Akkus et al. // *Cardiology Journal*. – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 665–671.
51. Desai, A. S. Central Aortic Stiffness is Increased in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. / A. S. Desai, G. F. Mitchell, J. C. Fang et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 658–664.
52. Dhakam, Z. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood

- pressure and aortic pulse wave velocity. / Z. Dhakam, C. M. McEniery, J. R. Cockcroft et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 214–219.
53. Dohaie, A. Does aortic pulse wave velocity have any prognostic significance in advanced heart failure patients? / A. Dohaie, S. Taghavi, A. Amin et al. // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 35–40.
54. El Fol, A. The central arterial stiffness parameters in decompensated versus compensated states of heart failure: a paired comparative cohort study. / A. El Fol, W. Ammar, Y. Sharaf et al. // *Egyptian Heart Journal*. – 2022. – Vol. 74, № 1. – P. 50.
55. Fantin, F. Arterial Stiffness, Subendocardial Impairment, and 30-Day Readmission in Heart Failure Older Patients. / F. Fantin, A. Giani, A. Franconi et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 830907.
56. Feola, M. An Update on the Role of Arterial Stiffness in Heart Failure and the Treatment of Dyslipidemia. / M. Feola // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 3270.
57. Feola, M. The analysis of arterial stiffness in heart failure patients in comparison with healthy subjects and patients with cardiovascular risk factors. / M. Feola, M. Testa, C. Ferreri et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1721.
58. Feola, M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. / M. Feola // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 135–140.
59. Fiuzat, M. Optimal background pharmacological therapy for heart failure patients in clinical trials: JACC Review Topic of the Week. / M. Fiuzat, C. E. Hamo, J. Butler et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 504–510.
60. Fortier, C. Arterial Stiffness Gradient. / C. Fortier, M. Agharazii // *Pulse*.

– 2016. – Vol. 3, № 3-4. – P. 159–166.

61. Goyal, D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Heart Failure: A Systematic Review. / D. Goyal, R. J. MacFadyen, R. D. Watson, G. Y. Lip // *European Journal of Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 149–156.

62. Gutteridge, D. S. Cross-sectional associations between short and mid-term blood pressure variability, cognition, and vascular stiffness in older adults. / D. S. Gutteridge, P. J. Tully, A. E. Smith et al. // *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*. – 2023. – Vol. 5. – P. 100183.

63. Hajjar, I. Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension-associated cognitive decline in healthy adults. / I. Hajjar, F. C. Goldstein, G. S. Martin et al. // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 171–175.

64. Hametner, B. From the wave propagation model to a transfer function: A possibility for personalization. / B. Hametner, S. Parragh, A. Gerstenmayer et al. // *Artery Research*. – 2015. – Vol. 12. – P. 20.

65. Hashimoto, J. Central diastolic pressure decay mediates the relationship between aortic stiffness and myocardial viability. / J. Hashimoto, S. Ito // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35, № 10. – P. 2034–2043.

66. Herbert, A. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. / A. Herbert, J. K. Cruickshank, S. Laurent et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 44. – P. 3122–3133.

67. Hu, Y. Comparison of influence of office and 24-h central aortic blood pressure on target organ damage in hypertension. / Y. Hu, H. Yang, G. Chang et al. // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2025. – Vol. 27, № 1. – P. e100115.

68. Huang, W. M. Perturbations of pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in patients with acute heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. / W. M. Huang, S. H. Sung, W. C. Yu et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 1–13.

69. Hughes, D. Association of blood pressure lowering with incident

- dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. / D. Hughes, C. Judge, R. Murphy et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 19. – P. 1934–1944.
70. Hughes, T. M. Changes in arterial stiffness under blood pressure control are independently associated with cognitive impairment: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). / T. M. Hughes, B. C. Jaeger, R. Pewowaruk et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2025. – Vol. 21, № 6. – P. e107420.
71. Ikonomidis, I. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document... / I. Ikonomidis, V. Aboyans, J. Blacher et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 402–424.
72. Iulita, M. F. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? / M. F. Iulita, A. Noriega de la Colina, H. Girouard // *Journal of Neurochemistry*. – 2018. – Vol. 144, № 5. – P. 527–548.
73. Jackson, C. E. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. / C. E. Jackson, D. Castagno, A. P. Maggioni et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 18. – P. 1106–1114.
74. John, J. E. Coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: the ARIC study. / J. E. John, B. Claggett, H. Skali et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 17. – P. e021660.
75. Kakaletsis, N. Early vascular aging ambulatory score in acute ischemic stroke. / N. Kakaletsis, V. Kotsis, N. Hosomi et al. // *NPJ Aging*. – 2025. – Vol. 11, № 1. – P. 13.
76. Kang, S. Relationship of arterial stiffness and early mild diastolic heart

- failure in general middle and aged population. / S. Kang, J. H. Fan, E. J. Choi et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, № 22. – P. 2799–2807.
77. Karagodin, I. Aortic stiffening precedes onset of heart failure with preserved ejection fraction in patients with asymptomatic diastolic dysfunction. / I. Karagodin, O. Aba-Omer, R. Sparapani et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – № 17. – P. 188.
78. Kim, H. L. Arterial Stiffness and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. / H. L. Kim, S. H. Jo // *Journal of Korean Medical Science*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. e10.
79. Lan, H. Cognitive impairment predicts mortality in outpatient veterans with heart failure. / H. Lan, L. A. Hawkins, M. Kashner et al. // *Heart and Lung*. – 2018. – Vol. 47, № 6. – P. 546–552.
80. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–2605.
81. Lee, M. H. Prognostic value of blood pressure in ambulatory heart failure: a meta-analysis and systematic review. Ambulatory blood pressure predicts heart failure prognosis. / M. H. Lee, M. Leda, T. Buchan et al. // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 455–464.
82. Li, J. W. Longitudinal blood pressure and cardiovascular outcomes in heart failure: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. / J. W. Li, J. Wang, Y. Chen et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2025. – Vol. 27, № 9. – P. 1686–1694.
83. Li, X. Hippocampal volume mediates the association of arterial stiffness with cognitive impairment in adult population. / X. Li, J. Xing, Y. Hui et al. // *Journal of Hypertension*. – 2024. – Vol. 42, № 9. – P. 1566–1572.
84. Li, Z. Identification and prognosis of low office and ambulatory blood pressure in patients with heart failure (REM-HF). / Z. Li, Q. Tao, Y. Wu et

- al. // *Annals of Medicine*. – 2025. – Vol. 57, № 1. – P. 2583–558.
85. Lovell, J. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: A systematic review. / J. Lovell, T. Pham, S. Q. Noaman et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 99.
86. Lu, H. Systolic blood pressure and pulse pressure in heart failure: pooled participant-level analysis of 4 trials. / H. Lu, T. Kondo, B. L. Claggett et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2025. – Vol. 85, № 7. – P. 710–722.
87. Lüers, C. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF—A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. / C. Lüers, T. D. Trippel, S. Seeländer et al. // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2017. – Vol. 11, № 5. – P. 303–313.
88. 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. – Vol. 13, № 3. – P. 163–165.
89. Mareev, V. Y. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate on the prognosis of patients with reduced and midrange LVEF. / V. Y. Mareev, L. G. Kapanadze, G. I. Kheimets, Y. V. Mareev // *Kardiologiya*. – 2021. – Vol. 61, № 4. – P. 4–13.
90. Mattace Raso, F. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. / F. Mattace Raso, A. Hofman, G. C. Verwoert et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2338–2350.
91. McEniery, C. M. Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. / C. M. McEniery, J. R. Cockcroft, M. J. Roman et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 26. – P. 1719–1725.
92. Meguro, T. Elevated Arterial Stiffness Evaluated by Brachial–Ankle Pulse Wave Velocity is Deleterious for the Prognosis of Patients With Heart

- Failure. / T. Meguro, Y. Nagatomo, A. Nagae et al. // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 673–680.
93. Mitchell, G. F. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. / G. F. Mitchell, J. C. Tardif, J. M. Arnold et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1433–1439.
94. Morgan, T. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. / T. Morgan, J. Lauri, D. Bertram et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 118–123.
95. Namba, T. Arterial stiffness assessed by Cardio-Ankle vascular index. / T. Namba, N. Masaki, B. Takase, T. Adachi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 15. – P. 3664.
96. Narita, K. Novel pulse waveform index by ambulatory blood pressure monitoring and cardiac function: a pilot study. / K. Narita, Z. Yuan, N. Yasui et al. // *JACC: Advances*. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 100737.
97. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695–699.
98. Niiranen, T. J. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community the Framingham Heart Study. / T. J. Niiranen, B. Kalesan, M. G. Larson et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1022–1028.
99. Nilsson, E. D. Associations of central and brachial blood pressure with cognitive function: a population-based study. / E. D. Nilsson, S. Elmståhl, L. Minthon et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 95–99.
100. Nishimura, H. Prognostic value of ankle brachial index for future incident heart failure in patients without previous heart failure: data from the impressive predictive value of ankle brachial index for clinical long term outcome in patients with cardiovascular disease examined by ABI study. / H.

- Nishimura, T. Miura, M. Minamisawa et al. // *Heart and Vessels*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 295–302.
101. Ntineri, A. Insight Into the 24-Hour Ambulatory Central Blood Pressure in Adolescents and Young Adults. / A. Ntineri, A. Kollias, M. E. Zeniodi et al. // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 1789–1796.
102. Nurhafizah, A. Prognostic value of blood pressure variability in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. / A. Nurhafizah, W. Huang, A. Frederich et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2026. – Vol. 40, № 5. – P. 354–362.
103. Omboni, S. Ambulatory Monitoring of Central Arterial Pressure, Wave Reflections, and Arterial Stiffness in Patients at Cardiovascular Risk. / S. Omboni, A. Arystan, B. Benczúr // *Journal of Human Hypertension*. – 2022. – Vol. 36, № 4. – P. 352–363.
104. Omboni, S. Twenty-four-hour ambulatory pulse wave analysis in hypertension management: current evidence and perspectives. / S. Omboni, I. N. Posokhov, Y. V. Kotovskaya et al. // *Current Hypertension Reports*. – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 72.
105. Packer, M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 11. – P. 1381–1392.
106. Pandey, A. Arterial Stiffness and Risk of Overall Heart Failure, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Health ABC Study. / A. Pandey, H. Khan, A. B. Newman et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 2. – P. 267–274.
107. Papadopoulou, E. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. / E. Papadopoulou, C. Loutradis, G. Tzatzagou et al. // *Journal of Hypertension*.

– 2021. – Vol. 39, № 4. – P. 749–758.

108. Papaioannou, T. G. What to anticipate from pulse pressure amplification. / T. G. Papaioannou, A. D. Protogerou, C. Stefanadis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 10. – P. 1038–1040.

109. Park, J. J. Current status of heart failure: global and Korea. / J. J. Park, D. J. Choi // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 487–497.

110. Parragh, S. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure. / S. Parragh, B. Hametner, M. Bachler et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 190. – P. 308–314.

111. Pase, M. P. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. / M. P. Pase, A. Herbert, N. A. Grima et al. // *Internal Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 42, № 7. – P. 808–815.

112. Pase, M. P. Blood pressure and cognitive function: the role of central aortic and brachial pressures. / M. P. Pase, C. Stough, N. A. Grima et al. // *Psychological Science*. – 2013. – Vol. 24, № 11. – P. 2173–2181.

113. Pastva, A. M. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure. / A. M. Pastva, C. E. Hugenschmidt, D. W. Kitzman et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 286–294.

114. Patoulias, D. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. / D. Patoulias, C. Papadopoulos, G. Kassimis et al. // *Vascular Medicine (United Kingdom)*. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. 433–439.

115. Picone, D. S. Systolic BP amplification: systematic review and individual participant meta-analysis. / D. S. Picone, T. V. Bui, M. G. Schultz et al. // *Hypertension*. – 2025. – Vol. 82, № 9. – P. 1460–1468.

116. Pietschner, R. Is vascular remodelling in patients with chronic heart failure exaggerated? / R. Pietschner, A. Bosch, D. Kannenkeril et al. // *ESC Heart Failure*. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 245–254.
117. Pini, R. Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. The ICARe Dicomano Study. / R. Pini, M. C. Cavallini, V. Palmieri et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 25. – P. 2432–2439.
118. Polak, J. F. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. / J. F. Polak, M. J. Pencina, K. M. Pencina et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365, № 3. – P. 213–221.
119. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
120. Protogerou, A. D. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. / A. D. Protogerou, G. S. Stergiou, C. Vlachopoulos et al. // *Current Pharmaceutical Design*. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 272–289.
121. Pugliese, N. R. Ventricular-arterial coupling derived from proximal aortic stiffness and aerobic capacity across the heart failure spectrum. / N. R. Pugliese, A. Balletti, S. Armenia et al. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 15, № 9. – P. 1545–1559.
122. Qiu, W. Pulse pressure and all-cause mortality in ischaemic heart failure patients: a prospective cohort study. / W. Qiu, X. Xiao, A. Cai et al. // *Annals of Medicine*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 2701–2709.
123. Rabkin, S. W. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. / S. W. Rabkin // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 541–549.
124. Reboussin, D. M. Long-term effect of intensive vs standard blood

- pressure control on mild cognitive impairment and probable dementia in SPRINT. / D. M. Reboussin, S. A. Gaussoin, N. M. Pajewski et al. // *Neurology*. – 2025. – Vol. 104, № 3. – P. e213334.
125. Reddy, Y. N. V. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. / Y. N. V. Reddy, M. M. Redfield, V. Melenovsky et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 136–148.
126. 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. – Vol. 63, № 1. – P. 105–111.
127. Roman, M. J. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome: the Strong Heart Study. / M. J. Roman, R. B. Devereux, J. R. Kizer et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 18. – P. 1730–1734.
128. Rosendorff, C. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. / C. Rosendorff, D. T. Lackland, M. Allison et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 453–498.
129. Schwartzberg, S. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. / S. Schwartzberg, M. M. Redfield, A. M. From et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 442–451.
130. Serinel, Y. Diurnal changes in central blood pressure and pulse pressure amplification in patients with obstructive sleep apnoea. / Y. Serinel, C. Hoyos, A. Qasem et al. // *International Journal of Cardiology Hypertension*.

– 2019. – Vol. 1. – P. 100006.

131. Shah, S. J. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. / S. J. Shah // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 58–75.

132. Shahin, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. / Y. Shahin, J. A. Khan, I. Chetter // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221, № 1. – P. 18–33.

133. Shiburi, C. P. Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. / C. P. Shiburi, J. A. Staessen, M. Maseko et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 40–46.

134. Shigiyama, F. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. / F. Shigiyama, N. Kumashiro, M. Miyagi et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 84.

135. Singer, J. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. / J. Singer, J. N. Trollor, B. T. Baune et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2014. – Vol. 15. – P. 16–27.

136. Steinberg, R. S. Novel measures of arterial hemodynamics and wave reflections associated with clinical outcomes in patients with heart failure. / R. S. Steinberg, E. Udeshi, N. Dickert et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. e027666.

137. Suleman, R. Association between central blood pressure, arterial stiffness, and mild cognitive impairment. / R. Suleman, R. Padwal, P. Hamilton et al. // *Clinical Hypertension*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 1–6.

138. Sung, S. H. Pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in acute heart failure. / S. H. Sung, W. C. Yu, H. M. Cheng et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 775–782.

139. Tadic, M. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? / M. Tadic, C. Sala, S. Saeed et al. // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, № 4. – P. 1137–1146.
140. Tartièrè, J. M. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. / J. M. Tartièrè, D. Logeart, M. E. Safar, A. Cohen-Solal // *Journal of Human Hypertension*. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 213–219.
141. Taş, Ü. The relationship between nocturnal dipping status, morning blood pressure surge, and hospital admissions in patients with systolic heart failure. / Ü. Taş, S. Taş, E. Edem // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2023. – Vol. 120, № 9. – P. e20220932.
142. Teng, T. K. Different Relationships Between Pulse Pressure and Mortality in Heart Failure With Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. / T. K. Teng, W. T. Tay, U. Dahlstrom et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 1. – P. 203–209.
143. Testai, F. D. Cardiac contributions to brain health: a scientific statement from the American Heart Association. / F. D. Testai, P. B. Gorelick, P. Y. Chuang et al. // *Stroke*. – 2024. – Vol. 55, № 12. – P. e425–e438.
144. Tokitsu, T. Clinical significance of brachial-Ankle pulse-wave velocity in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. / T. Tokitsu, E. Yamamoto, F. Oike et al. // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 560–568.
145. Tokitsu, T. Clinical significance of pulse pressure in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. / T. Tokitsu, E. Yamamoto, Y. Hirata et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 1353–1361.
146. Topouchian, J. Feasibility of 24-h central blood pressure monitoring: experience from a multinational clinical trial assessing the efficacy of perindopril/indapamide/amlodipine. / J. Topouchian, J. J. Mourad, M. De Champvallins et al. // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 37, № 12. – P.

2442–2451.

147. Townsend, R. R. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 698–722.

148. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, № 15. – P. 1865–1871.

149. Voors, A. Prognostic Value of Pulse Pressure in Heart Failure. / A. Voors, C. Petrie, D. van Veldhuisen // *Journal of Cardiac Failure*. – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 694.

150. Wang, K. L. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? / K. L. Wang, H. M. Cheng, S. Y. Chuang et al. // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 461–467.

151. Weber, T. Arterial Stiffness, Central Blood Pressures, and Wave Reflections in Cardiomyopathy — Implications for Risk Stratification. / T. Weber, J. Auer, G. Lamm et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 353–359.

152. Weber, T. Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019. / T. Weber, K. Arbeiter, F. Ardelt et al. // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2019. – № 131 (17-18). – P. 489–590.

153. Weber, T. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. / T. Weber, J. A. Chirinos // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 43. – P. 3847–3854.

154. Weber, T. The Role of Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Heart Failure. / T. Weber // *International Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 209–230.

155. Weber, T. Twenty-four-hour central (aortic) systolic blood pressure:

reference values and dipping patterns in untreated individuals. / T. Weber, A. D. Protogerou, M. Agharazii et al. // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 251–260.

156. Weber, T. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. / T. Weber, S. Wassertheurer, M. Rammer et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 825–832.

157. Wei, F. F. Clinical significance of mean and pulse pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / F. F. Wei, Y. Wu, R. Xue et al. // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 241–250.

158. Mancia, G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / G. Mancia, K. Reinhold et al. // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 41, № 1. – P. 1–198.

159. Williams, B. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: the Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) study. / B. Williams, P. S. Lacy, F. Baschiera et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1168–1176.

160. Wohlfahrt, P. Aortic waveform analysis to individualize treatment in heart failure. / P. Wohlfahrt, V. Melenovsky, M. M. Redfield et al. // *Circulation: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. e003516.

161. Wojciechowska, W. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. / W. Wojciechowska, J. A. Staessen, T. Nawrot et al. // *Hypertension Research*. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 475–483.

162. Yaffe, K. Early Adult to Midlife Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function. / K. Yaffe, E. Vittinghoff, M. J. Pletcher et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 15. – P. 1560–1567.

163. Yang, W. Y. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. / W. Y. Yang, J. D. Melgarejo, L. Thijs et al. // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, № 5. – P. 409–420.

164. Yokoyama, H. Prognostic value of ventricular-arterial coupling after transcatheter aortic valve replacement on midterm clinical outcomes. / H. Yokoyama, F. Yamanaka, K. Shishido et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 18. – P. e019267.
165. Zuccalà, G. Cognitive dysfunction as a major determinant of disability in patients with heart failure: results from a multicentre survey. On behalf of the GIFA (SIGG-ONLUS) Investigators. / G. Zuccalà, G. Onder, C. Pedone et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2001. – Vol. 70, № 1. – P. 109–112.
166. van Sloten, T. T. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. / T. T. van Sloten, A. D. Protogerou, R. M. Henry et al. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 53. – P. 121–130.