



## Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, гендерные различия

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.

**Цель.** Определить дополнительные факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (ПВСН) с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях арктической вахты, в т.ч. в гендерном аспекте.

**Материал и методы.** В заполярном п. Ямбург (68° 21' 40" с.ш.) на базе МСЧ одновременно обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с артериальной гипертензией (АГ) 1, 2 степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ( $p=0,450$ ), северному стажу ( $p=0,956$ ), уровню офисного систолического артериального давления (АД) ( $p=0,251$ ), диастолического АД ( $p=0,579$ ). Проведена эхокардиография, рассчитана вероятность наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по шкале H2FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) с подсчетом в баллах. Проведен тредмил-тест, расчет индекса Баевского с оценкой адаптационного потенциала к нагрузке, суточное мониторирование АД, биохимическое исследование крови.

**Результаты.** В зависимости от числа баллов по шкале H2FPEF М и Ж разделены на группы: от 0 до 1 балла (группа 1 — норма), от 2 до 5 баллов (группа 2 — ПВСН). В группе М с ПВСН был выше индекс Баевского ( $p=0,0048$ ), чаще регистрировался срыв адаптационных резервов организма ( $p=0,0394$ ) в состоянии покоя, отмечен быстрый прирост АД в период дозированной физической нагрузки (ДФН) ( $p=0,0058$ ) и снижение хронотропного резерва ( $p<0,0001$ ). Наличие АГ у М увеличивало шанс ПВСН в 3,6 раза, одышка на высоте ДФН в 10 раз, напряжение адаптации к нагрузке в 5 раз, наличие концентрического ремоделирования левого желудочка в 8-10 раз. В группе Ж с ПВСН чаще определялось состояние напряжения адаптации к нагрузке в покое ( $p=0,0120$ ), отмечен меньший уровень потребления кислорода при ДФН ( $p=0,0485$ ). Шанс выявления ПВСН у Ж увеличивался при дисфункции вегетативной нервной системы, увеличении среднесуточной вариабельности систолического АД, появлении одышки в период ДФН (в 10 раз), наличии концентрического ремоделирования левого желудочка и повышении маркеров неспецифического воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, IL-1 $\beta$ , IL-6).

**Заключение.** Раннее выявление у бессимптомных пациентов с АГ дополнительных факторов риска ПВСН потенциально может снизить риск последующей клинической стадии сердечной недостаточности, что позволяет сосредоточить внимание на стратегиях профилактики и вмешательства в этой группе пациентов.

**Ключевые слова:** шкала H2FPEF, промежуточная вероятность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, гендерные различия, арктическая вахта.

**Отношения и деятельность:** нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Шуркевич Н. П.\* — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Симонян А. А. — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Карева М. А. — врач-кардиолог артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7200-8111.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Shurkevich@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДФН — дозированная физическая нагрузка, Ж — группа "женщины", ИБ — индекс Баевского, ИМТ — индекс массы тела, М — группа "мужчины", ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ПВСН — промежуточная вероятность сердечной недостаточности, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХТР — хронотропный резерв, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под кривой, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 13.03.2023

Рецензия получена 13.04.2023

Принята к публикации 27.04.2023



**Для цитирования:** Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, гендерные различия. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-4071-2023-5400. EDN VBAJOC

## Factors and sex differences associated with intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients working in the Arctic

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A.

**Aim.** To determine additional factors and sex differences associated with the intermediate probability of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HfPEF) in asymptomatic patients working in the Arctic on a rotating basis.

**Material and methods.** In the polar village of Yamburg (68° 21' 40" N), 99 men and 81 women with grade 1 and 2 hypertension (HTN) and normal blood pressure, comparable by age ( $p=0,450$ ), length of service in the north ( $p=0,956$ ), office systolic blood pressure (BP) ( $p=0,251$ ), diastolic BP ( $p=0,579$ ) were simultaneously

examined. We performed echocardiography and assessed the risk of HfPEF by H2FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure). A treadmill test, Baevsky index, 24-hour BP monitoring, and biochemical blood tests were performed.

**Results.** Depending on H2FPEF score, participants were divided into groups: from 0 to 1 (group 1 — normal), from 2 to 5 (group 2 — intermediate probability of HfPEF). In men with intermediate probability of HfPEF, the Baevsky index

( $p=0,0048$ ) and the incidence of resting body reserve dysaptation ( $p=0,0394$ ) were higher, as well as a rapid BP increase during dosed exercise ( $p=0,0058$ ) and a decrease in chronotropic reserve ( $p<0,0001$ ) were noted. The presence of HTN in men increased the intermediate probability of HFpEF by 3,6 times, dyspnea at dosed exercise by 10 times, dysaptation to exercise by 5 times, the presence of left ventricular concentric remodeling by 8-10 times. In females with intermediate probability of HFpEF, dysaptation to exercise at rest ( $p=0,0120$ ) and lower level of oxygen consumption during dosed exercise was more often determined ( $p=0,0485$ ). The intermediate probability of HFpEF in women increased with autonomic nervous system dysfunction, an increase in the mean 24-hour systolic BP variability, the presence of dyspnea during dosed exercise (10 times), concentric left ventricular remodeling, and an increase in nonspecific inflammation markers (high-sensitivity C-reactive protein, IL-1 $\beta$ , IL-6).

**Conclusion.** Early identification of additional risk factors for intermediate probability of HFpEF in asymptomatic hypertensive patients has the potential to reduce the risk of subsequent clinical heart failure, allowing focus on prevention and intervention strategies in this group of patients.

**Keywords:** H2FPEF score, intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction, sex differences, working in the Arctic.

**Relationships and Activities:** none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shurkevich N. P.\* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A. S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Simonyan A. A. ORCID: 0000-0003-4371-7522, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Kareva M. A. ORCID: 0000-0002-7200-8111.

\*Corresponding author:

Shurkevich@infarkta.net

**Received:** 13.03.2023 **Revision Received:** 13.04.2023 **Accepted:** 27.04.2023

**For citation:** Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A. Factors and sex differences associated with intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients working in the Arctic. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-4071-2023-5400. EDN VBAJOC

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), выявление данной формы по-прежнему остается непростой задачей. В связи с этим предпринимаются попытки усовершенствовать существующий алгоритм диагностики на ранней стадии заболевания.
- Гендерные различия в дополнительных факторах, ассоциированных с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (ПВСН) с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях вахты в Арктике, ранее не изучались.

#### Что добавляют полученные данные?

- В условиях арктической вахты у бессимптомных пациентов с АГ с оценочным баллом (от 2-5) по шкале H2FPEF выявлены гендерные различия в дополнительных факторах риска ранней диагностики промежуточной вероятности СНсФВ.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является актуальной проблемой. Число лиц с данным заболеванием неуклонно растет и будет дальше увеличиваться в связи с постарением населения, малоактивным образом жизни, ожирением и высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), которые на сегодняшний день являются главными причинами заболевания [1].

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Despite the widespread introduction of modern methods for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), its verification is still difficult. In this regard, attempts are being made to improve the existing diagnostic algorithm at an early stage of the disease.
- Sex differences in additional factors associated with intermediate HFpEF probability in asymptomatic patients with hypertension (HTN) during the Arctic work have not been previously studied.

#### What might this study add?

- During work in the Arctic, asymptomatic patients with hypertension with H2FPEF score of 2-5 had sex differences in additional risk factors for early diagnosis of an intermediate probability of HFpEF.

Факторами, способствующими формированию СНсФВ, являются нарушения метаболизма в сердечной мышце, коронарная микрососудистая дисфункция, мультигормональные дефициты и другие, ещё не изученные факторы [2]. Начальная стадия СН определяется как бессимптомное нарушение сократительной и диастолической функций сердца, что предполагает стремление усовершенствовать существующие алгоритмы диагностики [3].

Исследовательская группа [4] для диагностики СНсФВ предложила использовать шкалу H2FPEF. Диагностическая значимость оценки СН по шкале H2FPEF была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [5]. Шкала классифицирует пациентов по 3 группам: 0-1 (балла) — отсутствуют признаки СН; 2-5 (баллов) — промежуточной вероятностью СН (ПВСН) и >5 — высокая вероятность

СН. Группа 2 мало изучена и представляет интерес в плане изучения предикторов СНсФВ с целью определения алгоритма ранней диагностики и профилактики прогрессирования заболевания у бессимптомных пациентов.

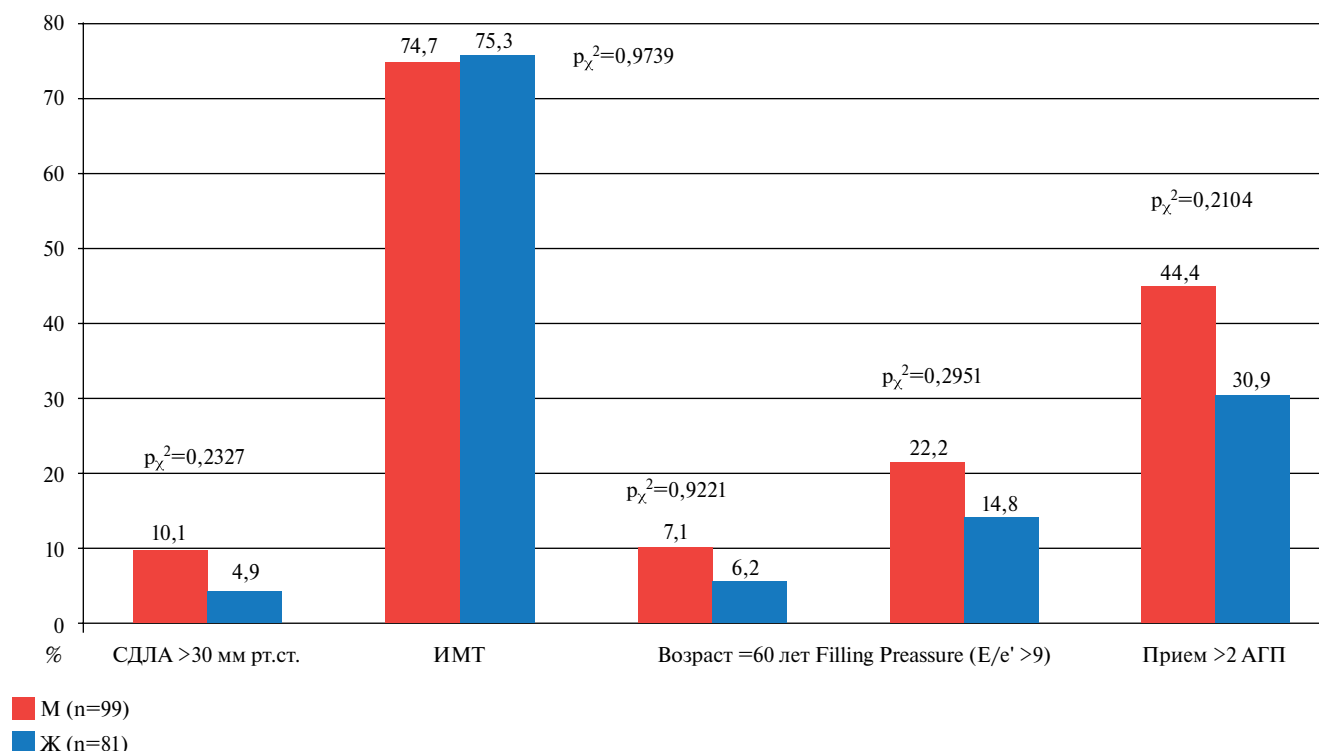
Цель исследования: определить дополнительные факторы, ассоциированные с ПВСН с сохраненной фракцией выброса по шкале H2FPEF у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, в т.ч. в гендерном аспекте.

### Материал и методы

В заполярном п. Ямбург (68° 21' 40" с.ш.) на базе МСЧ одномоментно обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с АГ 1, 2 степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ( $p=0,450$ ), северному стажу ( $p=0,956$ ), числу лет работы вахтой ( $p=0,824$ ), по уровню офисного систолического артериального давления (САД) ( $p=0,251$ ), диастолического артериального давления (ДАД) ( $p=0,579$ ). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) (Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, № 149 от 03.06.2019. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30-60 лет; режим вахты 1:1 (1 мес. работы — 1 мес. отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (Тюмень или Уфа). Факторы не включения: ожирение более II степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов. Пациенты с высокой вероятностью СН были исключены из исследования на стадии отбора соответственно критериям включения. Всем пациентам проведена эхокардиография на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens с использованием общепринятых методик визуализации и обработки данных, согласно рекомендациям Европейского общества по эхокардиографии [6]. Для расчета вероятности наличия СНсФВ использовали шкалу H2FPEF: Heavy (индекс массы тела (ИМТ)  $>30 \text{ кг/м}^2$  — 2 балла); Hypertensive (применение двух и более антигипертензивных препаратов — 1 балл); Atrial Fibrillation (наличие фибрилляции предсердий — 3 балла); Pulmonary Hypertension (величина систолического давления в легочной артерии (СДЛА)  $>35 \text{ мм рт.ст.}$  — 1 балл); Elder (возраст  $>60$  лет — 1 балл); Filling Pressure (величина  $E/e'$  — отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана  $>9$  — 1 балл) с подсчетом в баллах [7]. При оценке СНсФВ по шка-

ле H2FPEF использовали классификацию: 0-1 балла — низкая вероятность ( $<20\%$ ) или маловероятная СНсФВ; 2-5 баллов — промежуточная вероятность СНсФВ; 6-9 баллов — высокая вероятность СНсФВ ( $>90\%$ ) [5]. Проведен тредмил-тест по методике "Bruce" с использованием тредмил-эргометрического комплекса "Cardiovit CS 200", Schiller, Швейцария, определены адаптационные возможности организма в покое путем расчета индекса Баевского (ИБ). Использована формула:  $\text{ИБ} = ((0,0011 \cdot \text{частота сердечных сокращений (ЧСС)}) + (0,014 \cdot \text{САД покоя}) + (0,008 \cdot \text{ДАД покоя}) + (0,009 \cdot \text{масса тела}) - (0,009 \cdot \text{Рост}) + 0,014 \cdot \text{возраст})) - 0,27$ . Градация уровней адаптации (А):  $<2,6$  — удовлетворительная А;  $2,6-3,09$  — напряжение механизмов А;  $3,10-3,49$  — неудовлетворительная А;  $\geq 3,5$  — срыв А [8]. Проведено биохимическое исследование крови с определением высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, С-пептида, инсулина, кортизола, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , фолликулостимулирующего гормона, тестостерона. Оценка вегетативных изменений проводилась по критериям А. М. Вейна: сумма баллов, полученная при тестировании, не превышающая 15, считалась нормой, в случае превышения предполагалось наличие нарушения [9]. Для расчета ИМТ использована формула:  $\text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$ . Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ  $<25 \text{ кг/м}^2$ ; избыточной массой тела —  $25-29 \text{ кг/м}^2$ ; ожирением  $>30 \text{ кг/м}^2$ .

**Статистический анализ.** Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. Проверка распределения переменных проведена с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Lilliefors. Для оценки различий двух независимых групп при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа различий частот применен непараметрический критерий хи-квадрат (использована таблица "2 $\times$ 2"). Корреляционный анализ проведен с помощью непараметрического метода "Spearman Rank Order Correlations". Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей применена логистическая регрессия с использованием методов принудительного (полного) включения независимых переменных (все переменные вводятся в модель на одном шаге) с расчетом отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Общую оценку согласия реальных данных и модели производили с использо-



**Рис. 1.** Распределение частот (в %) выявленных факторов шкалы H2FPEF у мужчин и женщин.  $p_{\chi^2}$  Пирсона — уровень значимости различий частот между М и Ж. **Сокращения:** АГП — антигипертензивные препараты, ИМТ — индекс массы тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, Filling Pressure — отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

ванием теста согласия Хосмера-Лемешова. Для оценки чувствительности и специфичности применен ROC-анализ, уровень различий считался значимым при двустороннем  $p < 0,05$ .

### Результаты

По распределению антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ значимо не различались. Женщины с АГ незначимо чаще — 68% (30 из 44),  $p_{\chi^2} = 0,3632$ , контролировали свое артериальное давление (АД) самостоятельно или на приеме у врача. Вместе с тем только 23% М и 32% Ж лечились регулярно ( $p_{\chi^2} = 0,4428$ ). Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны.

Анализ групп по ИМТ показал, что нормальный вес регистрировался только у 23 из 99, (23%) обследованных М и у 29 из 81 (36%) Ж ( $p_{\chi^2} = 0,1707$ ); у 76 (77%) М и 52 (64%) Ж ИМТ определялся выше нормы. При этом ожирение I-II степени диагностировалось у 46 (47%) М и у 34 (42%) Ж ( $p_{\chi^2} = 0,7081$ ). Таким образом, избыточная масса тела и ожирение определялись одинаково в обеих группах и не имели значимых гендерных различий.

В зависимости от числа баллов по шкале H2FPEF, обследованные М и Ж были разделены на группы

(гр.): от 0 до 1 балла (гр. 1 — норма), от 2 до 5 баллов (гр. 2 — ПБСН). Группу "1" составили 95 пациентов обоего пола с низкой вероятностью наличия СН (сумма баллов H2FPEF от 0-1 балла), из них: 52 М и 43 Ж, гр. "2" — 85 человек с ПБСН (сумма баллов H2FPEF от 2-5), из них: 47 М и 38 Ж.

Как видно на рисунке 1, у М и Ж сумма баллов факторов, определяющих ПБСН, складывалась в основном за счет ИМТ и приема двух и более антигипертензивных препаратов (2-3 балла). Значимое влияние на ПБСН имела длительность работы вахтой только у М: 16,5 (8,5; 20,5) vs 20,0 (13,0; 24,0) лет. По остальным показателям группы 1 и 2 М и Ж не различались (табл. 1).

Одним из проявлений СН является снижение толерантности к нагрузкам. В таблице 2 приведены данные результатов пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН). При проведении пробы появление субъективного ощущения недостатка воздуха на высоте нагрузки при достижении субмаксимальной ЧСС расценивалось как "одышка". Выявлено, что у Ж появление одышки на высоте ДФН регистрировалось значимо чаще, чем у М, независимо от уровня АД. Так, в 1 гр. у М одышка на высоте ДФН определялась в 8% случаев vs 32% у Ж ( $p = 0,0114$ ), во 2 гр. — у 18% М vs 29% у Ж ( $p = 0,0332$ ). При этом все обследованные по данным предварительного опроса не предъявляли

Таблица 1

## Характеристика обследованных групп по возрасту, стажу работы вахтой, ИМТ в группах 1 и 2 у М и Ж, Ме (Q25-Q75)

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
Возраст (лет)	49 (42,5; 54,0)	50,0 (44,0; 56,0)	0,2667
Северный стаж	16,5 (8,5; 20,5)	20,0 (13,0; 24,0)	0,0256
ИМТ	27,7 (25,9; 30,2)	27,1 (25,2; 29,4)	0,1718
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
Возраст (лет)	51,2 (46; 54)	48,5 (45; 56)	0,9698
Северный стаж	16,1 (9,4; 24)	14,5 (9,2; 20)	0,6429
ИМТ	29,6 (27,2; 32,4)	28,4 (24,3; 32,4)	0,3992

**Примечание:** группа 1 — число баллов по шкале H2FPEF 0-1; группа 2 — число баллов H2FPEF 2-5.

**Сокращение:** ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

## Межгрупповые различия основных показателей пробы с ДФН (тредмил-тест)

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
Число ступеней	4 (3-5)**	3 (2-4)**	—
Уровень потребления кислорода (METS)	13,3 (9,9; 13,3)	10 (9,9; 13,3)	0,0417
Адаптационный индекс Баевского	2,1 (1,9; 2,3)	2,8 (2,1; 3,5)	0,0048
Инотропный резерв (мм рт.ст.)	54 (40; 74)	64 (50; 79)	0,0610
Хронотропный резерв (уд./мин)	69,5 (57,5; 78,5)	51 (42; 64)	<0,0001
Гипертензивный тип ответа (абс. n (%))	2 (4%)	13 (28%)	0,0058*
Напряжение адаптации (абс. n (%))	3 (6%)	13 (25%)	0,0121*
Срыв адаптации (абс. n (%))	0 (0%)	4 (9%)	0,0394*
Одышка (абс. n (%))	3 (6%)	11 (23%)	0,0293*
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
Число ступеней	3 (2-3)**	2 (0-3)**	—
Уровень потребления кислорода (METS)	9,9 (7; 13,4)	7,0 (7,0; 9,9)	0,0485
Адаптационный индекс Баевского	2,0 (1,8; 2,3)	2,1 (1,9; 2,4)	0,2601
Инотропный резерв (мм рт.ст.)	45,0 (30; 62)	56 (40; 73)	0,0740
Хронотропный резерв (уд./мин)	57 (48; 66)	54 (35; 59)	0,1399
Гипертензивный тип ответа (абс. n (%))	6 (13%)	9 (24%)	0,3517*
Напряжение адаптации (абс. n (%))	3 (6%)	13 (34%)	0,0120*
Срыв адаптации (абс. n (%))	1 (2%)	4 (11%)	0,1509*
Одышка (абс. n (%))	4 (9%)	19 (50%)	0,0024*

**Примечание:** абс n — абсолютное число (%), p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); \* — данные представлены в виде Ме (Q25-Q75), \*\* — данные представлены в виде Мо — Мода; в качестве уровня значимости различий использован  $p_{\chi^2}$ .

жалоб на чувство ограничения дыхания при выполнении обычных бытовых нагрузок.

Как видно из таблицы 2, если М 1 гр. достигали уровня субмаксимальной нагрузки на 3-5 ступени, то М 2 гр. только на уровне 2-4 ступеней (наиболее часто — 3 ступень). Также у М 2 гр. был выше ИБ ( $p=0,0048$ ), характеризующий напряжение и срыв адаптационных резервов организма ( $p=0,0394$ ) в состоянии покоя, отмечен быстрый прирост АД в период ДФН ( $p=0,0058$ ), снижение хронотропного резерва (ХТР) ( $p<0,0001$ ), чаще регистрировалась одышка на ДФН ( $p=0,0293$ ). У женщин с ПВСН

(табл. 2 Б) отмечался меньший уровень потребления кислорода на высоте нагрузки ( $p=0,0485$ ), чаще определялось состояние напряжения адаптации к нагрузке в покое ( $p=0,0120$ ) и одышка на высоте ДФН ( $p=0,0024$ ). Между М и Ж в гр. 1 различие ХТР было значимым:  $M>Ж$  ( $p=0,0005$ ), в гр. 2 показатели не различались ( $p=0,5716$ ). При этом в обеих гр. М и Ж ХТР определялся меньше популяционной нормы (75-60 уд./мин),  $p<0,0001$  за счет повышенной ЧСС покоя.

Во время ДФН увеличение доставки кислорода к работающим мышцам достигается за счет хорошо



Таблица 3

## Значимые межгрупповые различия основных показателей эхокардиографии у М и Ж

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
ИММЖ (г/м <sup>2</sup> )	85,4 (77,8; 101,3)	93,3 (73; 107,3)	0,0139
Объем ЛП (мл)	40,5 (32,5; 55)	49 (36; 55)	0,0449
ФК МК е' септальная, (м/с)	0,13 (0,11; 0,16)	0,08 (0,06; 0,12)	0,0012
ФК МК е' латеральная, (м/с)	0,16 (0,14; 0,19)	0,10 (0,06; 0,14)	0,0072
Пиковая скорость в ЛА, м/с	0,92 (0,81; 1,1)	1,27 (0,87; 1,99)	0,0150
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	18,2 (16,1; 24,1)	20,0 (18,2; 28,6)	0,5214
Время спада скорости пика Е, м/с	187 (161; 220)	206 (175; 228)	0,0498
Время изоволюмического расслабления (IVRT), м/с	109 (98; 116)	116 (92; 216)	0,0036
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
ММЛЖ (г)	99,2 (85,2; 122, 3)	113,4 (100,4; 131,5)	0,0295
Объем ПП (мл)	27,1 (21,2; 33,1)	31,3 (27,2; 36,2)	0,0382
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	69,1 (64,2; 75, 3)	65,5 (61,2; 70,3)	0,0365

**Примечание:** p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); данные представлены в виде Me (Q25-Q75).

**Сокращения:** ИММЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК МК е' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

Таблица 4

## Значимые различия биохимических показателей у М и Ж в группах 1 и 2

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
вч-СРБ (мг/л)	2,9 (1,3; 4,3)	4,4 (2,8; 9,4)	0,0014
IL-10	4,1 (3,3; 4,3)	3,2 (3,8; 5,1)	0,0443
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
вч-СРБ (мг/л)	4,1 (1,5; 4,7)	5,9 (2,2; 9,2)	0,0483
Инсулин (мкМЕ/мл)	4,7 (2,5; 9,6)	11,3 (6,1; 16,9)	0,0046
С-пептид (нг/мл)	1,9 (1,6; 3,8)	3,2 (2,4; 4,6)	0,0040
IL-1β	3,2 (2,2; 4,2)	3,9 (2,4; 5,1)	0,0436
IL-6	2,8 (1,9; 4,1)	3,8 (2,3; 5,8)	0,0020
Кортизол (нмоль/л)	196,4 (151,2; 312,3)	234,2 (191,1; 342,2)	0,0414

**Примечание:** p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); данные представлены в виде Me (Q25-Q75).

**Сокращения:** вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, IL — интерлейкин.

скоординированного взаимодействия многих органов и систем, в т.ч. вегетативной нервной системы (ВНС). Оценка вегетативных нарушений по данным опросника показала значимые гендерные различия: у Ж с ПВСН был значимо выше оценочный балл нарушений ВНС 14,1 (6,5-22,0) vs 21,5 (11,5-37,0) ( $p=0,0251$ ). Как у М, так и у Ж с ПВСН преобладали выраженные нарушения ВНС: 19 М в гр. 2 vs 5 М гр. 1 ( $p_{\chi^2}=0,003$ ), у 22 Ж гр. 2 vs 3 Ж гр. 1 ( $p=0,0001$ ) за счет значимого уменьшения частоты умеренных нарушений (соответственно, М — 13 vs 3,  $p_{\chi^2}$  Пирсона = 0,0464 и Ж — 23 vs 1,  $p_{\chi^2}$  Пирсона = 0,0003).

Как видно из таблицы 3 А, у М с ПВСН значимо чаще, чем у М 1 гр. имели место структурные изменения сердца. Так, у М 2 гр. определялись значимо большие масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ, объем и индекс левого предсердия. Значимо ниже определялись скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) (хотя значения этих показателей были в пределах популяционной нормы). Начальными проявлениями диастолической дисфункции у М 2 гр. являлись увеличенные пиковые скорости кровотока и градиент давления в легочной артерии, а также увеличение времени спада скорости пика Е трансмитрального кровотока и времени изоволюмического расслабления ЛЖ.

У женщин (табл. 3 Б) межгрупповые различия касались только ММЛЖ, объема правого предсердия, которые были выше у Ж с ПВСН. У Ж 2 группы также определялась значимо меньшая фракция выброса (но в пределах популяционной нормы).

Как видно из таблицы 4 А, у М 2 гр. в отличие от М 1 гр. биохимический анализ крови показал более высокие значения вч-СРБ ( $p=0,0014$ ) и более низкие IL-10 ( $p=0,0443$ ). У женщин 2 гр. в сравнении с Ж 1 гр. были более высокие уровни инсулина ( $p=0,0046$ ), С-пептида ( $p=0,004$ ), кортизола ( $p=0,0414$ ) и медиаторов воспаления: вч СРБ ( $p=0,0483$ ), IL-6 ( $p=0,0020$ ), IL-1β ( $p=0,0436$ ). Следует отметить, что уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида у Ж, вне зависимости от уровня АД, был выше, чем у М ( $p=0,0002$ ,  $p=0,0259$ , соответственно).

Таблица 5

## Анализ зависимости ПБСН у мужчин (результаты логистической регрессии, метод "Enter")

Показатель	B (SE)	Exp (B); 95% ДИ	p
АГ (=1)	1,282 (0,475)	3,604; 1,420-9,150	0,007
Северный стаж	0,158 (0,32)	1,171; 1,012-1,988	0,036
ИМТ	0,083 (0,060)	1,086; 0,989-1,110	0,355
САД 24	0,461 (0,116)	1,586; 1,264-1,99	<0,0001
Одышка при ДФН	2,303 (0,81)	10,006; 2,046-48,922	0,004
Гипертензивный ответ на ДФН	0,398 (0,577)	1,489; 1,217-2,082	0,009
Напряжение адаптации	1,621 (0,161)	5,058; 1,969-11,321	0,009
Илотропный резерв	0,023 (0,011)	1,024; 1,002-1,046	0,036
Индекс ММЛЖ	0,191 (0,086)	1,210; 1,074-1,488	0,033
ЛП индекс	0,216 (0,072)	1,241; 1,183-5,997	0,014
Е' — скорость движения ФК МК (септальная)	-1,062 (0,219)	0,346; 0,095-0,899	0,029
Е' — скорость движения ФК МК (латеральная)	-1,088 (0,116)	0,337; 0,065-0,901	0,032
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	2,128 (1,381)	8,398; 3,208-11,783	0,003
вч-СРБ	0,275 (0,115)	1,316; 1,052-1,648	0,016
IL-10	-0,467 (0,221)	0,627; 0,407-0,967	0,035

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ДФН — дозированная физическая нагрузка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, ФК — фиброзное кольцо, В (SE) — коэффициент регрессионного уравнения соответствующего фактора, в скобках — ошибка средней коэффициента, Exp (B); 95% ДИ — экспонента (B) или отношение шансов влияния фактора на вероятность события с 95% доверительным интервалом, IL — интерлейкин, P — уровень значимости критерия Вальда — значимость влияния фактора.

Наличие АГ у М выражено влияло на ПБСН, увеличивая ее в 3,6 раза, выявление (появление) одышки в процессе выполнения ДФН — в 10 раз, напряжение адаптационного потенциала в покое в 5 раз. Значимое влияние имело наличие структурных изменений сердца в виде концентрического ремоделирования ЛЖ: увеличение шанса ПБСН в 8-10 раз и повышение биомаркеров воспаления (вч-СРБ, IL 10) (табл. 5).

Чувствительность определения наличия ПБСН у М по данным логистической регрессии составила 72,1%, специфичность — 65,4%, общая предсказывающая точность — 68,4%. Критерий согласия реальных значений с расчетными данными согласно критерию Хосмера-Лемешова равен 9,557 ( $p=0,298$ ) (ROC анализ: AUC — area under curve — площадь под кривой = 0,705; 0,618-0,845,  $p=0,001$ ).

Наличие АГ у Ж незначимо влияло на наличие ПБСН. Шанс выявления ПБСН у Ж увеличивался при напряжении адаптационных возможностей в покое, дисфункции ВНС, увеличении среднесуточной вариабельности САД, появлении одышки (в 10 раз) при ДФН, выявлении концентрического ремоделирования ЛЖ и повышении маркеров неспецифического воспаления (вч-СРБ, IL-1 $\beta$ , IL-6) (табл. 6). Соответственно, чувствительность составила 74,4%, специфичность — 55,3%, критерий согласования Хосмера-Лемешова = 6,146 ( $p=0,631$ ), общая предсказывающая точность = 65,4% (AUC = 0,608; 0,512-0,705,  $p=0,011$ ).

## Обсуждение

Исследования показывают, что распространенность СНсФВ составляет диапазон от 40-71%, при этом более половины пациентов с СН имеют нормальную фракцию выброса [10]. Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики СНсФВ, выявление данной формы по-прежнему остается непростой задачей. В связи с этим предпринимаются попытки усовершенствовать существующий алгоритм диагностики на ранней стадии заболевания.

Заболевания, при которых формируется СНсФВ, включая АГ, ожирение, сахарный диабет, объединены общими патогенетическими механизмами, а именно нарушением вегетативной регуляции, которая является важнейшим фактором в формировании сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Оценка вегетативных нарушений выявила гендерные различия: у Ж с ПБСН был значимо выше оценочный балл по опроснику и чаще определялись выраженные вегетативные расстройства. Данные о вегетативном статусе пациентов с СНсФВ сравнительно скудны. Одним из механизмов развития СНсФВ может быть сердечно-сосудистое вегетативное нарушение равновесия, часто усугубляемое острой физической нагрузкой (ФН) или обычной повседневной активностью [12].

Одним из основных проявлений СНсФВ является снижение толерантности к ФН и появление одышки при нормальной насосной функции сердца, связанные с нарушением работы левых камер

Таблица 6

## Анализ зависимости вероятности ПВСН у женщин (результаты логистической регрессии, метод "Enter")

Показатель	B (SE)	Exp (B); 95% ДИ	p
АГ (=1)	0,746 (0,495)	2,109; 0,8-5,56	0,131
ВНС (баллы)	0,012 (0,009)	1,012; 1,006-1,073	0,047
Астено-невротические нарушения	0,645 (0,182)	1,906; 1,168-2,641	0,028
ВСАД 24	0,345 (0,147)	1,412; 1,06-1,883	0,018
ВСАДд	0,061 (0,116)	1,063; 1,013-1,068	0,025
Одышка	2,352 (0,631)	10,508; 3,050-36,195	<0,0001
METS	-0,212 (0,101)	0,809; 0,430-0,933	0,009
Напряжение адаптации	0,034 (1,007)	1,035; 1,017-2,740	0,044
ММЛЖ	0,061 (0,029)	1,063; 1,004-1,125	0,036
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	0,043 (0,005)	1,044; 1,012-1,331	0,045
E' — скорость движения ФК МК (септальная)	0,212 (0,128)	1,236; 1,063-1,587	0,057
E' — скорость движения ФК МК (латеральная)	0,043 (0,166)	1,044; 0,754-1,445	0,796
вч-СРБ	0,047 (0,007)	1,027; 1,012-1,278	0,047
IL-1 $\beta$	0,082 (0,015)	1,085; 1,026-1,623	0,049
IL-6	0,088 (0,216)	1,095; 1,025-1,454	0,052
С-пептид	0,340 (0,243)	1,405; 1,073-2,262	0,042

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВСАД — вариабельность систолического артериального давления, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ВНС — вегетативная нервная система, МК — митральный клапан, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФК — фиброзное кольцо, B (SE) — коэффициент регрессионного уравнения соответствующего фактора, в скобках — ошибка средней коэффициента, Exp (B); 95% ДИ — экспонента (B) или отношение шансов влияния фактора на вероятность события с 95% доверительным интервалом, IL — интерлейкин, P — уровень значимости критерия Вальда — значимость влияния фактора.

сердца, диастолической дисфункцией ЛЖ, ослаблением ХТР, дисфункцией левого предсердия [13]. Факторы, ответственные за развитие нарушенной толерантности к ФН у пациентов с СНсФВ, определены не полностью.

При проведении пробы с ДФН выявлено, что у Ж одышка регистрировалась значимо чаще, чем у М. У мужчин с ПВСН был значимо выше ИБ, характеризующий напряжение адаптационных возможностей в покое, у части пациентов наблюдался срыв адаптационных резервов организма, отмечено снижение ХТР, выявлялась одышка на высоте ДФН. У женщин с ПВСН выявлен меньший уровень потребления кислорода на высоте ДФН, чаще проявлялось напряжение адаптации в покое, наблюдалось снижение ХТР.

В работе Tsujinaga S, et al. (2020) авторы показали причину одышки в неэффективности вентиляции легких во время ФН у пациентов с СНсФВ, оцениваемой с использованием соотношения: наименьшая минутная вентиляция/выработка углекислого газа на фоне отсутствия увеличения сердечного выброса, что способствует нарушению сердечно-легочного рефлекса и является сильным прогностическим маркером [14].

Триггером повышенного сердечного симпатического возбуждения у пациентов с СНсФВ могут быть значимые корреляции между давлением в легочных капиллярах и уровнем САД. В этом контексте патофизиологическим признаком СНсФВ может являться быстрое повышение АД во время физической активности [11], что совпадает с данными

нашего исследования о быстром приросте АД в период ДФН у М с ПВСН.

В отличие от Ж у М с ПВСН имели место структурно-функциональные изменения сердца в виде значимо больших ММЛЖ и ИММЛЖ, объема и индекса левого предсердия, снижения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и начальные проявления диастолической дисфункции ЛЖ.

Известно, что воспалительные цитокины могут стимулировать развитие СНсФВ через стимуляцию и пролиферацию фибробластов и биосинтез белков внеклеточного матрикса, а также через взаимосвязь между уровнями IL-6 и FGF23 с давлением в легочных капиллярах [11]. У мужчин с ПВСН был выше уровень вч-СРБ и снижен противовоспалительный IL-10. У женщин с ПВСН выявлены более выраженные процессы неспецифического воспаления за счет уровней вч-СРБ, IL-6, IL-1 $\beta$ , а также С-пептида, связанного с нарушением углеводного обмена.

По данным логистической регрессии наличие АГ у М выражено влияло на ПВСН, увеличивая ее в 3,6 раза, появление одышки на высоте ДФН в 10 раз, напряжение адаптации к нагрузке в 5 раз, наличие концентрического ремоделирования ЛЖ в 8-10 раз и повышение биомаркера воспаления (вч-СРБ). У женщин значимо влияло на наличие ПВСН напряжение адаптационных возможностей к нагрузке, дисфункция ВНС, появление одышки на высоте ДФН, наличие концентрического ремоделирования ЛЖ, повышение циркулирующих маркеров воспаления вч-СРБ, IL-1 $\beta$ , IL-6, С-пептида.



Следует обратить внимание, что у М и Ж с ПБСН наблюдалось снижение ХТР и выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ у обоих полов. В работе Charman SJ, et al. (2022) показано, что сниженная способность и толерантность к ФН у пациентов с СНсФВ может проявляться рядом дополнительных нарушений во время ФН, включая одно или несколько проявлений хронотропной недостаточности на фоне концентрического ремоделирования, что приводит к неадекватно низкому сердечному выбросу и сердечно-сосудистому резерву [15], что совпадает с полученными нами данными.

### Заключение

Таким образом, у М с АГ с исходным напряжением адаптационного потенциала в состоянии покоя и снижением ХТР на фоне концентрического ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции, наблюдается дезадаптивная реакция на высоте ДФН в

виде гипертензивного ответа и появления одышки, что является дополнительным маркером ПБСН. У женщин важным фактором, ассоциированным с ПБСН, и дополнительным маркером является напряжение адаптации к нагрузке (снижение ХТР, снижение потребления кислорода, дезадаптивная одышка), дисфункция ВНС, концентрическое ремоделирование ЛЖ, повышение циркулирующих биомаркеров воспаления при меньшей значимости наличия АГ. Раннее выявление у бессимптомных пациентов с АГ дополнительных факторов риска ПБСН потенциально может снизить риск последующей клинической стадии СН, что позволяет сосредоточить внимание на стратегиях профилактики и вмешательства в этой группе пациентов.

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

### Литература/References

- Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6666-78. doi:10.1111/jcmm.14542.
- Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:432-41. doi:10.1002/ehf.1671.
- Vasyuk YUA, SHupenina EYU, Namazova GA, et al. New algorithms for the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2569. (In Russ.) Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А. и др. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2569. doi:10.15829/1728-8800-2021-2569.
- Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens*. 2019;32(11):1082-90. doi:10.1093/ajh/hpz108.
- Dzhioeva O. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:769-85. doi:10.2147/TCRM.S207117.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017;18:1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
- Baevskij RM, Berseneva AP. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. *M. Medicina*, 1997. p.265. (In Russ.) Баевский Р. М. Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. *М. Медицина*, 1997. 265 с.
- Vejn AM. Vegetative disorders. *M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo*, 2003. p. 752. (In Russ.) Вейн А. М. Вегетативные расстройства. *М.: Медицинское информационное агентство*, 2003. p. 752. ISBN: 5-89481-121-X.
- Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, et al. Association of Diastolic Dysfunction with N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Mymensingh Med J*. 2019;28(2):333-46.
- Kaye DM, Nanayakkara S, Wang B, et al. Characterization of Cardiac Sympathetic Nervous System and Inflammatory Activation in HFpEF Patients. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;28(7(2):116-27. doi:10.1016/j.jacbs.2021.11.007.
- Badrov MB, Mak S, Floras JS. Cardiovascular Autonomic Disturbances in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):609-20. doi:10.1016/j.cjca.2020.12.006.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologia*. 2019;59(6S):4-16. (In Russ.) Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ибрагимова Н. М. и др. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология*. 2019;59(6S):4-16. doi:10.18087/cardio.n394.
- Tsujiyama S, Iwano H, Chiba Y, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction vs. Reduced Ejection Fraction - Mechanisms of Ventilatory Inefficiency During Exercise in Heart Failure. *Circ Rep*. 2020;2(5):271-9. doi:10.1253/circrep.CR-20-0021.
- Charman SJ, Okwose NS, Taylor CJ, et al. Feasibility of the cardiac output response to stress test in suspected heart failure patients. *Fam Pract*. 2022;39(5):805-12. doi:10.1093/fampra/cmab184.