

Микроциркуляторные расстройства и роль серотонина в формировании сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

М. В. Куркина, аспирант кафедры терапии и подростковой медицины
А. П. Ройтман, д.м.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики
Н. Г. Ракова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики
А. Г. Автандилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и подростковой медицины

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Microcirculatory disorders and role of serotonin in formation of heart failure with preserved ejection fraction

M. V. Kurkina, A. P. Roytman, N. G. Rakova, A. G. Avtandilov
Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education; Moscow, Russia

Резюме

За последние десятилетия зарегистрирован неуклонный рост числа пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), которая является сложным клиническим синдромом и включает сочетание нескольких сопутствующих заболеваний. По результатам некоторых исследований предполагается, что в основе развития СНсФВ лежат изменения на уровне артериоларно-капиллярного русла. В проведенном исследовании изучены расстройства микроциркуляции у пациентов с СНсФВ и определена концентрация серотонина в плазме крови как возможного биомаркера оценки системной rareфикации микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, микроциркуляция, серотонин (5-гидрокситриптамин).

Summary

Over the past decades, has been recorded a steady increase of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), which is a complex clinical syndrome and includes a combination of several concomitant diseases. Based on the results of some studies, it is suggested that at the base of HFpEF there are alterations of the arteriolar-capillary bed. In our research, we've studied the microcirculation disorders in patients with HFpEF and the concentration of serotonin in the blood plasma as a possible biomarker for assessing of systemic microcirculation.

Key words: heart failure, preserved ejection fraction, microcirculation, serotonin (5-hydroxytryptophan).

Введение

В последние годы особое внимание уделяется изучению развития и прогрессирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Известно, что пациенты с признаками СНсФВ имеют длительный стаж гипертонической болезни, ожирение, сахарный диабет и нарушения почечной функции, а при эхокардиографическом исследовании наблюдаются признаки диастолической дисфункции (ДД) разного типа [1]. Однако наличие ДД левого желудочка не определяет сердечную недостаточность (СН) и не играет ключевой роли в ее развитии, соответственно, определение этих пока-

зателей не является чувствительным и специфическим для диагностики СНсФВ [2].

Большинство исследований посвящено повреждению крупных артериальных сосудов, и гораздо меньше внимание уделяется изменениям микроциркуляторного русла, которое является самой объемной и разветвленной сетью в человеческом организме. Там регулируется обмен питательных веществ и жидкости не только в органах и тканях, но и более крупных сосудах эластического и мышечно-эластического типов (*vasa vasorum*), состоящее из артериол, прекапилляров и капилляров [3]. В микроциркуляторном русле

формируется самое низкое внутрисосудистое давление и высокое напряжение. Артериолы и их медиальная часть состоят из одного слоя миоцитов, на которых лежит пласт эндотелиальных клеток покрытых тонким слоем гликокаликса.

Коморбидные заболевания способствуют развитию воспаления, оксидативному стрессу и образованию активных форм кислорода, которые приводят к повреждению эндотелиального слоя не только крупных сосудов, но и микроциркуляторного русла. В связи с чем расстройства последних и их изучение в последние годы ста-



М. В. Куркина



А. П. Ройтман



Н. Г. Ракова



А. Г. Автандилов

ли привлекать все большее внимание исследователей. В доступной литературе имеются работы, посвященные расстройствам микроциркуляции у пациентов с вазоспастической стенокардией, которая описана как синдром, наиболее часто встречающийся у женщин без выраженных поражений коронарных артерий [4]. Вместе с тем микроциркуляторное русло пациентов с СНсФВ изучено недостаточно, однако в исследовании Kitzman M. D. и соавторов при биопсии скелетной мускулатуры бедра пациентов с СНсФВ было обнаружено значительное снижение плотности капилляров [5]. При исследовании аутопсийного материала миокарда пациентов с СНсФВ в клинике Mayo также обнаружено уменьшение плотности капилляров миокарда [6]. Полученные результаты позволили предположить, что редификация микроциркуляторного русла может лежать в основе развития СНсФВ. Также многочисленными исследованиями было показано, что большое влияние на развитие СНсФВ оказывает возраст и артериальная гипертензия, а сопутствующие коморбидные заболевания усиливают сосудистое воспаление с нарастанием оксидативного стресса, снижением биодоступности оксида азота, с образованием пероксинитрита, который в еще большей степени усиливает окислительный стресс и приводит к повреждению эндотелия [7]. Повреждение эндотелиального слоя сопровождается нарушением соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами, высвобождением провоспалительных цитокинов, растет проницаемость эндотелия, из субэндотелиального слоя в просвет сосуда поступает коллаген, который может взаимодействовать с тромбоцитами через их гликопротеиновые рецепторы. В результате чего в поврежденном участке эндотелия происходит адгезия тромбоцитов, при этом происходит усиленная секреция аденозинфосфата, тромбоксана A₂ и серотонина, что способствует замедлению кровотока и еще большей адгезии тромбоцитов, высвобождению тромбина и агрегации тромбоцитов [8].

На сегодняшний день существуют ряд биомаркеров, которые позволяют

определять тяжесть СН (натрийуретические пептиды и растворимый ST₂), степень фиброза миокарда — галектилин-3, ММП и их ингибиторы, уровень коллагена и воспаление, как в сосудистой стенке, так и в миокарде: С-реактивный белок, цистатин, интерлейкины и другие [9]. Однако в клинической практике до сих пор не определены биомаркеры, участвующие в развитии микрососудистой дисфункции. Y. Odaka и соавт. провели клиническое исследование определения концентрации серотонина в плазме у пациентов с микрососудистой дисфункцией коронарных артерий и обнаружили у них повышение уровня серотонина, что позволило им обозначить его как сильный предиктор в диагностике микрососудистой дисфункции [10]. Серотонин является вазоактивным веществом и оказывает различные кардиофизиологические эффекты, например, посредством серотонинергических рецепторов (5-HT) он регулирует сосудистый тонус, усиливает высвобождение и активность ангиотензина и норадреналина, может действовать непосредственно на кардиомиоциты и стимулировать хемочувствительные нервы. Уровень циркулирующего серотонина является одним из факторов поддержания нормальной сердечно-сосудистой функции, а повышение его концентрации может играть роль при заболеваниях периферических сосудов и артериальной гипертензии [11]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях была установлена связь между серотонинергической системой и сердечной недостаточностью. Marzak H. и соавт. обнаружили, что 5-HT через Gq-связанный 5-HT_{2b}-рецептор участвует в патофизиологических механизмах СНсФВ, способствуя дилатации ЛЖ и развитию субэндокардиального фиброза [12]. Selim A. M. и соавт. установлено, что серотонин является маркером для диагностики хронической СН, а его более высокие уровни связаны с ухудшением симптомов СН [13]. Таким образом, актуальной задачей является поиск и изучение биомаркеров, позволяющих оценить их вклад в нарушениях микроциркуляторного русла у пациентов с СНсФВ.

Цель

Изучить возможную роль серотонина в формировании расстройств микроциркуляции у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Материалы и методы

Всего обследовано 180 пациентов в возрасте от 20 до 80 лет, имеющих сочетание нескольких коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение I–IV степени, сахарный диабет второго типа и хроническую болезнь почек). Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от возраста и типа ДД, в первую группу вошло 43 пациента в возрасте от 20 до 39 лет с доклинической ДД I типа; во вторую группу включено 37 пациентов в возрасте от 40 до 59 лет с ДД I типа; в третью — 27 пациентов от 40 до 59 лет с ДД по псевдонормальному типу; в четвертую — 43 с ДД I типа старше 60 лет и в пятую — 30 пациентов старше 60 лет также имеющих ДД по псевдонормальному типу. Хроническая болезнь почек регистрировались у пациентов старше 40 лет. Всем пациентам были выполнены стандартные инструментальные методы исследования, производились антропометрические измерения. Хроническая болезнь почек и ее стадия определялись по скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD. На момент исследования пациенты получали лекарственную терапию согласно основному и сопутствующим заболеваниям, которая включала ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антагонисты альдостерона, пероральные гипогликемические препараты группы сульфонилмочевины II поколения.

В исследование не включались пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, имеющие нарушения ритма сердца и проводимости на момент исследования и в анамнезе, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатию, онкологические и психические заболевания.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов исследованных групп, n = 180

Показатели	Группы	ДД 1 тип 20–39 лет, n = 43	ДД 1 тип 40–59 лет, n = 37	ДД 2 тип 40–59 лет, n = 27	ДД 1 тип старше 60 лет, n = 43	ДД 2 тип старше 60 лет, n = 30
Возраст, лет		27,5 ± 7,0	51,4 ± 4,9	48,9 ± 6,0	67,8 ± 5,7	67,4 ± 6,1
ИМТ, кг/м ²		38,8 ± 5,2	35,8 ± 4,1	39,6 ± 6,1	34,0 ± 4,3	36,9 ± 5,7
Стаж ожирения, лет		12,9 ± 5,0	10,1 ± 6,3	14,8 ± 6,5	9,4 ± 6,3	12,4 ± 8,0
САД, мм рт. ст.		158,8 ± 11,	167,0 ± 14,3	168 ± 13	166 ± 18	171 ± 18,9
ДАД, мм рт. ст.		88,6 ± 8,8	90,2 ± 7,6	92,9 ± 9,5	87,6 ± 11	92,0 ± 10,7
Стаж ГБ, лет		8,0 ± 4,9	10,8 ± 5,2	12,8 ± 6,9	19,1 ± 8,0	18,0 ± 8,6
ТШХ, м		596 ± 100	412,6 ± 96,0	396,4 ± 89,0	281,3 ± 77,5	289,7 ± 92,8
Наличие сопутствующих заболеваний						
Гипертоническая болезнь		100%	100%	100%	100%	100%
Ожирение		100%	100%	100%	100%	100%
Сахарный диабет		–	35,1%	48,1%	58,1%	83,3%
Глюкоза, ммоль/л		4,3 ± 0,4	7,1 ± 1,9	7,4 ± 1,5	8 ± 2,4	8,2 ± 1,3
Хроническая болезнь почек		–	37,8%	51,8%	69,7%	96,6%
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		90,2 ± 5,9	68,0 ± 4,1	69,2 ± 8,7	47,1 ± 7,3	44,3 ± 4,7

Примечание: данные представлены в виде М ± SD.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате Vivid E 9 GE (США). Оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ (по формуле R. B. Devereux) и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ, измеряли объем левого предсердия (ЛП) и индекс объема левого предсердия (ИОЛП) [14, 15]. Диастолическую функцию определяли по соотношению пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А), конечно-диастолическое давление (Е/е') оценивали по отношению скоростей раннего диастолического наполнения (Е, м/с) и максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (е', м/с) [16]. С целью определения функционального класса СН и толерантности к физической нагрузке проводился тест шестиминутной ходьбы.

Объемной компрессионной осциллометрией определяли податливость сосудистой системы (ПСС, мл/мм рт. ст.), податливость плечевой артерии (П_{арт}, мл/мм рт. ст.), общее периферическое сопротивление (ОПС, дин × с × см⁻⁵) — показатель, который отражает свойства мелких резистивных сосудов (артериол), удельное пе-

риферическое сопротивление (УПС, у.е.), которое характеризует состояние прекапиллярного русла [17].

Концентрацию серотонина (5-НТ-гидрокситриптами) определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови набором реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. CEA 808 Ge (Китай) на анализаторе Microplate Reader 680 (США). Принцип метода основан на конкурентной реакции между немаркированным 5-НТ и маркированным биотином 5-НТ, и сорбированными антителами специфичными к 5-НТ. После инкубации несвязанный конъюгат удаляли отмывкой. Затем, в каждую лунку планшета добавлялся авидин и проводилась инкубация. Количество связанного конъюгата обратно пропорционально концентрации 5-НТ в образце. После добавления раствора субстрата интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации 5-НТ в образце.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе GraphPadPrism 6.0. Данные в таблице представлены в виде М ± SD. Для проверки параметров распределения применены критерии Колмагорова-Смирнова, Д'Агостина-Пирсона и Шапиро-Уилка. Применялись ме-

тоды непараметрической статистики — однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса и пост-хок тест по критерию Данна. Корреляционный анализ проводился по ранговому критерию Спирмена.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов указана в табл. 1. В соответствии с разделением пациентов на пять групп у всех отмечались ожирение, нарастание уровня артериального давления и увеличение стажа гипертонической болезни с 8,0 ± 4,9 года в первой группе до 18,0 ± 8,6 года в пятой группе. У пациентов от 20 до 39 лет отсутствовали признаки нарушения толерантности к углеводам и снижения почечной функции. У пациентов 40–59 лет наблюдались признаки нефропатии в виде легкого снижения СКФ — 68,0 ± 4,1 и 69,2 ± 8,7 мл/мин./1,73 м² соответственно, повышение уровня глюкозы в указанных группах выявлено у 35,1 и 48,1 % пациентов и составляло 7,1 ± 1,9 и 7,4 ± 1,5 ммоль/л, что указывало на наличие сахарного диабета второго типа. У 58,1 % пациентов третьей и 83,3 % пятой групп уровень глюкозы был 8,0 ± 2,4 и 8,2 ± 1,3 ммоль/л,

Таблица 2
Структурно-функциональные изменения миокарда и сосудов, n = 180

Показатели	Группы	ДД 1 тип 20–39 лет, n = 43	ДД 1 тип 40–59 лет, n = 37	ДД 2 тип 40–59 лет, n = 27	ДД 1 тип старше 60 лет, n = 43	ДД 2 тип старше 60 лет, n = 30
ФВ, %		65,6 ± 4,4	66,3 ± 5,6	65,2 ± 4,2	66,7 ± 5,0	64,0 ± 6,6
иММ, г/м ²		110 ± 15 ^{‡§}	123,8 ± 14,7 [‡]	120,0 ± 13,2	129,6 ± 11,0 [§]	134 ± 22 [‡]
ОТС		0,47 ± 0,03 ^{‡§}	0,53 ± 0,07 [‡]	0,52 ± 0,04 [§]	0,54 ± 0,05 [‡]	0,54 ± 0,06 [‡]
Е/А		0,93 ± 0,20 ^{‡§}	0,78 ± 0,08 ^{‡§}	1,2 ± 0,3 ^{‡§}	0,8 ± 0,1 ^{‡§}	1,2 ± 0,2 ^{‡§}
Е', м/с		0,09 ± 0,02 ^{‡§}	0,060 ± 0,008 ^{‡§}	0,060 ± 0,007 ^{‡§}	0,050 ± 0,009 ^{‡§}	0,050 ± 0,007 ^{‡§}
Е/Е'		7,6 ± 2,8 ^{‡§}	13,0 ± 1,3 ^{‡§}	14,8 ± 1,7 ^{‡§}	15,3 ± 1,9 ^{‡§}	15,9 ± 1,2 ^{‡§}
Индекс объема ЛП, мл/м ²		30,4 ± 6,2 ^{‡§}	37,5 ± 6,2 [‡]	38,8 ± 4,8 [§]	39,3 ± 6,9 [‡]	41,3 ± 6,9 [‡]
Парт, мл/мм рт. ст.		1,2 ± 0,2 ^{‡§}	0,60 ± 0,03 [‡]	0,59 ± 0,03 [§]	0,4 ± 0,03 [‡]	0,40 ± 0,03 [‡]
ПСС, мл/мм рт.ст.		1,8 ± 0,3 ^{‡§}	1,2 ± 0,2 [‡]	1,0 ± 0,2 [§]	1,0 ± 0,3 [‡]	0,9 ± 0,2 [‡]
ОПС, дин		1496 ± 488 ^{‡§}	1948 ± 215 [‡]	1908 ± 171 [‡]	2097 ± 302 [§]	1991 ± 216 [‡]
УПС, у.е.		46,2 ± 13,0 ^{‡§}	55,4 ± 7,8	60,6 ± 11,0 [§]	58,8 ± 10,2 [‡]	63,8 ± 18,0 [‡]
Серотонин, нг/мл		10,97 ± 4,60 ^{‡§}	20,6 ± 5,4 ^{‡§}	21,8 ± 4,5 ^{‡§}	31,06 ± 11,70 ^{‡§}	38,5 ± 17,3 ^{‡§}

Примечание: данные представлены в виде М ± SD, проведен однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна; различия между группами считались достоверными при p < 0,05;

‡ — достоверные отличия между 1 и 2 группами; § — достоверные отличия между 1 и 3 группами; † — достоверные отличия между 1 и 4 группами; ‡ — достоверные отличия между 1 и 5 группами; ‡ — достоверные отличия между 2 и 3 группами; ‡ — достоверные отличия между 2 и 4 группами; ‡ — достоверные отличия между 2 и 5 группами; ‡ — достоверные отличия между 3 и 4 группами; ‡ — достоверные отличия между 3 и 5 группами; ‡ — достоверные отличия между 4 и 5 группами.

а выявленное снижение СКФ (47,1 ± 7,3 и 44,3 ± 4,7 мл/мин./1,73 м²) указывало на наличие ХБП умеренной стадии. По результатам проведенного теста шестиминутной ходьбы зарегистрировано планомерное снижение пройденной дистанции с 596 ± 100 м в первой группе до 289,7 ± 92,8 м в пятой, что соответствовало II–III ФК СН (табл. 1). Также у пациентов старше 40 лет на фоне снижения пройденной дистанции отмечались клинические проявления СН, которые проявлялись усталостью, одышкой и сердцебиением.

Анализ показателей, отражающих свойства артериол и прекапиллярного русла, показал прогрессивное увеличение общего (ОПС дин × с × см⁻⁵) и удельного периферического сопротивления (УПС, у.е.) с достоверностью различий p < 0,05. В первой группе ОПС и УПС составили 1496 ± 488 дин × с × см⁻⁵ и 46,2 ± 13 у.е., во второй — 1948 ± 215 дин × с × см⁻⁵ и 55,4 ± 7,8 у.е., в третьей группе они были 1908 ± 171 дин × с × см⁻⁵ и 60,6 ± 11 у.е., в четвертой — 2097 ± 302 дин × с × см⁻⁵ и 58,8 ± 10,2 у.е. и в пятой — 1991 ± 216 дин × с × см⁻⁵ и 63,8 ± 18 у.е. Показатели, отражающие изменения в более крупных сосудах мышечного типа (П арт, мл/

мм рт. ст. и ПСС, мл /мм рт. ст.) постепенно снижались в каждой группе (табл. 2), указанное может быть обусловлено спазмом и редификацией артериально-капиллярного русла, снабжающих кровью (*vasa vasorum*) более крупные артериальные сосуды, что подтверждается достоверной отрицательной корреляционной зависимостью между увеличением общего периферического сопротивления и снижением податливости сосудистой системы — R = -0,39 (p < 0,001).

При определении уровня серотонина в плазме крови обнаружено, что его концентрация увеличивается с высокой степенью достоверности (p < 0,05) не только с возрастом, но и в зависимости от сочетания коморбидных заболеваний и клинических проявлений СН. У пациентов с ДД без признаков СН (первая группа) уровень серотонина был 10,97 ± 4,60 нг/мл, во второй группе его уровень увеличился до 20,6 ± 4,5 нг/мл, в третьей — 21,8 ± 4,5 нг/мл, в четвертой он составлял 31,06 ± 11,7 нг/мл и максимальные значения регистрировались у пациентов пятой группы — 38,5 ± 17,3 нг/мл. При сопоставлении некоторых параметров отражающих изменения микроциркуляторного русла и уровня серотонина

обнаружена достоверная корреляционная зависимость между параметрами, характеризующими артериально-капиллярный тонус, и увеличением концентрации серотонина (R = 0,30; p < 0,001). Также обнаружена достоверная корреляционная зависимость между повышением общего периферического сопротивления и снижением толерантности к физическим нагрузкам — R = 0,30 (p < 0,001), повышением уровня серотонина и снижением пройденной дистанции по тесту шестиминутной ходьбы — R = -0,59 (p < 0,001), на основании чего можно предположить, что ухудшение переносимости физической нагрузки обусловлено снижением массы скелетной мускулатуры и системной редификацией микроциркуляторного русла.

По результатам эхокардиографического исследования у всех пациентов была зарегистрирована нормальная фракция выброса левого желудочка, однако в каждой группе наблюдалось увеличение индекса массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ, в первой группе иММ составил 110 ± 15 г/м², ОТС 0,47 ± 0,03, что указывало в пользу концентрического ремоделирования ЛЖ, в пятой группе значения иММ и ОТС достигали 134 ± 22 г/м²

и $0,54 \pm 0,06$, что свидетельствовало о концентрическом типе гипертрофии ЛЖ. Анализ диастолической функции у пациентов указанных групп позволил определить два типа ДД: замедленную релаксацию и псевдонормальный тип. При этом связи ДД с тяжестью СНсФВ, уровнем серотонина и некоторыми гемодинамическими параметрами обнаружено не было. Вместе с тем более детальная оценка параметров миокарда отражающих его жесткость позволила выявить прогрессивное снижение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e') с $0,09 \pm 0,002$ м/с в первой группе до $0,05 \pm 0,007$ м/с в пятой с достоверностью различий $p < 0,05$. На фоне увеличения стажа гипертонической болезни и возраста пациентов происходило повышение давления наполнения ЛЖ (E/e') и индекса объема ЛП (табл. 2). По результатам некоторых исследований известно, что индекс объема ЛП и E/e' достоверно коррелирует с продолжительностью и тяжестью симптомов СНсФВ [18]. При анализе взаимосвязи жесткостных параметров ЛЖ обнаружены связь между увеличением концентрации серотонина и снижением e' ($R = -0,45$; $p < 0,001$), ростом E/e' ($R = 0,54$; $p < 0,001$) и немного меньшая корреляционная связь уровня серотонина с индексом ЛЖ ($R = 0,31$; $p < 0,001$) и ОТС ЛЖ ($R = 0,37$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о возможном нарушении микроциркуляции стромы миокарда на фоне разрежения плотности капилляров и уменьшения коронарного резерва. По результатам некоторых исследований обнаружено, что уровень серотонина увеличивается у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ и нарушениями его диастолической функции [19]. Единичными исследованиями доказано, что пациенты с СН имеют более высокие уровни серотонина в плазме крови, и его концентрация изменяется в течении болезни и коррелирует с тяжестью симптомов СН [13].

Заключение

Таким образом, формирование СНсФВ связано не только с увеличением возраста, но и с изменением фенотипической картины сочетаний коморбидных состояний. Системное

расстройство микроциркуляторного русла затрагивает всю артериальную сеть, включая стенки крупных сосудов (*vasa vasorum*), нарушения в которых способствуют увеличению их жесткости, снижению демпфирующей функции аорты и ухудшению кровоснабжения миокарда. В основе этого процесса лежат расстройства микроциркуляции, причиной которых может быть разрежение сосудистого русла на фоне нарастающей адгезии и агрегации тромбоцитов в артериоларно-капиллярном русле, что проявляется повышением уровня серотонина.

Высвобождаясь из тромбоцитов, серотонин вызывает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов, тем самым способствуя системному сужению микрососудов. Указанное подтверждается достоверной положительной корреляцией между уровнем серотонина и состоянием периферического артериоларного и прекапиллярного русла. Вероятно, в миокарде происходят подобные процессы, что проявляется нарастанием фиброза, увеличением КДД ЛЖ и прогрессированием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Список литературы

- Barry A. Borlaug, Redfield M. M. et al. Diastolic and Systolic Heart Failure are Distinct Phenotypes of the Heart Failure Syndrome // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123, № 18.— P. 2006–14.
- Zile M. R., Gaasch W. H. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104, № 7.— P. 779–82.
- Narang N., Medvedofsky D., Kathryn D. et al. Microvascular dysfunction and cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: a case report // *Heart Failure*.— 2017.— Vol. 4, № 4.— P. 645–48.
- Crea F., Noel Bairey Merz C. et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift // *European Heart Journal*.— 2017.— Vol. 38, № 7.— P. 473–77.
- Kitzman D. W., Nicklas B. et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*.— 2014.— Vol. 306, № 9.— P. 1364–70.
- Mohammed S. F., Hussain S., Mirzoyev S. A., et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation*.— 2015.— Vol. 131, № 6.— P. 550–59.
- Kitzman D. W., Upadhyay B. et al. What the dead can teach the living: the systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation*.— 2015.— Vol. 131, № 6.— P. 522–24.
- May A. E., Seizer P., Gawaz M. Platelets: Inflammatory firebugs of vascular walls // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol*.— 2008.— Vol. 28, № 3.— P. 5–10.
- Natalia Lopez-Andres, Patrick Rossignol et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers
- with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // *European Journal of Heart Failure*.— 2012.— Vol. 14, № 1 — P.74–81.
- Odaka Y., Takahashi J. et al. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries // *European Heart Journal*.— 2017.— Vol. 38, № 7.— P. 489–96.
- Nagatomo T., Rashid M. et al. Functions of 5-HT_{2A} receptor and its antagonists in the cardiovascular system // *Pharmacology and therapeutics*.— 2014.— Vol. 104; P. 59–81.
- Marzak H, Ayme-Dietrich E, Lawson R, Mokni W, Combe R, Becker J, et al. Old spontaneously hypertensive rats gather together typical features of human chronic left-ventricular dysfunction with preserved ejection fraction // *J Hypertens*.— 2014.— Vol. 32, № 11.— P. 1307–16.
- Ahmed M. Selim, Nitasha Sarswat, Losif Kelesidis et al. Plasma serotonin in heart failure: possible marker and potential treatment target // *Heart lung and circulation*.— 2017.— Vol.26, № 5.— P.442–9.
- Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol*.— 1992.— Vol.19.— P. 1550–58.
- Gaasch W. H., et al. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry // *J Am Coll Cardiol*.— 2011.— Vol. 58, № 17.— P.1733–40.
- Свищенко Е. П., Матова Е. А., Мищенко А. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана // *Артериальная гипертензия*.— 2012. № 2 (22).— С. 39–46.
- Иванов С. В., Рябиков А. Н., Мажути-на С. К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией // *Бюллетень со РАМН*.— 2008. № 3 (131).— С. 9–12.
- Kim H, Jun D. W. et al. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with a preserved ejection fraction // *Echocardiography*.— 2008.— Vol.25, № 9.— P. 961–7.
- Birkeland J. A., Sjaastad I., Qvigstad E., Moberg E. R., Krobert K. A. et al. Effects of treatment with a 5-HT₂ receptor antagonist in heart failure // *Br J Pharmacol*.— 2007.— Vol. 150 № 2.— P. 143–52.

