

УДК 616.12-008.46-06:616.13/.14-092

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-162-178

Для цитирования: Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 162–178

## Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Калюжин В.В.<sup>2</sup>, Калюжина Е.В.<sup>2</sup>, Черногорюк Г.Э.<sup>2</sup>, Рачковский М.И.<sup>2</sup>, Беспалова И.Д.<sup>2</sup>, Терентьева Н.Н.<sup>3</sup>, Лившиц И.К.<sup>2</sup>, Соловцов М.А.<sup>4</sup>, Чернявская Г.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ)

Российской академии наук (РАН)

Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет (СурГУ)

Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

<sup>4</sup> Томская областная клиническая больница (ТОКБ)

Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

### РЕЗЮМЕ

В механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ключевая роль традиционно отводится нарушению внутрисердечной гемодинамики. Так, в рекомендациях по оценке и лечению ХСН у взрослых эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2001–2013 гг.) определяют ХСН как «сложный клинический синдром, который может быть вызван любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее». Обычно справедливо полагают, что чем выраженнее инотропная и (или) lusитропная несостоятельность соответствующего желудочка у пациента с ХСН, тем в целом ниже у него качество жизни и хуже прогноз. Вместе с тем степень выраженности клинических проявлений ХСН, с одной стороны, и снижение уровня удовлетворенности жизнью – с другой, далеко не всегда зависят только от состояния внутрисердечной гемодинамики. Авторы обзора анализируют работы, опубликованные по проблеме патологии периферического кровообращения при ХСН. Последовательно рассматривается роль ремоделирования периферических сосудов и увеличения жесткости артерий, дисфункции эндотелия крупных и резистивных артерий, а также патологии микроциркуляции.

Показано, что развитие и прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения за счет ремоделирования артерий мышечно-эластического типа и вен со снижением сосудистого дилатационного резерва, повышения как регионального сосудистого сопротивления, так и венозного тонуса, нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода и активации прокоагулянтных свойств крови. Обсуждается значение вазоконстрикторных эффектов нейрогуморальных систем и воспаления в механизмах нарушения периферического кровообращения у пациентов с ХСН, особенно ассоциированной с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, периферическое кровообращение, ремоделирование сосудов, дисфункция эндотелия, воспаление, гиперкоагуляция, патология микроциркуляции.

✉ Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ключевая роль традиционно отводится нарушению внутрисердечной гемодинамики [1–7]. Так, в рекомендациях по оценке и лечению ХСН у взрослых эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2001–2013 гг.) определяют ХСН как «сложный клинический синдром, который может быть вызван любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее» [8]. Наиболее важным моментом представленного определения является указание на основные механизмы, определяющие в конечном итоге развитие ХСН, первопричиной которой является ухудшение способности сердца к заполнению или опорожнению (систолическая и (или) диастолическая дисфункция сердца) [4].

Обычно справедливо полагают, что чем выраженнее инотропная (inotropic, греч. *ίνός* – сила и *τρόπος* – направление действия) и (или) луситропная (lusitropic, греч. *λύσις* – расслабление и *τρόπος* – направление действия) несостоятельность соответствующего желудочка у пациента с ХСН, тем в целом ниже у него качество жизни за счет эксплицированности симптомов и признаков декомпенсации сердечной деятельности и хуже прогноз [9–16]. Вместе с тем степень выраженности клинических проявлений ХСН, с одной стороны, и снижение уровня удовлетворенности жизнью – с другой, далеко не всегда зависят только от состояния внутрисердечной гемодинамики [17–18]. Клиницисты хорошо знакомы с довольно большой когортой больных (примерно половина от таковых со значением фракции выброса левого желудочка менее 40%), имеющих значительное увеличение размеров левого желудочка со всеми инструментальными признаками выраженной его систоло-диастолической дисфункции, но с минимальными проявлениями клиники ХСН. Встречается в клинической практике и обратная ситуация так называемого парадокса гемодинамики – манифестная ХСН у пациента с глобальной систолической и (или) диастолической дисфункцией левого желудочка умеренной выраженности [9, 19–21]. Наконец, наличие и выраженность некоторых имеющих высокую чувствительность симптомов и признаков ХСН, в частности утомляемости и снижения толерантности к физической нагрузке, вообще невозможно объяснить исключительно дисфункцией миокарда [22–24].

Результаты анализа взаимосвязи расстройств гемодинамики на различных уровнях (сердце и периферия) с толерантностью к физической нагрузке как основным объективным критерием качества жизни пациентов с ХСН со всей очевидностью демонстрируют, что выраженность и прогрессирование сердечной недостаточности не столь тесно связаны с состоянием насосной функции сердца [20, 25–30]. Установлено, что сердечный индекс лишь на ранних этапах развития ХСН (I–II функциональный класс) является основным показателем гемодинамики, определяющим функциональный статус пациентов. Прогрессирование сердечной недостаточности до III–IV функционального класса ассоциируется с уменьшением зависимости аэробной способности больных от состояния центральной гемодинамики и повышением роли расстройств периферического кровообращения в определении их физического статуса [21, 31–34]. Не случайно В.Х. Василенко в определении недостаточности кровообращения, которая является, по сути, синонимом сердечной недостаточности, фактически обозначил патологию периферической гемодинамики как ключевое звено данного патологического состояния, заключающегося в неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям необходимое для нормального функционирования количество крови [35].

Развитие и прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения за счет ремоделирования артерий мышечно-эластического типа и вен со снижением сосудистого дилатационного резерва, повышением как регионального сосудистого сопротивления, так и венозного тонуса, нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода и активации прокоагулянтных свойств крови. Настоящая работа представляет собой обзор данных литературы, касающихся патологии периферического кровообращения при ХСН.

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Известно, что при возникновении дисфункции миокарда развиваются индуцированные вазоконстрикторные эффекты нейрогуморальных систем (симпато-адреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, а также эндотелиальные факторы констрикции – эндотелины, тромбоксан  $A_2$ , асимметричный диметиларгинин, неприлизин), компенсаторные сдвиги гемодинамики, которые изначально направлены на повышение ударного объема и (или)

поддержание артериального давления при уменьшении сердечного выброса за счет механизма Анрепа (возрастание силы сокращения сердца при увеличении постнагрузки, то есть при росте периферического сосудистого сопротивления), но со временем начинают играть негативную роль [5, 20, 36–38].

Изучению роли изменений постнагрузки в становлении и прогрессировании ХСН посвящено достаточно много экспериментальных и клинических исследований [39–40]. И в течение длительного времени для объяснения избыточного роста периферического сопротивления и снижения регионального кровотока у больных ХСН использовали гипотезу увеличения жесткости сосудистой стенки вследствие повышения содержания натрия и воды в сосудистой стенке, приводящего к ее «водному набуханию» [4, 40]. Лишь к концу XX в. была выявлена важная роль ремоделирования периферических сосудов в определении неадекватно высокого уровня пред- и посленагрузки у больных с выраженной ХСН. Как стало известно позднее, эта функция реализовывалась, в том числе, за счет отклонения экспрессии в гладкомышечных и эндотелиальных клетках микроРНК: 1, 21, 34а, 126, 130а, 133, 143/145, 155, 204, 208а, 221/222, 423-5р, 499а, принимающих участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии соответствующих генов [25, 40–44].

Длительная артериальная и венозная вазоконстрикция со временем закономерно приводит к гипертрофии мышечной оболочки сосудов, что сопровождается утолщением стенки сосудов и изменением их геометрических характеристик. На поздних стадиях ХСН, когда функциональные расстройства, в частности, связанные с несостоятельностью механизмов барорецепторной регуляции кровообращения, закрепляются на морфологическом уровне, ремоделирование сосудов приводит к выраженному снижению кровотока на периферии, во многом определяя клинические проявления сердечной недостаточности [39, 40].

Структурно-геометрическому изменению при ХСН подвержены как венозные, так и артериальные сосуды (в первую очередь артерии мышечно-эластического типа). По некоторым данным [5], клиническая манифестация ХСН (функциональный класс) сопряжена с процессом ремоделирования плечевой артерии (площадь комплекса интима-медиа на поперечном срезе), на что указывает статистически значимая корреляционная взаимосвязь изучаемых показателей ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,03$ , где  $r_s$  – коэффициент Спирмена,  $p$  – уровень значимости).

Прогрессирование ХСН сопровождается линейным нарастанием значений индексов относительной толщины стенки и относительной толщины меди сегментов большой подкожной вены нижних конечностей. Так, коэффициенты корреляционной зависимости функционального класса ХСН составляют 0,48 ( $p < 0,01$ ) и 0,49 ( $p < 0,01$ ) для индекса относительной толщины стенки и индекса относительной толщины меди большой подкожной вены соответственно [40]. При этом преимущественный вклад в общее утолщение стенки вены делает утолщение мышечной оболочки, хотя интима и адвентиция также могут быть вовлечены в процесс гипертрофии.

Данные морфологических исследований дают ключ к пониманию механизма роста периферического сопротивления и венозного тонуса у больных ХСН [25, 40]. Достаточно тесная статистически значимая корреляционная взаимосвязь показателей толщины стенки сосудов с показателями толщины стенок левого желудочка указывает на единый процесс гипертрофии, одновременно вовлекающий миокард и мышечную оболочку сосудов [40]. Так же как и при ремоделировании миокарда схему передачи сигнала, ведущего к развитию ремоделирования сосудов, можно представить в виде 5-членной формулы: триггеры (гемодинамические, нейрогормональные и другие сигналы) – внутриклеточные мессенджеры (киназы, фосфатазы) – транскрипционные факторы – промотеры (гены) – активация процессов ремоделирования [45, 46].

Результаты дальнейшего изучения частных механизмов ремоделирования периферических сосудов, возможно, будут способствовать развитию новых подходов ко вторичной профилактике сердечной недостаточности, призванных предупредить переход от состояния компенсации сердечной деятельности к манифестирующей ХСН [40]. В частности, в последние годы активно изучается роль воспаления в механизмах нарушения периферического кровообращения у пациентов с ХСН, особенно ассоциированной с метаболическим синдромом [47–51], а также разрабатываются подходы к коррекции провоспалительных и метаболических сдвигов у этих больных [52–54].

Следует подчеркнуть, что увеличение жесткости артерий, ассоциированное с их ремоделированием и атеросклеротической трансформацией, оказывает негативное влияние на наполнение желудочков [14, 55, 56]. Волна давления, генерируемая сердцем, распространяясь вдоль аорты, артерий, достигнув артериол, обладающих высоким сопротивлением (при ХСН оно становится

еще выше), в значительной степени (около 80%) отражается и возвращается в восходящую аорту. При этом форма пульсовой волны является результатом комбинации начальной (первичной) и отраженной волн.

При нормальной сопряженности функционирования составляющих системы «сердце – сосуды» феномен отраженной волны облегчает работу сердца и обеспечивает оптимизацию гемодинамики, необходимой для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Отражение пульсовой волны у здорового человека так приурочено к фазовой структуре кардиоцикла, что, не приводя к возрастанию нагрузки на левый желудочек, оно увеличивает давление во время диастолы, способствуя тем самым эффективной коронарной перфузии. Однако такое благоприятное взаимодействие между желудочком и артериальной системой крайне зависит от скорости пульсовой волны (в норме 5–12 м/с) и средней скорости кровотока (0,2 м/с). При возрастании скорости кровотока, что наблюдается при увеличении сосудистой жесткости, отраженная волна сдвигается из периода диастолы в период систолы. Ранее возвращение отраженной волны, вызывая увеличение (так называемая аугментация) системного систолического артериального давления (на 40 мм рт. ст. и более) и нагрузки на желудочек, приводит к гипертрофии левого желудочка и предрасполагает к развитию его диастолической дисфункции. Суперпозиция прямой и отраженной пульсовых волн может ассоциироваться также со снижением центрального диастолического артериального давления и коронарной перфузии, что приводит к изменению «активных» (снижение скорости и полноты релаксации) и «пассивных» (интерстициальный фиброз, снижающий податливость) характеристик диастолы левого желудочка [14, 56–58].

Таким образом, изменения структуры и функции артериальных сосудов приобретают основное значение в понимании механизмов возникновения и прогрессирования нарушений диастолического наполнения желудочков. Следовательно, нормализация структурно-функционального состояния артерий должна рассматриваться как одна из важнейших задач терапии пациентов с ХСН. При этом, по-видимому, наиболее актуальным подходом к первичной и вторичной профилактике диастолической сердечной недостаточности в направлении коррекции нарушений сопряжения системы «сердце – сосуды» станет модификация кривой артериального давления и, особенно, отражения пульсовой волны.

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ АРТЕРИЙ

В последние десятилетия отмечается устойчиво возрастающий интерес к изучению роли дисфункции эндотелия крупных и резистивных артерий в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [59–61]. Это связано с отчетливым пониманием значения эндотелиальной выстилки сосудов в паракринно-аутокринной модуляции сосудистого тонуса, митогенной активности, баланса про- и противовоспалительных факторов и локальных процессов гемостаза [62, 63].

Здоровый эндотелий артерий является важным паракринным органом, который вырабатывает множество биологически активных веществ, поддерживающих нормальную вазомоторную активность, контролирующих внутрисосудистое тромбообразование и агрегационную способность тромбоцитов [63–65]. Оптимальное функциональное состояние сосудов и циркулирующей в них крови обеспечивается противоположно действующими субстанциями, вырабатываемыми эндотелиоцитами. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими указанные выше процессы, получил название «дисфункция эндотелия» [66, 67].

Патогенетической сущностью эндотелиальной дисфункции является истощение и извращение нормального ответа эндотелиальных клеток на внешние стимулы, когда преимущественной реакцией на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [61, 67].

Наиболее важным звеном в патогенезе дисфункции эндотелия, по-видимому, является снижение базального и стимулированного синтеза оксида азота [68, 69]. Напомним, что оксид азота синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными, или конституциональными, (Ca<sup>2+</sup>-зависимыми) – нейрональной (1-й тип) и эндотелиальной (3-й тип) и одной индуцибельной (2-й тип) [70–72].

В экспериментальных и клинических исследованиях убедительно доказано, что дисфункция эндотелия обнаруживается еще на доклинической стадии атеросклероза коронарных артерий, и по мере ее прогрессирования нарастает тяжесть клинических проявлений заболевания [66]. Таким образом была сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза [73]. В то же время, по-видимому, эндотелий участвует в развитии значительного числа сердечно-сосудистых заболеваний, и роль дисфункции последнего в патогенезе многих из них продолжает интенсивно изучаться (например, участие в прогрессировании ХСН).

Возможность участия эндотелия в формировании дисфункции левого желудочка выглядит вполне реальной [59, 61]. Причин тому несколько. Во-первых, как уже отмечено выше, дисфункция эндотелия – это ключевое звено атерогенеза [63, 67, 74]. Естественно полагать, что, способствуя развитию коронарной недостаточности (острой и хронической), которая является самой частой причиной ХСН, функциональные сдвиги в эндотелии будут определять появление и прогрессирование дисфункции левого желудочка. Во-вторых, в настоящее время предполагается, что эндотелин-1, концентрация которого в крови прямо и тесно коррелирует с тяжестью ХСН, обладает способностью стимулировать гиперпродукцию кардиомиоцитов и активность фибробластов [70, 75, 76]. В-третьих, эндотелин-1, секреция которого эндотелием при сердечной недостаточности возрастает, способствует задержке соли в организме [77, 78], что позволяет признать его значение в клинической манифестации ХСН (отеочно-асцитический синдром). Наконец, дисфункция эндотелия при ХСН вносит, по-видимому, существенный вклад в региональное перераспределение сердечного выброса за счет стимулирования ремоделирования периферических сосудов и нарушения регуляции их вазомоторной активности [79], участвуя тем самым в развитии неадекватной адаптации к физической нагрузке. Настоящим коллективом авторов установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между выраженностью эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, с одной стороны, и тяжестью ХСН ( $r_s = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ), а также фракцией выброса левого желудочка ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ) – с другой [5].

Основные механизмы участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН можно суммировать следующим образом [61, 80]:

1. Повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина II и ускорением распада брадикинина.

2. Подавление экспрессии (инактивация) эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO, обусловленные:

- а) хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на «напряжение сдвига»;

- б) повышением уровня провоспалительных цитокинов, подавляющих синтез NO;

- в) увеличением концентрации свободных радикалов, инактивирующих эндотелиальные факторы релаксации (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин и брадикинин);

- г) повышением уровня циклооксигеназозависимых эндотелиальных факторов констрикции, «компенсирующих» дилатирующее влияние NO;

- д) снижением чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов.

3. Повышение уровня эндотелина-1, оказывающего собственное вазоконстрикторное и пролиферативное действие.

4. Активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сопряженная со стимуляцией определенных структур эндотелия и нарушением равновесия в синтезе эндотелиальных факторов констрикции и релаксации.

5. Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (в частности за счет повышения экспрессии неприлизина) и снижение чувствительности к оксиду азота.

6. Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия (угнетение фибринолиза, увеличение уровня тромбомодулина, нарушение гликозилирования фибрина).

7. Увеличение экспрессии ингибитора активатора плазминогена.

Справедливость указанных выше положений подтверждается способностью замедлять прогрессирование проявлений дисфункции левого желудочка при направленной фармакологической коррекции нарушенной функции эндотелия (L-аргинин, антагонисты рецепторов эндотелина-1, двойные ингибиторы вазопептидаз) [78, 81–83].

Памятуя о значении эндотелиальной выстилки сосудов в регуляции процессов тромбообразования, была проверена связь между выраженностью ХСН, с одной стороны, и показателями гемокоагуляции, ретракции и спонтанного лизиса сгустка крови, полученных с помощью гемокоагулографа, – с другой. Определяя степень, с которой отклонения от нормы значений гемокоагулограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, пропорциональны клинической выраженности ХСН, выявлены статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции между функциональным классом сердечной недостаточности, с одной стороны, и начальной вязкостью крови ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,037$ ), интенсивностью агрегации тромбоцитов ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), временем наступления максимальной амплитуды гемовискозиграммы ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,006$ ), ретрактивной способностью тромбоцитов ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,019$ ), а также суммарной литической активностью крови ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,01$ ) – с другой. Также установлена связь изучаемых

процессов гемокоагуляции с показателями глобальной систолической функции и параметрами диастолического наполнения левого желудочка. Так, фракция выброса левого желудочка находилась в обратной зависимости с интенсивностью агрегации тромбоцитов ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,03$ ) и суммарной литической активностью крови ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,019$ ). Значение отношения максимальной скорости трансмитрального кровотока в период быстрого наполнения к таковой во время систолы левого предсердия (E/A) было связано с начальной вязкостью цельной нестабилизированной крови ( $r_s = -0,86$ ;  $p < 0,001$ ), интенсивностью полимеризации тромбина ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,002$ ) и максимальной (конечной) плотностью сгустка крови ( $r_s = -0,79$ ;  $p < 0,001$ ) [5]. Эти связи указывают на нарастание прокоагулянтных свойств крови с компенсаторной активацией ее фибринолитической активности по мере прогрессирования ХСН. Как подсказывает логика, за подобные прокоагулянтные сдвиги может отвечать патология эндотелиального гемостаза [84, 85]. Указанные данные позволяют сделать обоснованное предположение об обусловленном эндотелием повышении тромбогенного потенциала крови, сопряженном с выраженностью ХСН.

Концепция, обосновывающая значение эндотелиальной дисфункции в механизмах нарушения периферической гемодинамики при ХСН и клинической манифестации последней, имеет не только фундаментальное значение, но также открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению. Поскольку сосудистый оксидативный стресс и воспаление (особенно выраженные у пациентов с метаболическим синдромом) являются основными факторами, определяющими функциональное состояние эндотелия [86–89], в настоящее время разрабатываются подходы к направленной коррекции с помощью препаратов с антиоксидантной и противовоспалительной активностью [62, 90, 91].

## ПАТОЛОГИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Патология кровообращения в микроциркуляторном сегменте сосудистого русла при развитии ХСН хорошо объясняется как с позиции концепции антеградной (forward failure), так и ретроградной (backward failure) сердечной недостаточности [4, 34, 92]. Основой изменений микроциркуляции, возникающих при сердечно-сосудистых расстройствах, ассоциированных с ХСН, являются различные функциональные нарушения соотношений между состоянием гладких мышц артериол, а также пре- и посткапил-

лярных сфинктеров в сочетании с органическими нарушениями стенок микрососудов, в частности гемокapилляров, что может выражаться в расстройстве проницаемости и изменениях функции капиллярной стенки [93–95].

Оценка состояния трансапиллярного обмена у больных с ХСН представляет особый интерес [94, 96]. Это обусловлено рядом моментов. Во-первых, при указанном состоянии первично страдает сердечно-сосудистая система, в том числе мелкие сосуды, составляющие основу системы микроциркуляции [94]. Во-вторых, для ХСН характерно развитие различного рода гипоксически-дистрофических и некротически-склеротических процессов (в том числе миопатии, во многом определяющей снижение толерантности к физической нагрузке) вследствие нарушения кровоснабжения органов и тканей [20, 97, 98]. В-третьих, при ХСН происходят сдвиги активности ряда биологически активных веществ (ферментов и гормонов) крови и тканей, принимающих участие в регуляции проницаемости капилляров и обеспечивающих трофическую функцию капиллярно-соединительнотканых структур [20, 99, 100]. Без преувеличения можно сказать, что микроциркуляторное звено в сердечно-сосудистой системе является центральным, так как все другие звенья этой системы по существу призваны обеспечить основную функцию, выполняемую микроциркуляторным звеном, – трансапиллярный обмен [101].

Любой этап развития ХСН сопровождается перестройкой системы микроциркуляции, нарушениями транспорта и обмена кислорода на всех уровнях. При микроскопическом исследовании изменения резистивных сосудов у больных с сердечной недостаточностью носят, как правило, разнонаправленный характер: большая часть артериол оказываются резко спазмированными, часть – открытыми. Аналогичные различия прослеживаются и в функциональном состоянии прекапиллярных сфинктеров, что определяет пеструю картину кровенаполнения капиллярных сетей. Наряду с капиллярами, содержащими цельную кровь, встречаются плазматические и полностью спавшиеся капилляры. При этом возрастает количество магистральных (шунтирующих) гемокapилляров, а также артериоловенозных анастомозов [94, 99, 102]. Нарастающая редукция капиллярных сетей приводит к возникновению в тканях ишемических и гипоксических явлений и к прогрессирующему снижению активности метаболических процессов. Указанные гемодинамические и метаболические нарушения

у пациентов с ХСН трактуются как синдром капилляротрофической недостаточности системы гемомикроциркуляции [102].

Приспособительные изменения системы микроциркуляции в начальной стадии развития ХСН выражены слабо и проявляются в извилистости части капилляров, что приводит к увеличению диффузионной поверхности обменного звена микроциркуляторного русла и способствует замедлению кровотока, в совокупности обуславливая повышение эффективности транскапиллярного обмена. При наличии первых признаков и симптомов ХСН посткапилляры и собирательные вены извилисты, удлинены, полнокровны, что направлено на обеспечение адекватного уровня посткапиллярного сопротивления кровотоку в системе микроциркуляции и создание более благоприятных условий для транскапиллярного обмена. Однако прогрессирование сердечной недостаточности приводит к нарастающему снижению скорости кровотока по микроциркуляторному руслу [99, 102].

Гемореологические изменения (распространенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, локальные эритростызы, фрагментация кровотока, выраженное повышение вязкости крови), наблюдающиеся при ХСН, приводят к ослаблению перфузионных свойств крови, усугубляют расстройства периферической гемодинамики и способствуют нарастанию тканевой гипоксии [102]. Напомним, что раннее начало анаэробного метаболизма скелетной мускулатуры играет важную роль в патофизиологии сниженной толерантности к физической нагрузке у больных с хронической недостаточностью кровообращения [25].

Исследование тканевого (в коже) транскапиллярного обмена кислорода в группах больных с различной выраженностью ХСН, выполняемое полярографическим методом, позволило обнаружить напрямую зависящее от степени дисфункции левого желудочка ухудшение показателей тканевого транскапиллярного обмена кислорода, характеризующееся депрессией адаптивных возможностей функции проницаемости гемокapилляров, снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла и доставки кислорода в ткани. Эти нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода, вне всякого сомнения, являются существенным звеном патогенеза ХСН [94]. В связи с чем эффективная коррекция тканевого гипоксического синдрома может рассматриваться в качестве самостоятельного направления в лечении ХСН [5, 103, 104].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tanai E., Frantz S. Pathophysiology of heart failure // *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
2. Knudson J.D., Cabrera A.G. The pathophysiology of heart failure in children: the basics // *Curr. Cardiol. Rev.* 2016; 12 (2): 99–103. doi: 10.2174/1573403X12666151119164525.
3. Mazurek J.A., Jessup M. Understanding heart failure // *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7 (4): 557–575. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.001.
4. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 288.
5. Коронарная и сердечная недостаточность / под общей редакцией Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005: 716.
6. Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Марев Ю.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 336.
7. MacIver D.H., Dayer M.J., Harrison A.J. A general theory of acute and chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (1): 25–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.093.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Nabati M., Salehi S., Bagheri B., Nouraei M. Abnormal left ventricular relaxation and symptoms of heart failure // *J. Echocardiogr.* 2016; 14 (3): 113–119. doi: 10.1007/s12574-016-0287-3.
10. Obokata M., Takeuchi M., Negishi K., Ohte N., Izumo M., Yamashita E., Ebato M., Yuda S., Kurabayashi M., Nakatani S. Relation between echocardiogram-based cardiac parameters and outcome in heart failure with preserved and reduced ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1356–1362. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.060.

11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gilbert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевтический архив.* 2002; 74 (12): 15–18.
13. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевтический архив.* 2012; 84 (12): 18–22.
14. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2007: 212.
15. Singh T.P., Blume E.D., Alexander P.M., Gauvreau K. Association of hemodynamic profiles with wait-list mortality in children listed for heart transplantation with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (2): 243–248. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.030.
16. Gupte A.A., Hamilton D.J. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2016; 12 (2): 105–109. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
17. Spee R.F., Niemeijer V.M., Wessels B., Jansen J.P., Wijn P.F., Doevendans P.A., Kemps H.M. Characterization of exercise limitations by evaluating individual cardiac output patterns: a prospective cohort study in patients with chronic heart failure // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 57. doi: 10.1186/s12872-015-0057-6.
18. Hasselberg N.E., Haugaa K.H., Sarvari S.I., Gullestad L., Andreassen A.K., Smiseth O.A., Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (2): 217–224. doi: 10.1093/ehjci/jeu277.
19. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction // *Lancet.* 1998; 352 (Suppl. 1): S13–S17.
20. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности // *Журнал сердечная недостаточность.* 2005; 6 (2): 78–83.
21. Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M., Kraus W.E. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (2): 92–100. doi: 10.2174/157340308784245757.
22. Witte K.K., Clark A.L. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2007; 49 (5): 366–384. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.003.
23. Clark A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure // *Heart.* 2006; 92 (1): 12–16. doi: 10.1136/hrt.2005.066886.
24. Johnson M.J., Clark A.L. The mechanisms of breathlessness in heart failure as the basis of therapy // *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2016; 10 (1): 32–35. doi: 10.1097/SPC.0000000000000181.
25. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Ачилов А.А. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // *Кардиология.* 1995; 35 (5): 37–42.
26. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1092–1102.
27. Cowley A.J., Fullwood L., Muller A.F., Stainer K., Skene A.M., Hampton J.R. Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all? // *Lancet.* 1991; 337 (8744): 771–773.
28. Coats A.J. Heart failure: what causes the symptoms of heart failure? // *Heart.* 2001; 86 (5): 574–578.
29. Upadhyya B., Haykowsky M.J., Eggebeen J., Kitzman D.W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem // *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (3): 294–304. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013.
30. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Karolko B., Marwick T.H. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (6): 659–670. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.096.
31. Hopkinson N.S., Dayer M.J., Antoine-Jonville S., Swallow E.B., Porcher R., Vazir A., Poole-Wilson P., Polkey M.I. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (6): 2594–2599. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.064.
32. Witman M.A., Ives S.J., Trinity J.D., Groot H.J., Stehlik J., Richardson R.S. Heart failure and movement-induced hemodynamics: partitioning the impact of central and peripheral dysfunction // *Int. J. Cardiol.* 2015; 178: 232–238. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.044.
33. Oliveira M.F., Arbex F.F., Alencar M.C., Souza A., Sperandio P.A., Medeiros W.M., Mazzuco A., Borghi-Silva A., Medina L.A., Santos R., Hirai D.M., Mancuso F., Almeida D., O'Donnell D.E., Neder J.A. Heart failure impairs muscle blood flow and endurance exercise tolerance in COPD // *COPD.* 2016; 13 (4): 407–415. doi: 10.3109/15412555.2015.1117435.
34. Lee J.F., Barrett-O'Keefe Z., Garten R.S., Nelson A.D., Ryan J.J., Nativi J.N., Richardson R.S., Wray D.W. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart.* 2016; 102 (4): 278–284. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403.



35. Василенко В.Х. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е. / под ред. А.Н. Бакулева. М.: Советская энциклопедия, 1960; 14: 543–604.
36. Cingolani H.E., Ríñez N.G., Cingolani O.H., Ennis I.L. The Anrep effect: 100 years later // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (2): H175–H182. doi: 10.1152/ajpheart.00508.2012.
37. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; 6 (4): 71–79.
38. Hartup J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; Oct 6. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163 [Epub ahead of print].
39. Ольбинская Л.И. Пред- и посленагрузка на сердце при недостаточности кровообращения у больных постинфарктным кардиосклерозом // *Кардиология.* 1987; 27 (12): 5–7.
40. Флоря В.Г., Попович М.И., Костин С.И., Северин В.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становлением хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1998; 38 (4): 14–19.
41. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling // *Curr. Mol. Med.* 2015; 15 (8): 684–696. doi: 10.2174/1566524015666150921105031.
42. Wei Y., Schober A., Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (8): H1050–H1059. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
43. Santulli G. MicroRNAs and endothelial (dys) function // *J. Cell Physiol.* 2016; 231 (8): 1638–1644. doi: 10.1002/jcp.25276.
44. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Гимадиев Р.Р., Абрамов А.А., Жиров И.В., Скворцов А.А., Засеева А.В., Босых Е.Г., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Экспрессия циркулирующих микроРНК при развитии хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Лабораторная служба.* 2016; 5 (1): 26–32. doi: 10.17116/labs20165126-32.
45. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Журнал сердечная недостаточность.* 2002; 3 (1): 7–11.
46. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? // *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (4): 120–139. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
47. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 113–123. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.002.
48. Wang M., Shah A.M. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 83: 101–111. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.004.
49. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2013; 117 (2): 5–9. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-2-5-9.
50. Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Souza Neto F.V., Salices M., López-Andrés N., Cachafeiro V. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity // *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 38 (12): 1565–1572. doi: 10.1038/ijo.2014.37.
51. Руденко Т.Е., Кутырина И.М. Ожирение как фактор сосудистого ремоделирования // *Клиническая нефрология.* 2010; 3: 62–67.
52. Katsiki N., Doumas M., Mikhailidis D.P. Lipids, statins and heart failure: an update // *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (31): 4796–4806. doi: 10.2174/1381612822666160701073452.
53. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцева Ю.А. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Кардиология.* 2014; 54 (8): 37–43. doi: 10.18565/cardio.2014.8.37-43.
54. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A. Is Targeting microRNAs the philosopher's stone for vascular disease? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016; 14 (1): 88–97. doi: 10.2174/1570161113666150401101603.
55. Namba T., Masaki N., Matsuo Y., Sato A., Kimura T., Horii S., Yasuda R., Yada H., Kawamura A., Takase B., Adachi T. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease // *Int. Heart J.* 2016; 57 (6): 729–735. doi: 10.1536/ihj.16-112.
56. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность // *Терапевтический архив.* 2013; 85 (11): 75–81.
57. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология.* 2016; 56 (4): 42–48. doi: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
58. Zamani P., Lilly S.M., Segers P., Jacobs D.R.Jr, Bluemke D.A., Duprez D.A., Chirinos J.A. Pulsatile load components, resistive load and incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Card. Fail.* 2016; 22 (12): 988–995. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
59. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure // *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (1): 119–126.
60. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической бо-

- лезню сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом // *Кардиология*. 2001; 41 (3): 29–32.
61. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Кардиология*. 2001; 41 (5): 100–104.
  62. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantor V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Mynzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* 2016 May 17. doi: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print].
  63. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. 2016; 248: 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
  64. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: «Триада-Х», 2000: 412.
  65. Boulanger C.M. Endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (4): e26–e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940.
  66. Затеищikov Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринoв В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М. Седoв В.П., Сидоренко Б.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000; 40 (6): 14–17.
  67. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update // *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2017; 219 (1): 22–96. doi: 10.1111/apha.
  68. Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология*. 2002; 42 (4): 58–67.
  69. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
  70. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // *Clin. Chem.* 1998; 44 (9): 1809–1819.
  71. Tsutsui M., Tanimoto A., Tamura M., Mukae H., Yanagihara N., Shimokawa H., Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: lessons from triple nitric oxide synthases null mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127 (1): 42–52. doi: 10.1016/j.jphs.2014.10.002.
  72. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
  73. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Current understanding of atherogenesis // *Am. J. Med.* 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31196-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022. [Epub ahead of print].
  74. Gimbrone M.A. Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circ Res.* 2016; 118 (4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
  75. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis // *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1269–1276. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
  76. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M., Lin J., Xu Z., Sharma S.G., Jiواني S., Mehta J.L. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 80: 101–109. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.001.
  77. Международное руководство по сердечной недостаточности / ред.: С.Дж. Болл, Р. В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис; пер. с англ. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995: 89.
  78. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin // *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
  79. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью // *Клиническая медицина*. 2000; 78 (7): 36–39.
  80. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. СПб.: Вита-Нова, 2002: 320.
  81. Maupoint J., Besnier M., Gomez E., Bouhzam N., Henry J.P., Boyer O., Nicol L., Mulder P., Martinet J., Richard V. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (4): e002895. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002895.
  82. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y., Kamimura Y., Shimokata S., Takeshita K., Murohara T., Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 168–173. doi: 10.1086/685715.
  83. Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart.* 2016; 102 (17): 1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
  84. Кудряшова О.Ю., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // *Кардиология*. 2000; 40 (8): 65–74.
  85. Reichman-Warmusz E., Domal-Kwiatkowska D., Matysiak N., Kurek J., Spinczyk D., Dudek D., Helewski K., Wojnicz R. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure // *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 221–225. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203172.
  86. Sun H.J., Hou B., Wang X., Zhu X.X., Li K.X., Qiu L.Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs // *Life Sci.* 2016; 167: 6–11. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.005.
  87. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Милованова Т.А., Осихов И.А.,

- Мурашев Б.Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением // *Терапевтический архив*. 2013; 85 (10): 29–33.
88. Jia G., Sowers J.R. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk // *Hypertension*. 2014; 64 (6): 1192–1193. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04348.
89. Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., Paulus W.J., Duncker D.J., Cheng C., van Heerebeek L., Hillege H.L., Lam C.S., Navis G., Voors A.A. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation // *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (6): 588–598. doi: 10.1002/ejhf.497.
90. Salvador B., Arranz A., Francisco S., Cyrdoba L., Punzyn C., Llamas M.B., Fresno M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors // *Pharmacol Res.* 2016; 108: 46–56. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.038.
91. Costa S., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (1): 41–57. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.
92. Giamouzis G., Schelbert E.B., Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (2): e003259. doi: 10.1161/JAHA.116.003259.
93. Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивной микроскопии) // *Кардиология*. 1977; 17 (5): 41–44.
94. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001: 344.
95. Houben A.J., Beljaars J.H., Hofstra L., Kroon A.A., De Leeuw P.W. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis // *Microcirculation*. 2003; 10 (6): 471–478.
96. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M., Pappagianopoulos P.P., Baggish A.L., Weiner R.B., Houstis N.E., Eisman A.S., Hough S.S., Lewis G.D. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction // *Circ. Heart Fail.* 2015; 8: 286–294. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
97. Middlekauff H.R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (4): 537–546. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773.
98. Kennel P.J., Mancini D.M., Schulze P.C. Skeletal muscle changes in chronic cardiac disease and failure // *Compr. Physiol.* 2015; 5 (4): 1947–1969. doi: 10.1002/cphy.c110003.
99. Малая А.Т., Микляев И.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Вища школа, 1977: 232 с.
100. Copp S.W., Hirai D.M., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Musch T.I., Poole D.C. Effects of chronic heart failure on neuronal nitric oxide synthase-mediated control of microvascular O<sub>2</sub> pressure in contracting rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2012; 590 (15): 3585–3596. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235929.
101. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984: 432.
102. Николаева Т.Н., Кораблев А.В. Гемомикроциркуляция: патология при врожденных пороках сердца / под ред. Н.Е. Ярыгина. М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 1996: 179.
103. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Калюжин В.В., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Калюжина М.И. Влияние амлодипина на транскапиллярный обмен кислорода при ишемической болезни сердца с инсулинорезистентностью // *Клиническая медицина*. 2013; 91 (4): 16–18.
104. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Чеча О.А., Горощко О.А., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Влияние антиоксидантов на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6–1: 56–58.

Поступила в редакцию 17.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038

**Калюжин Вадим Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028

**Калюжина Елена Викторовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7978-5327

**Черногорюк Георгий Эдинович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5780-6660

**Рачковский Максим Иванович**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1977-9443

**Беспалова Инна Давидовна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4513-6329

**Терентьева Надежда Николаевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии СурГУ, г. Сургут. ORCID iD 0000-0002-0462-3526

Лившиц Инна Клементьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2357-6910

Соловцов Михаил Анатольевич, врач отделения ультразвуковой диагностики, ТОКБ, г. Томск.

Чернявская Галина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0105-2307

(✉) Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

УДК 616.12-008.46-06:616.13/.14-092

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-162-178

For citation: Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Rachkovsky M.I., Bespalova I.D., Terentyeva N.N., Livshits I.K., Solovtsov M.A., Chernjavskaia G.M. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 162–178

## Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure

Teplyakov A.T.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>2</sup>, Kalyuzhina E.V.<sup>2</sup>, Chernogoryuk G.E.<sup>2</sup>, Rachkovsky M.I.<sup>2</sup>, Bespalova I.D.<sup>2</sup>, Terentyeva N.N.<sup>4</sup>, Livshits I.K.<sup>2</sup>, Solovtsov M.A.<sup>3</sup>, Chernjavskaia G.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Regional Clinical Hospital  
96/I, Chernub Str., Tomsk, 634063, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Surgut State University  
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation*

### ABSTRACT

In the mechanisms of chronic heart failure (CHF) the key role traditionally given to a violation of intracardiac haemocirculation. Thus, in the guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult, experts of the American College of Cardiology and the American Heart Association (2001-2013) define CHF as «a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill with or eject blood». Usually rightly believe that than the expression of inotropic and/or lusitropic failure of the appropriate ventricle in patients with CHF, the generally lower of him quality of life and a worse prognosis. However, the severity of the clinical manifestations of heart failure, on the one hand, and reducing the level of satisfaction with life - on the other, is not always depends only on the state of intracardiac hemodynamics. The authors of the review have analyzed papers published on the problem of the pathology of the peripheral circulation in CHF. Consistently examines the role of peripheral vascular remodeling and increased arterial stiffness, endothelial dysfunction of major and resistance arteries, as well as pathology of microcirculation. It has been shown that the development and progression of heart failure is accompanied by a deterioration in the peripheral circulation due to the remodeling of arteries muscular-elastic type and veins with a reduction in vascular dilatation reserve, increase of regional vascular resistance and venous tone, disturbances of tissue transcapillary exchange of oxygen and activate of procoagulant properties of blood. The significance of the effects of vasoconstrictor neurohormonal systems and inflammation in mechanisms of disorders of peripheral circulation in patients with CHF, particularly associated with the metabolic syndrome, have discussed.

**Key words:** chronic heart failure, peripheral circulation, vascular remodeling, arterial stiffness, endothelial dysfunction, inflammation, hypercoagulation, pathology of microcirculation.

## REFERENCES

1. Tanai E., Frantz S. Pathophysiology of heart failure // *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
2. Knudson J.D., Cabrera A.G. The pathophysiology of heart failure in children: the basics // *Curr. Cardiol. Rev.* 2016; 12 (2): 99–103. doi: 10.2174/1573403X12666151119164525.
3. Mazurek J.A., Jessup M. Understanding heart failure // *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7 (4): 557–575. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.001.
4. Kalyuzhin V.V., Kalyuzhin O.V., Teplyakov A.T., Karaulov A.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. Moscow: Medical information agency Publ., 2006: 288 (in Russian).
5. Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph] / ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ., 2005: 716 (in Russian).
6. Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Mareev Ju.V., Sitnikova M.Ju., Fomin I.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': rukovodstvo [Chronic heart failure: guide]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2010: 336 (in Russian).
7. MacIver D.H., Dayer M.J., Harrison A.J. A general theory of acute and chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (1): 25–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.093.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Nabati M., Salehi S., Bagheri B., Nouraei M. Abnormal left ventricular relaxation and symptoms of heart failure // *J. Echocardiogr.* 2016; 14 (3): 113–119. doi: 10.1007/s12574-016-0287-3.
10. Obokata M., Takeuchi M., Negishi K., Ohte N., Izumo M., Yamashita E., Ebato M., Yuda S., Kurabayashi M., Nakatani S. Relation between echocardiogram-based cardiac parameters and outcome in heart failure with preserved and reduced ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1356–1362. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.060.
11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gilbert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovcov M.A. Rol' sistolicheskoj i diastolicheskoj disfunkcii levogo zheludochka v klinicheskoj manifestacii hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nyh, perenessih infarkt miokarda [The role of systolic and diastolic left ventricular dysfunction in clinical manifestations of chronic heart failure in patients after myocardial infarction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive.* 2002; 74 (12): 15–18 (in Russian).
13. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Rjazanceva N.V., Bepalova I.D., Kamaev D.Ju., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoi bolezni serdca, associirovannoj s metaboli-cheskim sindromom: rezul'taty faktor-nogo analiza [Quality of life in patients with ischemic heart disease associated with metabolic syndrome: results of factor analysis] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive.* 2012; 84 (12): 18–22 (in Russian).
14. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vechersky Y.Y., Khlapov A.P., Kolesnikov R.N. Diastola serdca. Fiziologija i klinicheskaja patofiziologija [Diastole of the heart. Physiology and clinical pathophysiology]. Tomsk: TPU Publ., 2007: 212 (in Russian).
15. Singh T.P., Blume E.D., Alexander P.M., Gauvreau K. Association of hemodynamic profiles with wait-list mortality in children listed for heart transplantation with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (2): 243–248. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.030.
16. Gupte A.A., Hamilton D.J. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *Methodist De-bakey Cardiovasc. J.* 2016; 12 (2): 105–109. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
17. Spee R.F., Niemeijer V.M., Wessels B., Jansen J.P., Wijn P.F., Doevendans P.A., Kemps H.M. Characterization of exercise limitations by evaluating individual cardiac output patterns: a prospective cohort study in patients with chronic heart failure // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 57. doi: 10.1186/s12872-015-0057-6.
18. Hasselberg N.E., Haugaa K.H., Sarvari S.I., Gullestad L., Andreassen A.K., Smiseth O.A., Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (2): 217–224. doi: 10.1093/ehjci/jeu277.
19. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction // *Lancet.* 1998; 352 (Suppl. 1): SI3–SI7.
20. Bojcov S.A. Central'nye i perifericheskie mehanizmy patogeneza hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Central and peripheral mechanisms of the pathogenesis of chronic heart failure] // *Zburnal serdechnaja nedostatochnost'.* 2005; 6 (2): 78–83 (in Russian).
21. Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M., Kraus W.E. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (2): 92–100. doi: 10.2174/157340308784245757.
22. Witte K.K., Clark A.L. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? // *Prog. Cardiovasc.*

- Dis.* 2007; 49 (5): 366–384. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.003
23. Clark A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure // *Heart*. 2006; 92 (1): 12–16. doi: 10.1136/hrt.2005.066886.
  24. Johnson M.J., Clark A.L. The mechanisms of breathlessness in heart failure as the basis of therapy // *Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2016; 10 (1): 32–35. doi: 10.1097/SPC.0000000000000181.
  25. Florja V.G., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N., Achilov A.A. Serdce i periferija pri nedostatochnosti krovoobrashhenija. Svjaz' s tolerantnost'ju k nagruzke [Heart and periphery with circulatory failure. The relationship with exercise tolerance] // *Kardiologiya*. 1995; 35 (5): 37–42 (in Russian).
  26. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1092–1102.
  27. Cowley A.J., Fullwood L., Muller A.F., Stainer K., Skene A.M., Hampton J.R. Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all? // *Lancet*. 1991; 337 (8744): 771–773.
  28. Coats A.J. Heart failure: what causes the symptoms of heart failure? // *Heart*. 2001; 86 (5): 574–578.
  29. Upadhy B., Haykowsky M.J., Eggebeen J., Kitzman D.W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem // *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (3): 294–304. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013.
  30. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Karolko B., Marwick T.H. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (6): 659–670. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.096.
  31. Hopkinson N.S., Dayer M.J., Antoine-Jonville S., Swallow E.B., Porcher R., Vazir A., Poole-Wilson P., Polkey M.I. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (6): 2594–2599. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.064.
  32. Witman M.A., Ives S.J., Trinity J.D., Groot H.J., Stehlik J., Richardson R.S. Heart failure and movement-induced hemodynamics: partitioning the impact of central and peripheral dysfunction // *Int. J. Cardiol.* 2015; 178: 232–238. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.044.
  33. Oliveira M.F., Arbex F.F., Alencar M.C., Souza A., Sperandio P.A., Medeiros W.M., Mazzuco A., Borghi-Silva A., Medina L.A., Santos R., Hirai D.M., Mancuso F., Almeida D., O'Donnell D.E., Neder J.A. Heart failure impairs muscle blood flow and endurance exercise tolerance in COPD // *COPD*. 2016; 13 (4): 407–415. doi: 10.3109/15412555.2015.1117435.
  34. Lee J.F., Barrett-O'Keefe Z., Garten R.S., Nelson A.D., Ryan J.J., Nativi J.N., Richardson R.S., Wray D.W. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart*. 2016; 102 (4): 278–284. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403.
  35. Vasilenko V.H. Nedostatochnost' krovoobrashhenija [Circulatory failure] / Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija [The big medical encyclopedia]; Ed. 2. / ed. by A.N. Bakulev, Moscow, Soviet encyclopedia Publ., 1960; 14: 543–604 (in Russian).
  36. Cingolani H.E., Pйrez N.G., Cingolani O.H., Ennis I.L. The Anrep effect: 100 years later // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (2): H175–H182. doi: 10.1152/ajpheart.00508.2012.
  37. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Hlapov A.P. Patogenez hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: izmenenie dominirujushhej paradigmy [The pathogenesis of chronic heart failure: the change in the dominant paradigm] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2007; 6 (4): 71–79 (in Russian).
  38. Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; Oct 6. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163 [Epub ahead of print].
  39. Ol'binskaja L.I. Pred- i poslenagruzka na serdce pri nedostatochnosti krovoobrashhenija u bol'nyh postinfarkt-nym kardiosklerozom [Pre- and afterload on the heart at circulatory failure in patients with post-infarction cardiosclerosis] // *Kardiologiya*. 1987; 27 (12): 5–7 (in Russian).
  40. Florja V.G., Popovich M.I., Kostin S.I., Severin V.V., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. Remodelirovanie perifericheskikh sosudov soprovozhaet stanovlenie hronicheskoy nedostatochnosti krovoobrashhenija u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca [Peripheral vascular remodeling is accompanied by the formation of chronic circulatory failure in patients with ischemic heart disease] // *Kardiologiya*. 1998; 38 (4): 14–19 (in Russian).
  41. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling // *Curr. Mol. Med.* 2015; 15 (8): 684–696. doi: 10.2174/1566524015666150921105031.
  42. Wei Y., Schober A., Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (8): H1050–H1059. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
  43. Santulli G. MicroRNAs and endothelial (dys) function // *J. Cell Physiol.* 2016; 231 (8): 1638–1644. doi: 10.1002/jcp.25276.
  44. Kochetov A.G., Lyang O.V., Gimadiev R.R., Abramov A.A., Zhirov I.V., Skvortsov A.A., Zaseeva A.V., Bosykh E.G., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Jekspressija cirkulirujushchih mikroRNK pri razvitii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijam [Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies] // *Laboratornaya sluzhba*. 2016; 5 (1): 26–32 (in Russian). doi: 10.17116/labs20165126-32.
  45. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistyy kontinuum [The cardiovascular continuum] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 7–11 (in Russian).
  46. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remod-

- elirovanie levogo zheludochka: odin ili neskol'ko scenari-iev? [Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios?] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139
47. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 113–123. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.002.
48. Wang M., Shah A.M. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 83: 101–111. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.004.
49. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 117 (2): 5–9. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-2-5-9.
50. Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Souza Neto F.V., Salas M., López-Andrés N., Cachafeiro V. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38 (12): 1565–1572. doi: 10.1038/ijo.2014.37.
51. Rudenko T.E., Kutyrina I.M. Ozhirenie kak faktor sosudistogo remodelirovaniya [Obesity as a factor of vascular remodeling] // *Klinicheskaja nefrologija*. 2010; 3: 62–67 (in Russian).
52. Katsiki N., Doulas M., Mikhailidis D.P. Lipids, statins and heart failure: an update // *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (31): 4796–4806. doi: 10.2174/1381612822666160701073452.
53. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медыанцев Ю.А. Влияние atorvastatina на провоспалительный статус (in vivo и in vitro) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом [Effect of atorvastatin on pro-inflammatory status (in vivo и in vitro) in patients with essential hypertension and metabolic syndrome] // *Kardiologiya*. 2014; 54 (8): 37–43 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2014.8.37-43.
54. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A. Is Targeting microRNAs the philosopher's stone for vascular disease? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016; 14 (1): 88–97. doi: 10.2174/1570161113666150401101603.
55. Namba T., Masaki N., Matsuo Y., Sato A., Kimura T., Horii S., Yasuda R., Yada H., Kawamura A., Takase B., Adachi T. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease // *Int. Heart J.* 2016; 57 (6): 729–735. doi: 10.1536/ihj.16-112.
56. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Zhestkost' sosudov i diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Vascular stiffness and diastolic heart failure] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic Archive*. 2013; 85 (11): 75–81 (in Russian).
57. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [Myocardial and arterial stiffness, an important determinant in the expression of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide in the development of heart failure in patients with myocardial infarction] // *Kardiologiya*. 2016; 56 (4): 42–48 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
58. Zamani P., Lilly S.M., Segers P., Jacobs D.R.Jr, Bluemke D.A., Duprez D.A., Chirinos J.A. Pulsatile load components, resistive load and incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Card. Fail.* 2016; 22 (12): 988–995. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
59. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure // *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (1): 119–126.
60. Olbinskaya L.I., Sizova Zh.M., Ushakova A.V. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhnennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju, i vozmozhnosti korrekcii izosorbid-5-mononitratom [Endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure and possibilities of its correction with isosorbide-5-mononitrate] // *Kardiologiya*. 2001; 41 (3): 29–32 (in Russian).
61. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Jendotelial'naja disfunkcija pri serdechnoj nedostatochnosti: vozmozhnosti terapii ingibitorami angiotenzinprevrashhajushhego fermenta [Endothelial dysfunction in heart failure: possibilities of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors] // *Kardiologiya*. 2001; 41 (5): 100–104 (in Russian).
62. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Mynzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* 2016 May 17. doi: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print].
63. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. 2016; 248: 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
64. Aronov D.M. Lechenie i profilaktika ateroskleroza [Treatment and prevention of atherosclerosis]. Moscow: “Triada-H” Publ., 2000: 412 (in Russian).
65. Boulanger C.M. Endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (4): e26–e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940.
66. Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Kudryashova O. Yu., Barinov V.G., Tsimbalova T.E., Nosenko E.M., Sedov V.P., Sidorenko B.A. Funkcional'noe sostojanie jendotelija u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoy bolezni serdca [Functional state of endothelium in patients with hypertension and ischemic heart disease] // *Kardiologiya*. 2000; 40 (6): 14–17 (in Russian).
67. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update // *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2017; 219 (1): 22–96. doi: 10.1111/apha.

68. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Sintez oksida azota i razvitie ateroskleroza [Synthesis of nitric oxide and development of atherosclerosis] // *Kardiologiya*. 2002; 42 (4): 58–67 (in Russian).
69. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
70. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // *Clin. Chem.* 1998; 44 (9): 1809–1819.
71. Tsutsui M., Tanimoto A., Tamura M., Mukae H., Yanagihara N., Shimokawa H., Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: lessons from triple nitric oxide synthases null mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127 (1): 42–52. doi: 10.1016/j.jpshs.2014.10.002.
72. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
73. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Current understanding of atherogenesis // *Am. J. Med.* 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31196-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022. [Epub ahead of print].
74. Gimbrone M.A. Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circ Res.* 2016; 118 (4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
75. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis // *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1269–1276. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
76. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M., Lin J., Xu Z., Sharma S.G., Jiwani S., Mehta J.L. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 80: 101–109. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.001.
77. Mezhdunarodnoe rukovodstvo po serdechnoj nedostatochnosti [International guidelines on heart failure] / edited by S.G. Boll, R.V.F. Campbell, G.S. Francis; trans. from english. Moscow: MEDIA SFERA Publ., 1995: 89 (in Russian).
78. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin // *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
79. Vizir V.A., Berezin A.E. Perspektivy reversii jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh s zastojnoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Prospects for the reversal of endothelial dysfunction in patients with congestive heart failure] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*. 2000; 78 (7): 36–39 (in Russian).
80. Obrezan A.G., Vologdina I.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. St.-Petersburg, Vita-Nova Publ., 2002: 320 (in Russian).
81. Maupoint J., Besnier M., Gomez E., Bouhzam N., Henry J.P., Boyer O., Nicol L., Mulder P., Martinet J., Richard V. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (4): e002895. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002895.
82. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y., Kamimura Y., Shimokata S., Takeshita K., Murohara T., Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 168–173. doi: 10.1086/685715.
83. Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart*. 2016; 102 (17): 1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
84. Kudryashova O.Yu., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Jendotelial'nyj gemostaz: sistema trombomodulina i ee rol' v razvitii ateroskleroza i ego oslozhnenij [Endothelial hemostasis: thrombomodulin system and its role in pathogenesis of atherosclerosis and its complications] // *Kardiologiya*. 2000; 40 (8): 65–74 (in Russian).
85. Reichman-Warmusz E., Domal-Kwiatkowska D., Matysiak N., Kurek J., Spinczyk D., Dudek D., Helewski K., Wojnicz R. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure // *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 221–225. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203172.
86. Sun H.J., Hou B., Wang X., Zhu X.X., Li K.X., Qiu L.Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs // *Life Sci.* 2016; 167: 6–11. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.005.
87. Kaliuzhin V.V., Sibireva O.F., Bespalova I.D., Kaliuzhina E.V., Tkalic L.M., Milovanova T.A., Osikhov I.A., Murashev B.Iu. Protromboticheskij status u pacientov s metabolicheskim sindromom: svjaz' s vospaleniem [Prothrombotic state in patients with metabolic syndrome: an association with inflammation] // *Terapevticheskij Arkhiv – Therapeutic archive*. 2013; 85 (10): 29–33 (in Russian).
88. Jia G., Sowers J.R. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk // *Hypertension*. 2014; 64 (6): 1192–1193. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04348.
89. Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., Paulus W.J., Duncker D.J., Cheng C., van Heerebeek L., Hillege H.L., Lam C.S., Navis G., Voors A.A. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation // *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (6): 588–598. doi: 10.1002/ejhf.497.
90. Salvador B., Arranz A., Francisco S., Cyrdoba L., Punzyn C., Llamas M.B., Fresno M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors // *Pharmacol Res.* 2016; 108: 46–56. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.038.
91. Costa S., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (1): 41–57. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.



92. Giamouzis G., Schelbert E.B., Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (2): e003259. doi: 10.1161/JAHA.116.003259.
93. Volkov V.S., Anikin V.V., Trocjuk V.V. Sostojanie mikrocirkuljacii u bol'nyh stenokardiej (po dannym kon'junktival'noj mikroskopii) [Condition of microcirculation in patients with angina pectoris (according conjunctival microscopy)] // *Kardiologiya.* 1977; 17 (5): 41–44 (in Russian).
94. Teplyako A.T., Garganeeva A.A. Rasstrojstva mikrocirkuljacii pri ishemicheskoj bolezni serdca [Disorders of microcirculation in ischemic heart disease]. Tomsk: TGU Publ., 2001: 344 (in Russian).
95. Houben A.J., Beljaars J.H., Hofstra L., Kroon A.A., De Leeuw P.W. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis // *Microcirculation.* 2003; 10 (6): 471–478.
96. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M., Pappagianopoulos P.P., Baggish A.L., Weiner R.B., Houstis N.E., Eisman A.S., Hough S.S., Lewis G.D. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction // *Circ. Heart Fail.* 2015; 8: 286–294. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
97. Middlekauff H.R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (4): 537–546. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773.
98. Kennel P.J., Mancini D.M., Schulze P.C. Skeletal muscle changes in chronic cardiac disease and failure // *Compr. Physiol.* 2015; 5 (4): 1947–1969. doi: 10.1002/cphy.c110003.
99. Malaja L.T., Mikljaev I.Ju., Kravchun P.G. Mikrocirkuljacija v kardiologii [Microcirculation in cardiology]. Kharkiv, Vishha shkola Publ., 1977: 232 (in Russian).
100. Copp S.W., Hirai D.M., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Musch T.I., Poole D.C. Effects of chronic heart failure on neuronal nitric oxide synthase-mediated control of microvascular O<sub>2</sub> pressure in contracting rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2012; 590 (15): 3585–3596. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235929.
101. Chernuh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. Mikrocirkuljacija [Microcirculation]. Moscow, Medicine Publ., 1984: 432 (in Russian).
102. Nikolaeva T.N., Korablev A.V. Gemomikrocirkuljacija: patologija pri vrozhdennyh porokah serdca [Hemomicrocirculation: pathology in congenital heart defects] / ed. by N.E. Yarygin. Moscow: Russian state medical University Publ., 1996: 179 (in Russian).
103. Teplyakov A.E., Pushnikova E.Yu., Kalyuzhin V.V., Besspalova I.D., Kalyuzhina E.V., Kalyuzhina M.I. Vlijanie amlodipina na transkapilljarnyj obmen kisloroda pri ishemicheskoj bolezni serdca s insulinorezistentnost'ju xz [The influence of amlodipine on transcapillary metabolism of oxygen during coronary heart disease with insulin resistance] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine.* 2013; 91 (4): 16–18 (in Russian).
104. Kukes V.G., Prokofiev A.B., Checha O.A., Goroshko O.A., Mazerkina I.A., Demchenkova E.Yu. Vlijanie antioksidantov na naprjazhenie kisloroda v krovi u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [The effect of antioxidants on oxygen tension in the blood in patients with chronic heart failure] // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2016; 6-1: 56–58.

Received November 17.2016

Accepted December 19.2016

**Тепляков Александр Т.**, DM, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMS, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038

**Калюжин Vadim V.**, DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028

**Калюжина Елена V.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7978-5327

**Черногорыук Georgy E.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5780-6660

**Рачковский Maxim I.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1977-9443

**Беспалова Inna D.**, DM, Head of the Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4513-6329

**Терентьева Nadegda N.**, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Surgut State University, Surgut, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0462-3526

**Лившиц Inna K.**, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2357-6910

**Соловцов Michael A.**, Doctor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

**Чернявская Galina M.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0105-2307

(✉) Kalyuzhin Vadim V., e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru