

Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ожерельева М. В., Агеев Ф. Т.
 ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ СЕРДЦЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА, СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Ссылка для цитирования: Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ожерельева М. В., Агеев Ф. Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. Кардиология 2017;57(S2):367–382

РЕЗЮМЕ

В статье освещены основные механизмы развития дисфункции ЛЖ у больных с гипертоническим сердцем и представлены основные направления лечения СН с сохранной ФВ с учетом последних достижений в изучении ее патогенеза.

Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ozhereljeva M. V., Ageev F. T.
 Russian Cardiology Science and Production Center, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE HEART: CURRENT VIEW OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT

KEYWORDS: ARTERIAL HYPERTENSION, LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY, DIASTOLIC DYSFUNCTION, HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION, SYSTOLIC DYSFUNCTION

For citation: Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ozhereljeva M. V., Ageev F. T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. Kardiologiya. 2017;57(S2):367–382

SUMMARY

The article shows major mechanisms for development of left ventricular dysfunction in patients with hypertensive heart and provides major trends in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the light of state-of-the art in its pathogenesis.

Введение

Течение АГ часто осложняется развитием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), которая обнаруживается у 30% больных с любой АГ и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [1]. В сознании врачей укоренилось представление о ГЛЖ, как о чем-то исключительно негативном, с чем следует бороться всеми доступными силами и средствами. И действительно, у больных с ГЛЖ существенно повышен риск возникновения желудочковых аритмий, ИМ и СН, из-за чего эти больные умирают раньше своих сверстников [2, 3], и чем тяжелее ГЛЖ, тем выше риск этих осложнений [4]. Да, все это так, если бы не одно обстоятельство: не будь у пациентов ГЛЖ, у них быстро развивалась бы тяжелая систолическая СН со всеми вытекающими последствиями. Однако это случается крайне редко, и фактором, сдерживающим снижение насосной функции ЛЖ, как раз и является развитие гипертрофии.

Почему при АГ утолщается ЛЖ?

Из курса нормальной физиологии известно, что в ответ на внешний стимул в организме включаются компенсаторные реакции, направленные на устранение этого стимула и уменьшение его последствий, то есть на под-

держание гомеостаза организма. По сути, то же самое происходит и в случае хронических патологических стимулов с той лишь разницей, что возникающие компенсаторные реакции исправляют ситуацию лишь на начальном этапе, со временем перерождаясь в самостоятельный патологический процесс, что, в свою очередь, включает вторичные компенсаторные механизмы, направленные на преодоление негативных последствий первичных реакций. Гипертрофия ЛЖ как раз и является классическим примером подобной компенсаторной реакции в ответ на хронический патологический стимул (высокое АД) и отражает фундаментальную способность сердца приспособляться к гемодинамической перегрузке. Всякий раз, когда у человека повышается АД, возрастает сопротивление изгнанию крови из ЛЖ, из-за чего желудочек вынужден развивать значительное систолическое усилие (напряжение). Кратковременное повышение систолического напряжения на стенку ЛЖ не опасно, однако если АД повышается значительно и регулярно, это приводит к стойкому повышению систолического напряжения, что чревато быстрым развитием систолической дисфункции. Поэтому желудочку во что бы то ни стало необходимо снизить это напряжение, чего можно достичь лишь



Овчинников А.Г., 2012

Рисунок 1. Физиологическое значение концентрической гипертрофии заключается в нормализации систолического напряжения на стенку ЛЖ и поддержании его насосной функции, однако это происходит ценой нарушения диастолической функции.

h – толщина стенки желудочка; P – давление в полости желудочка; r – размер полости желудочка; σ – систолическое напряжение на стенку желудочка.

одним способом – утолщением стенок и уменьшением объема полости, то есть за счет концентрической гипертрофии (напомним, что по закону Лапласа напряжение в стенке желудочка равно давлению в полости желудочка, умноженному на радиус полости и деленному на удвоенную толщину стенки). И не случайно развитие систолической дисфункции ЛЖ в условиях его концентрической гипертрофии – исключительно редкое явление (рис. 1).

Систолическая дисфункция у больных с гипертоническим сердцем

Теоретически систолическая дисфункция ЛЖ у больных с гипертоническим сердцем может развиваться 2 способами:

1. По «внешнему» механизму – через развитие ИМ.
2. По «внутреннему» механизму – вследствие утраты компенсаторной способности кардиомиоцитов противостоять продолжительной перегрузке давлением (формирование так называемого «изношенного» [«burned-out»] миокарда) или в результате избыточного фиброза миокарда (рис. 2).

Согласно классической парадигме естественного течения ГЛЖ, предложенной более 50 лет назад кори-



Рисунок 2. Механизмы формирования систолической дисфункции ЛЖ при гипертоническом сердце

феем отечественной и американской патофизиологии Феликсом Залмановичем Меерзоном [5] и подтвержденной экспериментальными данными других исследовательских групп [6], бессимптомная концентрическая ГЛЖ рано или поздно приводит к снижению сократимости, что связано с истощением адаптационных резервов миокарда. Подобная прогрессия ГЛЖ хорошо известна у больных с аортальным стенозом [7] и гипертрофической кардиомиопатией [8]. И хотя многие понимали, что суждения о естественном течении ГЛЖ, полученные на основании экспериментальных моделей и у больных с гипертрофией иного генеза, не могут быть в полной мере экстраполированы на больных с гипертоническим сердцем, парадигма Меерзона более полувека признавалась главенствующей и в отношении гипертонического сердца. Однако в 2000-х гг. были опубликованы результаты нескольких исследований, показавших исключительно редкую встречаемость систолической дисфункции ЛЖ в ходе естественного течения гипертонического сердца. Так, в ретроспективном исследовании 159 больных с концентрической ГЛЖ и нормальной ФВ спустя 4 года наблюдения сократимость ЛЖ снизилась у 18% больных [9], однако в половине случаев это произошло в результате перенесенного ИМ. В исследовании Cardiovascular Health Study спустя 5 лет наблюдения систолическая дисфункция развилась лишь у 9% из более чем 3 тыс. больных, изначально имевших нормальную ФВ [10]. В более позднем исследовании систолическая дисфункция возникла у 20% больных за 7,5 лет наблюдения, опять-таки в основном в результате перенесенного ИМ [11]. Стало ясно, что по крайней мере в течение 5–7 лет концентрическая ГЛЖ редко приводит к развитию систолической дисфункции при условии, что за это время у больного не случился инфаркт. Однако для более полного прояснения ситуации требовались исследования с большим периодом наблюдения – не менее 8–10 лет [12]. В этом году нашей исследовательской группой были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования по наблюдению за 223 больными с компенсированным гипертоническим сердцем в течение 8,1 лет [13]. За это время систолическая дисфункция в результате длительной перегрузки давлением (через «внутренний» механизм) развилась лишь у 7% больных, то есть возникала с частотой менее 1% в год, причем во всех случаях она была незначительной (рис. 3).

Таким образом, все эти данные опровергают вышеуказанную парадигму Меерзона в отношении гипертонического сердца: да, сократимость ЛЖ может снижаться, но происходит это крайне редко. Настолько редко, что в пору утверждать обратное: концентрическая ГЛЖ надежно «оберегает» насосную функцию желудочка! К сожалению, за поддержание своей насосной функции



Рисунок 3. Клиническое течение компенсированного гипертонического сердца (результаты ретроспективного когортного исследования с наблюдением в течение 8,1 лет; взято из [13]).

гипертрофированный желудочек вынужден «расплачиваться» своей диастолической функцией.

Диастолическая дисфункция у больных с гипертоническим сердцем

Именно нарушение наполнения ЛЖ, а не снижение его насосной функции является основным гемодинамическим проявлением гипертонического сердца. Диастолическая дисфункция (ДД) присутствует абсолютно у всех больных с ГЛЖ, и чем тяжелее гипертрофия, тем более выражены диастолические нарушения [14]. На определенном этапе ДД становится столь значимой, что приводит к повышению давления наполнения ЛЖ, и у больного появляется СН [15]. У больных с гипертоническим сердцем ДД формируется несколькими путями:

- через замедление расслабления;
- за счет повышения остаточного напряжения кардиомиоцитов;
- через фиброз миокарда.

Рассмотрим эти факторы подробнее.

Самым ранним гемодинамическим нарушением при АГ является замедление расслабления ЛЖ, возникающее задолго до появления гипертрофии. Процесс расслабления очень чутко реагирует на колебания посленагрузки, и всякий раз, как повышается АД, скорость расслабления снижается [16]. По всей видимости, это связано с уменьшением восприимчивости тропонина I к протеинкиназе A при повышении посленагрузки, в результате чего тропонин I переходит в дефосфорилированное состояние [16, 17]; взаимодействие актина с миозином длится дольше обычного и начало расслабления задерживается.

В условиях гипертрофии миокард расслабляется медленнее обычного еще и потому, что в утолщенном миокарде изменяется характер функционирования ядерного аппарата клеток в сторону преимущественной экспрессии генов, имевших большое значение во время зародышевого развития. Одной из наиболее значимых моди-

фикаций подобного рода является снижение плотности молекул кальциевой АТФ-азы (молекул SERCA) на мембране саркоплазматического ретикулума, ответственных за закачивание ионов кальция (Ca^{2+}) из цитозоля внутрь саркоплазматического ретикулума [18]. При гипертрофии в клетках сердца усиливается также синтез изоформ тяжелых цепей миозина с низким уровнем АТФ-азной активности, что приводит к более позднему началу расхождения миофиламентов в диастолу [19].

Другой причиной развития ДД ЛЖ при гипертрофии является нарушение эластических свойств миокарда, которые определяются молекулами титина. Титин – это крупнейший белок нашего организма; он присутствует в каждом саркомере кардиомиоцитов и прикрепляет нити миозина к Z-линиям саркомера. Титин обладает ярко выраженными эластическими свойствами и действует, как двунаправленная пружина, развивающая эластическую отдачу при укорочении саркомера, что обеспечивает присасывающий эффект ЛЖ в раннюю диастолу, и оказывающая пассивное сопротивление при растяжении саркомера, что ограничивает диастолическое растяжение желудочка в конце диастолы (рис. 4А) [20]. Во время систолы молекулы титина подвергаются сжатию, а при последующем расслаблении они энергично растягиваются, в результате чего миокард быстро «расправляется» и кровь засасывается в полость желудочка. Присасывающий эффект представляет собой основной механизм наполнения желудочков в норме, причем не только в покое, но и при физической нагрузке, когда требуется значительное увеличение объема наполнения. От «растяжимости» молекул титина зависит и то, насколько быстро будет расти давление в желудочке по мере поступления в него крови (рис. 4А) [20]. Чем более «растяжимы» молекулы титина, тем медленнее будет повышаться давление наполнения. Наоборот, чем жестче молекулы титина, тем выше будет так называемое остаточное напряжение кардиомиоцитов ($F_{passive}$) и тем круче будет подъем давления наполнения. При ГЛЖ и СН с сохранной ФВ (СНсФВ) в кардиомиоцитах преимущественно синтезируются «жесткие» молекулы титина типа N2В вместо молекул типа N2А с высокой растяжимостью [21], что приводит к росту $F_{passive}$ и более высокому внутрижелудочковому давлению в конце диастолы. Считается, что наряду с фиброзом миокарда высокое $F_{passive}$ играет важнейшую роль в формировании неподатливого ЛЖ [22].

Для того чтобы эластическая отдача внутриклеточных титиновых пружин была максимально эффективной, необходимо, чтобы сила, удерживающая эти пружины в сжатом состоянии во время систолы, устранялась в начале диастолы одновременно во всех саркомерах миокарда. В качестве подобной силы выступают поперечные мостики между головками миозина и нитями актина (рис. 4Б)

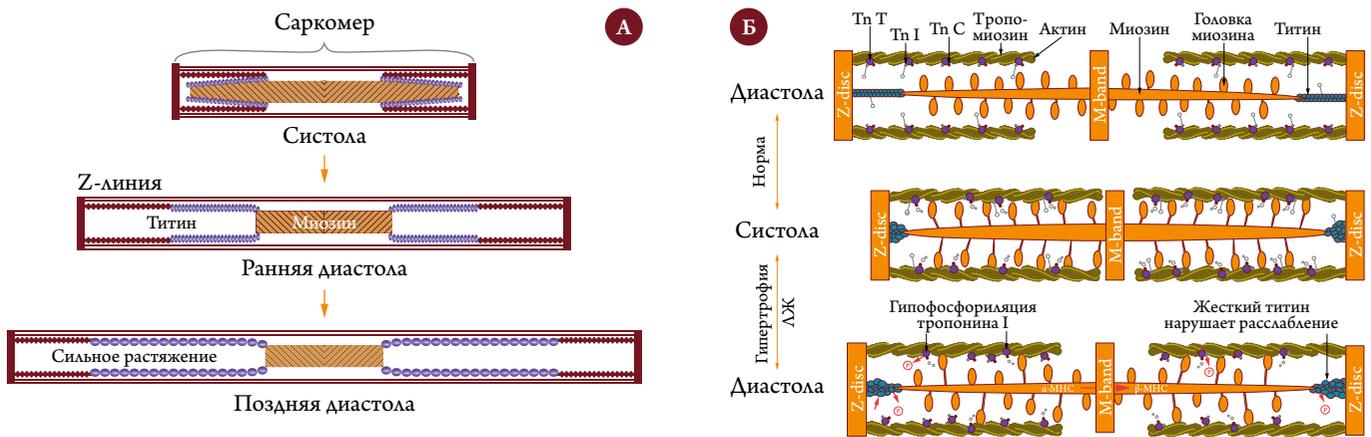


Рисунок 4. Растяжение молекул титина – основа диастолического наполнения ЛЖ

А. Молекулы титина действуют, как двунаправленная пружина, развивающая эластическую отдачу при укорочении саркомера, обеспечивая присасывающий эффект ЛЖ в раннюю диастолу и пассивное сопротивление при растяжении саркомера, что ограничивает диастолическое растяжение кардиомиоцитов в конце диастолы (адаптировано из [20]).

Б. Внутриклеточные механизмы замедления расслабления и нарушения присасывающего эффекта миокарда. В норме размыкание связей актин-миозин происходит одновременно во всех саркомерах миокарда, что приводит к одновременной эластической отдаче всех титиновых пружин. При ГЛЖ связи актин-миозин разрываются не одновременно, что делает эластическую отдачу титиновых пружин менее эффективной. Замедлению размыкания связей актин-миозин способствуют:

- 1) гипофосфорилирование тропонина I;
- 2) преимущественный синтез тяжелых цепей миозина с низким уровнем АТФ-азной активности (β -цепей вместо α -цепей);
- 3) медленное устранение Ca^{2+} из цитозоля в диастолу (адаптировано из [14]).

[14]. Соответственно, для того, чтобы титиновые пружины начали расправляться во всех саркомерах в один и тот же момент, необходимо, чтобы поперечные мостики одновременно разомкнулись в каждом саркомере всего желудочка. А это непростая задача, поскольку за время систолы в миокарде успевает сформироваться несколько миллиардов поперечных мостиков. Однако в нормальных условиях организм превосходно справляется с подобной задачей за счет очень быстрого, практически мгновенного удаления из цитозоля Ca^{2+} с помощью молекул SERCA. Естественно, скорость выкачивания Ca^{2+} из цитозоля напрямую зависит от количества этих молекул. Выше уже рассматривалось, что при гипертрофии уменьшается плотность молекул SERCA на поверхности саркоплазматического ретикула. При гипертрофии также нарушается энергетическое обеспечение клеток, связанное с «разреженностью» коронарного микроциркуляторного русла [23], из-за чего молекулы SERCA недополучают необходимого количества АТФ. В результате цитозольная концентрация Ca^{2+} снижается медленнее обычного и нарушается синхронность размыкания поперечных мостиков; более того, некоторые из них так и останутся неразомкнутыми, поэтому эластическая отдача титиновых пружин становится менее эффективной, замедляются темпы снижения давления в желудочке в начале диастолы и резко ослабевает присасывающий эффект.

Фиброз миокарда

Однако изолированное нарушение расслабления редко приводит к повышению давления наполнения

ЛЖ – гемодинамической сути СН. Расслабление миокарда относится к ранним диастолическим событиям, и сколь бы сильно оно не было нарушено и, соответственно, сколь бы медленно давление наполнения в ЛЖ не снижалось, к концу диастолы оно обычно успевает снизиться до нормального (по крайней мере в покое; рис. 5) [24]. Иначе обстоит дело с жесткостью миокарда, от которой зависит, насколько быстро будет расти давление внутри желудочка по мере наполнения его кровью. Чем жестче миокард, тем быстрее это давление возрастает, и к концу диастолы оно может превысить нормальное (рис. 5) [24].

Жесткость относится к пассивным характеристикам миокарда и определяется содержанием волокон коллагена в его интерстициальном пространстве (а также $F_{passive}$).

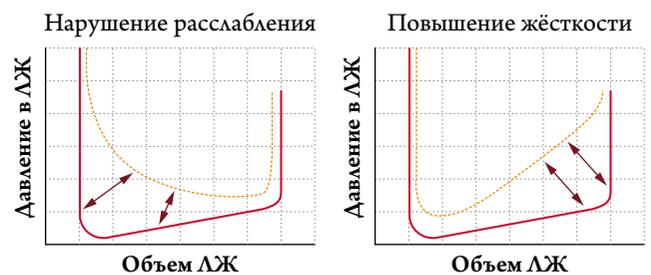


Рисунок 5. Диастолическая порция кривой давление–объем.

Красная линия – кривая давление–объем в норме. При нарушении расслабления замедляются темпы снижения давления в ЛЖ. При повышении жесткости миокарда наблюдается более выраженный рост давления в ЛЖ по мере его наполнения (адаптировано из [24]).

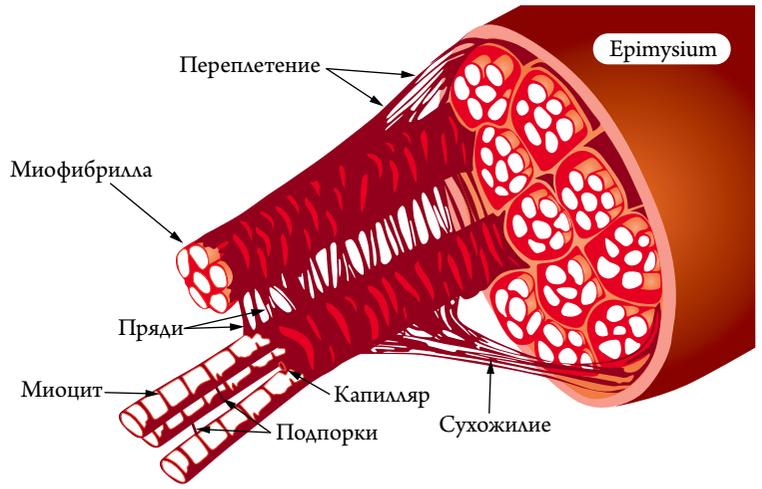
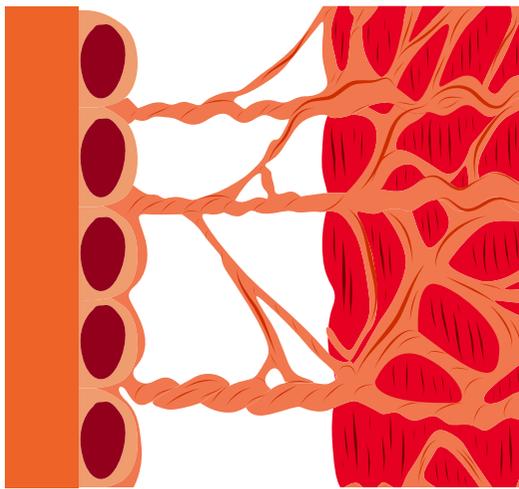


Рисунок 6. Структура коллагеновых волокон

Коллагеновые волокна сплетены в сложную и четко организованную сеть, которая является своеобразным каркасом для работающих кардиомиоцитов и обеспечивает их поддержку на протяжении всего сердечного цикла (Взято из [25]).

Коллагеновые волокна сплетены в сложную и четко организованную трехмерную сеть (рис. 6) [25], которая является своеобразным каркасом для кардиомиоцитов и удерживает их в нужном положении на протяжении всего сердечного цикла, что способствует трансформации сокращений отдельных клеток в единый силовой

вектор (рис. 7; крайний левый фрагмент). При ГЛЖ в интерстициальном пространстве миокарда происходит избыточное накопление коллагена – развивается фиброз. По-видимому, фиброз миокарда, как и гипертрофия, до определенной степени представляет собой компенсаторную реакцию. Для того чтобы преодолеть высокую

24 ЧАСА **НОВАЯ ФОРМА**

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг
30 капсул
Триметазидин
Капсулы с пролонгированным высвобождением

СОСТАВ. * 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. * Длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. * Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. * Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. * БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. * Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ. * Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. * Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «прилив» крови к коже лица. Неустойчивой частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзотематозный приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. * Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА. * Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Регистрационное удостоверение: ЛП-008410 от 13.01.2016

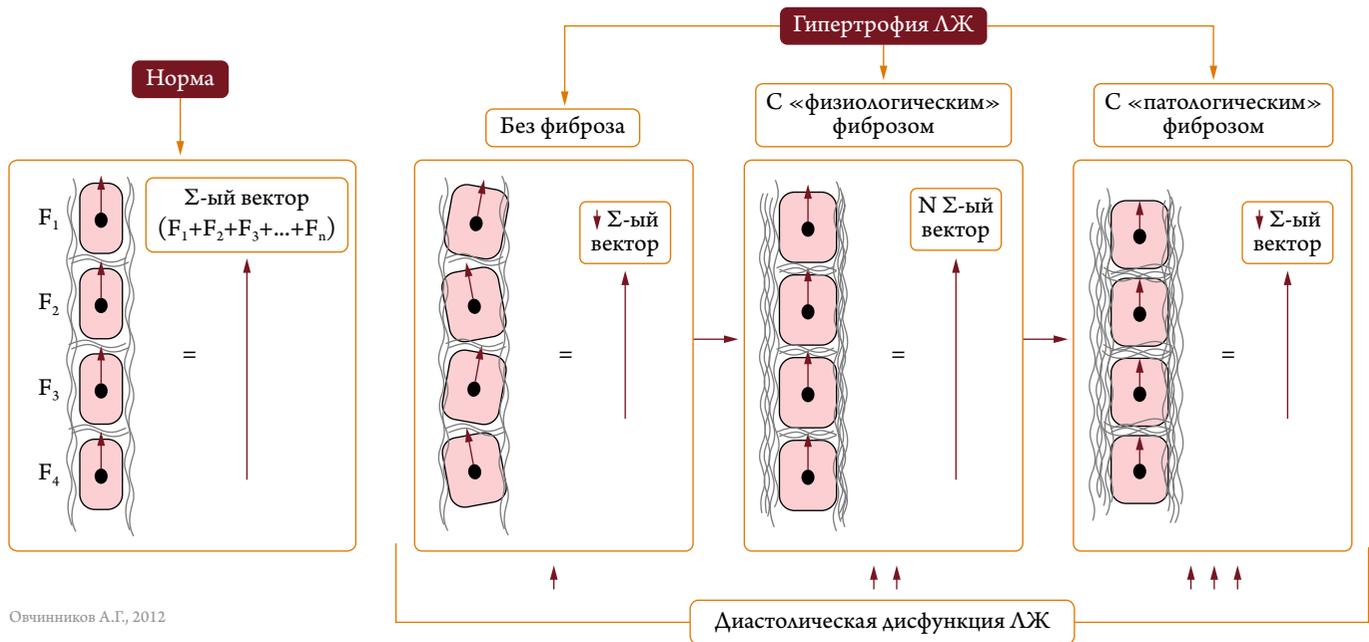


Рисунок 7. Фиброз предотвращает снижение сократимости левого желудочка

Розовые четырехугольники – отдельные кардиомиоциты. F – сила сокращения отдельных кардиомиоцитов; N – нормальный. Объяснения по тексту.

посленагрузку, гипертрофированные кардиомиоциты во время систолы вынуждены развивать значительное сократительное усилие, что чревато постепенным «расслаиванием» межклеточных коллагеновых подпорок и нарушением взаиморасположения клеток. Это, в свою очередь, может привести к отклонению векторов сокращения отдельных клеток/мышечных пучков от общей «силовой линии» с последующим снижением насосной функции всего желудочка (рис. 7; второй слева фрагмент). Предотвратить подобное «соскальзывание» миоцитов можно лишь одним способом: за счет усиления соединительнотканых подпорок, объединяющих соседние клетки в мышечные волокна, а отдельные волокна в мышечные пучки. Благодаря укреплению коллагенового каркаса клетки удерживаются в нужном положении, что обеспечивает временную и пространственную координацию силовых усилий как отдельных мышечных волокон, так и всего желудочка (рис. 7; второй справа фрагмент). Образно выражаясь, для того чтобы систолическое усилие отдельных клеток было наиболее эффективным, миоциты во время своего сокращения должны иметь твердую «почву под ногами» – по аналогии со штангистом, который в момент поднятия штанги должен ногами упираться о твердый помост.

При нормальном балансе коллагена скорости его синтеза и распада равны, соответственно, чтобы коллаген начал накапливаться в миокарде, он должен быстрее синтезироваться и медленнее разрушаться. Однако превышение скорости синтеза над скоростью распада не может длиться вечно, в противном случае это обо-

рачивалось бы столь огромным скоплением коллагена, что сердце попросту было бы не в состоянии ни расслабиться, ни сократиться (рис. 7, крайний правый фрагмент). Поэтому на определенном этапе развития фиброза скорости синтеза и распада коллагена должны сравняться, что достигается за счет уменьшения скорости синтеза и/или повышения скорости распада (рис. 8). В любом случае достигается новое состояние баланса, правда, уже на более высоком уровне, для которого характерно ускорение круговорота коллагена: он не только быстро синтезируется, но и быстро разрушается. Именно об этом говорит прямо пропорциональная зависимость между уровнями маркера синтеза коллагена С-концевого пропептида проколлагена типа I (PICP) и маркера распада

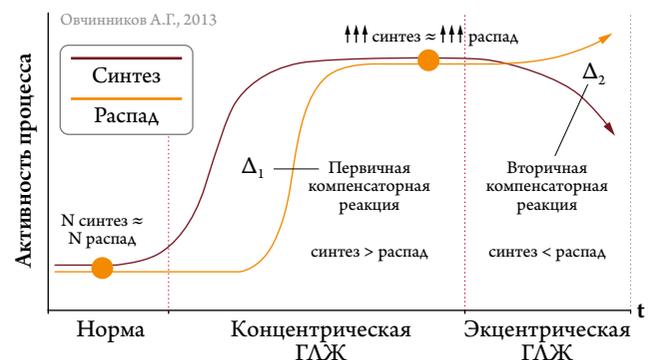


Рисунок 8. Схема естественного течения фиброза при ГЛЖ, связанной с перегрузкой давлением.

● – точка равновесия, в которой скорости синтеза и распада коллагена равны. Δ – разница скоростей синтеза и распада коллагена. N – норма. Объяснение по тексту.

коллагена С-концевого телопептида коллагена типа I (C1TP), выявленная нами у больных с СНсФВ ($r=0,71$; $p<0,001$). По всей видимости, выравнивание скоростей синтеза и распада коллагена отражает фундаментальную защитную способность организма реагировать на значимое смещение баланса коллагена в ту или иную сторону с целью «смягчения» этого отклонения и придания ему более физиологического характера.

Тем не менее к тому моменту, как скорости обоих процессов сравниваются и будет достигнут новый баланс коллагена, в миокарде может успеть накопиться большое количество коллагена, и соединительнотканый каркас, окружающий гипертрофированные кардиомиоциты и удерживающий их в нужном положении, становится столь густым и плотным, что это начинает затруднять сокращение отдельных клеток, а со временем и всего желудочка. Получается, что фиброз миокарда, изначально возникший как компенсаторная реакция с целью поддержания сокращения желудочка, со временем сам начинает препятствовать нормальному сокращению. Установлено, что нарушение сократительной функции сердца возникает при четырехкратном повышении концентрации коллагена в миокарде [26]. Чтобы не допустить столь тяжелого фиброза, в организме включается вторичная интерстициальная компенсаторная реакция, направленная уже на разрушение коллагена («антифиброз»), при которой скорость распада коллагена становится выше скорости его синтеза (рис. 8). Структурным проявлением этой компенсаторной реакции служит переход от концентрической гипертрофии к эксцентрической. Считается, что при АГ ГЛЖ в начале формируется исключительно по концентрическому типу, что представляется вполне естественным – в противном случае не было бы никакого физиологического смысла в этой адаптивной реакции, направленной на нормализацию систолического напряжения на стенку ЛЖ. Как показали данные нашего одномоментного исследования, среди 204 больных с бессимптомной (адаптивной) гипертонической ГЛЖ не было выявлено ни одного случая эксцентрической гипертрофии. Однако по мере течения гипертонического сердца на стадии СНсФВ у ряда больных концентрическая ГЛЖ трансформируется в эксцентрическую – на смену фиброзу приходит «антифиброз». Разрушение коллагена при эксцентрической ГЛЖ будет означать не только создание менее стесненных условий для сокращения кардиомиоцитов, но и ослабление соединительнотканых подпорок, удерживающих кардиомиоциты в нужном положении. Это, в свою очередь, приводит к соскальзыванию клеток относительно друг друга с последующим расширением желудочка и снижением его насосной функции (рис. 9) [27], и переход от концентрической к эксцентрической ГЛЖ можно рассматривать как первый шаг на пути от СНсФВ к систоли-

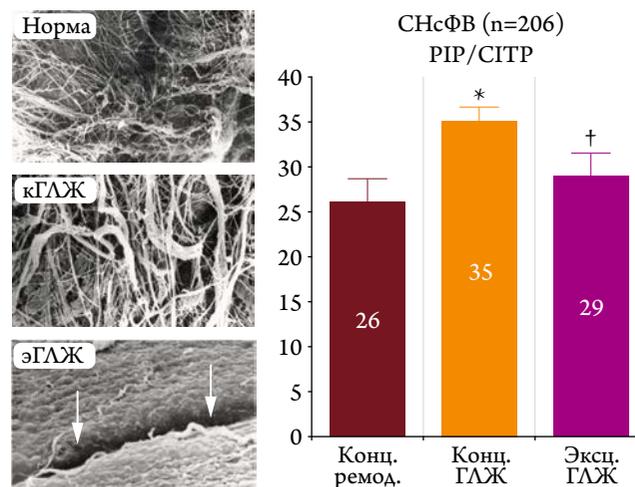


Рисунок 9. Интерстиций миокарда при различных видах ремоделирования ЛЖ

- А. При концентрической ГЛЖ отмечается увеличение количества и толщины коллагеновых волокон – развивается фиброз (средняя микрофотография). При эксцентрической ГЛЖ избыточный распад коллагена приводит к разрушению соединительнотканых подпорок между отдельными кардиомиоцитами (белые стрелки на нижней микрофотографии; адаптировано из [27]).
- Б. У больных с СНсФВ при переходе от концентрической к эксцентрической ГЛЖ происходит смещение от фиброза к «антифиброзу» (уменьшение соотношения биохимических маркера синтеза коллагена PIP к маркеру распада C1TP). Конц. – концентрический; ремод. – ремоделирование; эксц. – эксцентрический. * – $p<0,05$ по сравнению с концентрическим ремоделированием; † – $p<0,05$ по сравнению с концентрической ГЛЖ

ческой СН (ССН). В вышеупомянутом одномоментном исследовании больные с СНсФВ и эксцентрической ГЛЖ имели более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с больными с СНсФВ и концентрической ГЛЖ. С помощью эндомикардиальной биопсии было показано, что у больных с АГ и систолической дисфункцией ЛЖ плотность волокон коллагена вокруг кардиомиоцитов существенно ниже, чем у больных с СНсФВ [28].

Таким образом, как первичные (в виде фиброза), так и вторичные (в виде «антифиброза») компенсаторные интерстициальные реакции у больных с ГЛЖ эффективны лишь в начале, перерождаясь со временем в самостоятельный патологический процесс. По всей видимости, это связано с тем, что формирующиеся фиброзные волокна изначально неполноценны и отличаются от нормальных коллагеновых волокон весьма примитивной трехмерной организацией [29], из-за чего любая компенсаторная реакция, связанная с изменением выработки коллагена, изначально обречена на неудачу.

Безусловно, основным негативным последствием фиброза является повышение жесткости ЛЖ. Подсчитано, что для того, чтобы фиброз привел к повышению жестко-

сти миокарда и нарушению наполнения ЛЖ, содержание коллагена должно увеличиться, по меньшей мере, вдвое [26]. Но до тех пор, пока этого не произойдет, больной будет оставаться бессимптомным. Иными словами, с того момента, как у больного впервые будет диагностирована гипертрофия, должно пройти, как минимум, несколько лет, прежде чем у него появится одышка, связанная с повышением жесткости миокарда и давления наполнения желудочка.

Почему у больных с гипертоническим сердцем прогрессирует диастолическая дисфункция ЛЖ?

С патофизиологической точки зрения переход от бессимптомной ГЛЖ к СНсФВ связан с нарастанием фиброза миокарда, а не с нарастанием гипертрофии. На долю коллагена даже при выраженном фиброзе приходится не более 10–15% от объема миокарда (в норме – 4%), поэтому переход от незначительного фиброза к выраженному (то есть от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ) почти не сказывается на толщине миокарда. С другой стороны, поскольку ГЛЖ выполняет компенсирующую функцию, миокард, по-видимому, утолщается лишь до определенного предела в соответствии со степенью посленагрузки, и как только будет достигнуто нужное напряжение на стенку желудочка, надобность в дальнейшем утолщении отпадает и миокард перестает расти. В ранее упомянутом когортном исследовании у больных с компенсированным гипертоническим сердцем средний индекс массы миокарда ЛЖ за 8 лет наблюдения почти не изменился [13]. Несмотря на это, у подавляющего большинства больных, изначально не имевших симптомов, за эти годы успела развиться СНсФВ (рис. 3),

что было связано с прогрессией ДД ЛЖ через фиброз миокарда. По всей видимости, та гипертрофия, которую наши больные имели на этапе включения в исследование, как раз и была «вершиной» адаптивных изменений – на тот момент времени медиана продолжительности АГ составляла 20 лет, и максимальное утолщение миокарда ЛЖ, возможно, уже произошло. Все, что случилось с нашими больными позже, свидетельствовало о переходе от адаптивной гипертрофии к дезадаптивной (от бессимптомного течения к СНсФВ), суть которого можно охарактеризовать следующим образом: ухудшение «качества» миокарда (нарастание фиброза) без изменения его «количественной» составляющей (толщины стенок).

По сути, мы вправе говорить о прогрессирующей «болезни интерстиция» гипертрофированного миокарда. Что порождает вполне естественный вопрос: а почему это происходит? Что «заставляет» миокард ЛЖ все больше и больше наращивать в себе фиброз и все больше и больше затруднять свое наполнение? Казалось бы, с помощью гипертрофии желудочку удалось сделать главное – нормализовать систолическое напряжение на свои стенки и тем самым максимально отсрочить развитие систолической дисфункции. Можно предположить, что



Рисунок 11. Внутриклеточная передача сигналов через цГМФ

NO, образуемый с помощью синтазы NO, проникает внутрь кардиомиоцитов, где стимулирует растворимую ГЦ_{раств}. Под действием ГЦ_{раств} образуется цГМФ, который, в свою очередь, активирует PKG. ФДЭ-5 «работает» именно с цГМФ, образованной в этом внутриклеточном компартаменте. Силденафил, блокируя активность ФДЭ-5, стимулирует сигнальный путь, связанный с NO. Натрийуретические гормоны прикрепляются на поверхности кардиомиоцитов к соответствующим рецепторам и активируют иную гуанилатциклазу – ГЦ_{рец}. Под действием ГЦ_{рец} также образуется цГМФ (но уже в другом внутриклеточном компартаменте) с последующей активацией PKG. Ингибитор неприлизина (сакубитрил) и ингибиторы ФДЭ-9 стимулируют именно этот сигнальный путь – связанный с натрийуретическими гормонами (адаптировано из [32]).

	СНсФВ	ССН
Пушковой механизм	Воспаление	Смерть клеток
Структура/функция ЛЖ		
Объём ЛЖ	↔	↑
Толщина стенок	↑	↔
Ремоделирование	Концентрическое	Эксцентрическое
Фракция выброса ЛЖ	↔	↓
Модуль упругости	↔	↓
Жёсткость ЛЖ	↑	↓
Ультраструктура ЛЖ		
Диаметр миоцитов	↑	↔
Длина миоцитов	↔	↑
Фиброз	Интерстициальный/ реактивный	Фокальный/ Заместительный

Рисунок 10. Структурные и функциональные особенности различных форм СН

СНсФВ – СН с сохранной ФВ; ССН – систолическая СН (адаптировано из [32]).

если бы структурно-функциональная перестройка миокарда на этом полностью прекращалась, то не было бы никакого клинического ухудшения, и наши больные навсегда оставались бы на стадии адаптивной и бессимптомной гипертрофии! К сожалению, фиброз миокарда, единожды возникнув, неуклонно прогрессирует, приводя ко все большему ухудшению клинического состояния больных. И здесь мы подходим к поворотному моменту, имеющему важнейшее значение для всего естественно-го течения гипертонического сердца: основной причиной прогрессии дисфункции гипертрофированного ЛЖ является низкоинтенсивное и вялотекущее хроническое воспаление коронарного микрососудистого русла [30].

Современная концепция развития СНсФВ: смена приоритетов

Итак, самым частым осложнением гипертонического сердца является СНсФВ, которая рано или поздно возникает у большинства больных с бессимптомной концентрической гипертрофией ЛЖ (рис. 3). Причем настолько часто, что можно утверждать следующее: если наш больной имеет гипертрофию ЛЖ, то появление у него СНсФВ – это, к сожалению, лишь вопрос времени. Несмотря на всю значимость СНсФВ, на сегодняшний день отсутствуют эффективные средства лечения этого заболевания. Ни один класс препаратов, способных улучшать прогноз при СН, не доказал свою состоятельность при СНсФВ, что во многом объясняется принципиально иными механизмами развития этого заболевания по сравнению с ССН. Эти две формы СН различаются по структуре и функциям как на органном, так и на клеточном уровнях (рис. 10), но главное их отличие заключается в первопричине, запускающей патологический процесс: смерть клеток в случае ССН и хроническое воспаление внесердечной природы в случае СНсФВ.

До недавнего времени нам было мало что известно о патофизиологии СНсФВ. Однако ситуация кардинально изменилась с тех пор, как сразу несколько исследовательских групп начали изучать биоптаты больных с СНсФВ, благодаря чему стали накапливаться поистине уникальные данные, которые в 2013 году были суммированы в виде новой концепции развития СНсФВ [31]. Согласно этой концепции ключевое место в патогенезе заболевания занимает нарушение внутриклеточной передачи сигналов через циклический гуанилмонофосфат (цГМФ). цГМФ является вторичным мессенджером двух сигнальных путей:

1. Оксида азота (NO), который образуется в эндотелиальных клетках, диффундирует внутрь подлежащих кардиомиоцитов, где связывается с растворимой гуанилатциклазой (ГЦ_{раств.}) и активирует ее.
2. Предсердного и мозгового натрийуретических гормонов, которые связываются с рецепторами А-типа,



Пациента с ИБС

Уважаемые коллеги!

В настоящее время всё более актуальную роль в вопросах эффективной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией приобретает внедрение пациент-ориентированного подхода и построение эффективной модели коммуникаций с пациентом в рамках амбулаторного приёма врача-терапевта.

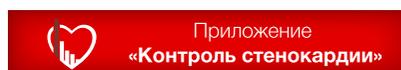
В поддержку реализации данного подхода Российское научное медицинское Общество Терапевтов в партнёрстве с компанией АО «Сервье» разработали Всероссийскую программу помощи пациентам «Один день пациента с ИБС». В рамках данной программы для пациентов со стенокардией разработана серия информационных материалов, что позволит пациенту сформировать алгоритм максимально продуктивного диалога с врачом во время приема, а врачу даст возможность оптимизировать время приема с учетом достижения основных целей лечения для данного конкретного пациента. Изначально пациент, ожидающий приема врача-терапевта и имеющий жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, заполняет опросный лист, в котором отмечает наличие симптомов стенокардии, их частоту, характер, а также указывает другие важные вопросы касательно его самочувствия. Предполагается, что предварительное заполнение анкеты позволит пациенту чётко изложить свои жалобы, а врачу – сэкономить время на сборе анамнеза. Также для пациента подготовлены рекомендации о том, какие вопросы важно обсудить с врачом в ходе приёма, что также позволит сделать коммуникацию врача с пациентом более эффективной.

Во время амбулаторного приема пациент также получит дневник самоконтроля, в котором к следующему визиту отметит количество приступов стенокардии, АД, пульс, что даст возможность оценить эффективность проводимой антиишемической терапии в динамике.

Выступая партнером данной программы, компания АО «Сервье» предоставляет бесплатный открытый доступ к мобильному онлайн-приложению «Контроль стенокардии».

Мы надеемся, что данная программа станет надежным инструментом в повышении эффективности коммуникации между врачом и пациентом с ИБС с целью достижения целей лечения.

На правах рекламы



сопряженными с трансмембранной гуанилатциклазой (ГЦ_{рец}; рис. 11) [32]. Под действием гуанилатциклазы (ГЦ) образуется цГМФ, который активирует протеинкиназу G (PKG) – ключевой фермент, имеющий важнейшее значение для нормального функционирования миокарда в диастолу.

Было отмечено, что больные с СНсФВ – это люди пожилого возраста, имеющие множество внесердечных сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, АГ, СД 2 типа, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия [33]. Согласно новой концепции развития СНсФВ все эти сопутствующие заболевания вместе с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который характеризуется повышением в крови маркеров воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α , растворимого ST2, пентраксина-3; [34, 35]) и вызывает системную дисфункцию эндотелия, в том числе и коронарного микроциркуляторного русла [36]. В ответ на воспаление коронарные эндотелиальные клетки начинают вырабатывать активные формы кислорода и экспрессировать на своей поверхности молекулы адгезии (рис. 12). Активные формы кислорода способствуют накоплению пероксинитрита (ONOO) и уменьшению биодоступности NO, что приводит к уменьшению активности сигнальной оси ГЦ_{раств} → цГМФ → PKG со всеми вытекающими последствиями: устраняется тормозящее

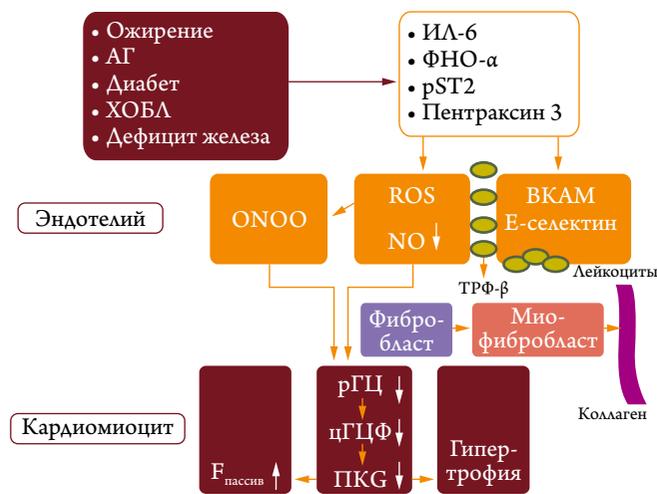


Рисунок 12. Роль циклического гуанилмонофосфата в патофизиологии СНсФВ. Объяснение по тексту.

VCAM – молекулы адгезии сосудистых клеток; ИЛ-6 – интерлейкин-6; PKG – протеинкиназа G; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ТРФ- β – трансформирующий ростовой фактор- β ; ФНО- α – фактор некроза опухолей- α ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ONOO – пероксинитрит; ROS – активные формы кислорода. Взято из [33].

влияние со стороны PKG на внутриклеточные гипертрофические стимулы и повышается остаточное напряжение кардиомиоцитов ($F_{passive}$) в результате увеличения доли жестких молекул титина и уменьшения степени их фосфорилирования [37, 38] (рис. 11 [32]). В биопсийном материале, полученном от больных с СНсФВ, внутриклеточная концентрация цГМФ и уровень активности PKG были существенно ниже, а $F_{passive}$ существенно выше по сравнению с больными ССН [39]. В условиях низкой активности PKG также нарушается фосфорилирование ряда белков, играющих важную роль в активном расслаблении миокарда: фосфоламбана, регулирующего функцию Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулула; тропонина I, регулирующего скорость размыкания поперечных мостиков; медленных кальциевых каналов L-типа, регулирующих поступление Ca^{2+} внутрь клеток.

С другой стороны, экспрессия молекул адгезии на поверхности дисфункциональных эндотелиальных клеток благоприятствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство миокарда, где они высвобождают трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β), стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты и отложение последними коллагена [40].

Таким образом, уменьшение активности PKG негативно влияет на все основные факторы наполнения ЛЖ: повышает жесткость его миокарда (через рост $F_{passive}$, фиброз и гипертрофию) и замедляет его расслабление (через снижение эластической отдачи молекул титина, медленное размыкание поперечных мостиков и снижение скорости выведения Ca^{2+} из цитозоля).

Лечение гипертонического сердца. Что важнее: снижение посленагрузки или борьба с воспалением?

Миокард утолщается главным образом под влиянием механического стресса (величины АД), и если мы хотим добиться реверсии ГЛЖ, то в первую очередь необходимо позаботиться о нормализации АД. И это подтверждается на практике – любой из гипотензивных препаратов способен снижать массу миокарда ЛЖ. На протяжении многих десятилетий основой лечения гипертонического сердца как раз и являлась борьба с гипертрофией. И по сей день эта задача не утратила своей важности, поскольку реверсия ГЛЖ ассоциируется не только с улучшением диастолической функции и уменьшением выраженности фиброза [41], но и со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза. Первой в мире доказала факт прогностической пользы от уменьшения ГЛЖ научно-исследовательская группа Всесоюзного кардиоцентра во главе с проф. А. П. Юреневым, которая в 1992 г. на нескольких сотнях больных с гипертрофией показала, что снижение массы

миокарда ЛЖ ниже 200 г приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [42].

Однако в свете новой парадигмы СНсФВ не менее важной лечебной задачей является борьба с микрососудистым воспалением, неустанно «подтачивающим» структуру и функцию миокарда. И здесь требуются средства иного рода – средства, способные подавлять это воспаление и тем самым активировать внутриклеточные сигнальные пути, связанные с ферментом РКГ. Вялотекущее воспаление в утолщенном миокарде поддерживается за счет провоспалительного действия не только самой АГ [43], но и сопутствующих метаболических нарушений. Более того, последние могут иметь даже большее значение в развитии СНсФВ, нежели сама АГ. Так, в регистре MONICA расширение левого предсердия (маркера высокого давления наполнения ЛЖ и, соответственно, СНсФВ) было связано с ожирением, а не с АГ [44]. В испытании ALLHAT с участием 40 тыс. больных АГ независимым предиктором развития СНсФВ в отдаленном периоде явился высокий ИМТ; по величине же АД нельзя было предсказать появление у больного СНсФВ [45]. В нашем ретроспективном когортном исследовании избыточную массу тела или ожирение имели 93% больных с гипертоническим сердцем и СНсФВ [13].

Статины

Наличие системного воспаления, как «пускового» механизма развития СНсФВ, оправдывает использование у больных с СНсФВ статинов. Статины улучшают окислительный баланс в эндотелиальных клетках и восстанавливают биодоступность NO, причем независимо от своего влияния на ЛПНП [46]. В экспериментальной модели с АГ повышение биодоступности NO в кардиомиоцитах и фибробластах, связанное с приемом статинов, сопровождалось реверсией гипертрофии и фиброза и улучшением диастолической функции ЛЖ [47]. По данным биопсии у больных с СНсФВ, принимавших статины, были ниже содержание в миокарде нитротирозина (маркера активности окислительных процессов), выше активность РКГ, меньше размер кардиомиоцитов и ниже величина F_{passive} по сравнению с больными СНсФВ, не принимавшими статины [31].

В ряде небольших исследований, а также в одном регистре использование статинов улучшало прогноз больных СНсФВ [48–50]. Как показал мета-анализ этих исследований, хронический прием статинов у больных СНсФВ ассоциировался с достоверным снижением риска смерти на 31% [51]. В нашем ретроспективном когортном исследовании среди 223 больных с компенсированным гипертоническим сердцем отсутствие приема статинов явилось независимым предиктором развития в последующем СНсФВ; если же больной принимал статины, то риск

развития у него СНсФВ был в 3 раза ниже по сравнению с теми, кто статины не принимал [13].

Считается, что молекулярные плейотропные эффекты статинов, имеющие значение при СНсФВ (противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, улучшение функции эндотелия, реверсия гипертрофии и фиброза), зависят от степени ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы (собственно мишени статинов), то есть зависят от дозы препарата [47]. Значение могут иметь и фармакокинетические свойства статинов, где преимущество, по-видимому, будут иметь жирорастворимые статины из-за своей способности проникать внутрь эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Сейчас в Научно-диспансерном отделе НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова проводится клиническое исследование по оценке эффективности различных статинов у больных СНсФВ.

Силденафил

Одним из самых перспективных способов повысить активность РКГ является использование ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) силденафила. Фермент ФДЭ-5 разрушает цГМФ, тем самым уменьшая активность РКГ (рис. 11) [32]. Активность ФДЭ-5 существенно возрастает при различных формах легочной гипертонии, поэтому у больных легочной гипертонией, связанной с сужением легочных артериол (в том числе и у больных с реактивной левосторонней АГ), медикаментозное подавление активности ФДЭ-5 приводит к значительному повышению внутриклеточной концентрации цГМФ и, соответственно, к уменьшению тонуса легочных артериол. Поэтому основной целью назначения силденафила у больных СНсФВ является устранение сужения легочных артериол при реактивной легочной гипертонии [52]. Однако, помимо влияния на легочную гемодинамику, силденафил способен оказывать многочисленные плейотропные диастолические эффекты, где наибольшее значение имеют его люситропные эффекты: повышение скорости закачивания Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум за счет фосфорилирования белка фосфоламбана; более быстрое размыкание миозиновых мостиков и раннее начало расслабления за счет фосфорилирования тропонина I; восстановление присасывающего эффекта ЛЖ в начале диастолы за счет фосфорилирования молекул титина и повышения их растяжимости [53]. Все эти эффекты относятся к острым эффектам, а посему достигаются сразу, как только больной начинает принимать силденафил. Однако в долгосрочной перспективе мы вправе рассчитывать и на реверсию гипертрофии ЛЖ под действием препарата. В норме в миокарде ФДЭ-5 содержится в небольшом количестве, однако при гипертрофии ЛЖ, связанной с перегрузкой давлением, экспрессия ФДЭ-5 существенно возрастает [54]. В эксперименте силдена-

фил предотвращал развитие у мышей гипертрофии ЛЖ, связанной с перегрузкой давлением, а у особой с уже имевшейся гипертрофией вызывал ее реверсию и уменьшал выраженность фиброза миокарда [55]. В 2015 г. мы завершили исследование, где оценивали эффективность силденафила в дозе 75–150 мг/сут. у больных СНсФВ преимущественно гипертонического генеза, осложнившейся развитием реактивной легочной гипертензии [56]. Поскольку основной точкой приложения легочных артериолярных вазодилататоров являются легочные артериолы, прием силденафила ожидаемо сопровождался значительным снижением легочного сосудистого сопротивления и уменьшением дисфункции правых камер сердца. Помимо этого, силденафил также снижал давление наполнения ЛЖ, причем не только за счет улучшения процессов расслабления, но и реверсии гипертрофии: к концу исследования в группе приема силденафила индекс массы миокарда ЛЖ достоверно снизился на 24 г/м², при этом была выявлена достоверная связь между степенью снижения индекса массы миокарда и степенью снижения давления наполнения ЛЖ ($r=0,37$; $p=0,009$). Стоит отметить, что участники нашего исследования имели высокий средний индекс массы миокарда (133 г/м²), который оказался существенно выше, чем в испытании RELAX и исследовании Hoendermis с соавт. (в обоих – менее 80 г/м²), в которых не было выявлено сколь-нибудь заметного влияния силденафила на диастолическую функцию ЛЖ [57, 58]. В эксперименте силденафил не оказывал заметного влияния на ГЛЖ у мышей с незначительной перегрузкой давлением, но вызывал значительную ее реверсию у особой с выраженной перегрузкой, ГЛЖ и легочным застоем [59]. Возможно, что степень активации ФДЭ-5 в миокарде зависит от тяжести гипертрофии, и наибольшего антигипертрофического (а значит, и диастолического) эффекта следует ожидать именно у больных с выраженной ГЛЖ.

Ингибиторы неприлизина

В условиях СНсФВ активность оси цГМФ → РКГ снижается не только из-за малого поступления внутрь кардиомиоцитов NO, но и в результате нарушения работы миокардом мозгового натрийуретического гормона, который также действует через цГМФ (рис. 11) [32]. У больных с концентрической ГЛЖ влияние давления наполнения на диастолическое напряжение сводится на нет за счет утолщенных стенок ЛЖ и небольшого размера его полости, из-за чего диастолическое напряжение, а значит, и уровень мозгового натрийуретического гормона, могут быть нормальными, несмотря на высокое давление наполнения [60]. Именно этим объясняется более высокое содержание гормона у больных ССН по сравнению с лицами с СНсФВ. В вышеупомянутом ретроспективном когортном исследовании почти четверть больных

с выраженной ГЛЖ и СНсФВ имели уровень мозгового натрийуретического гормона <125 пг/мл, то есть ниже порога диагностики СН [13].

Помимо низкого напряжения на стенку ЛЖ, большое значение в снижении биодоступности мозгового натрийуретического гормона имеют ожирение и резистентность к инсулину – состояния, часто встречающиеся при СНсФВ [61]. По-видимому, при ожирении и в условиях инсулинорезистентности увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление натрийуретических гормонов, поэтому скорость выведения натрийуретических гормонов из организма становится выше обычной. Наконец, значение имеет и очень высокое содержание в миокарде больных СНсФВ фосфодиэстеразы-9 – фермента, ответственного за разрушение молекул цГМФ, образованных через ось натрийуретические гормоны → ГЦ_{рец} (рис. 11; [32, 62]).

Именно низкая биодоступность мозгового натрийуретического гормона в условиях СНсФВ легла в основу разработки препаратов, объединяющих в себе свойства блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов неприлизина (фермента, ответственного за разрушение мозгового натрийуретического гормона), что позволяет повысить биодоступность гормона в условиях его дефицита и тем самым задействовать его антифибротические, антигипертрофические и диуретические свойства, имеющие важнейшее значение при СНсФВ. В недавно завершившемся пилотном исследовании с участием 301 больного СНсФВ препарат этого класса LCZ696 превзошел блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан по влиянию на уровень мозгового натрийуретического гормона за 12 недель терапии [63]. Сейчас в мире проводится крупное многоцентровое международное исследование III фазы по оценке влияния LCZ696 на заболеваемость и смертность у 4 300 больных СНсФВ (испытание PARAGON-HF).

Лечение фиброза

С патофизиологической точки зрения средства, стимулирующие ось цГМФ → РКГ (например, статины), будут наиболее эффективны на ранних стадиях развития СНсФВ, поскольку воздействуют на начальные звенья патогенеза заболевания: устраняют микрососудистое воспаление, улучшают эндотелиальную функцию, улучшают процессы расслабления и предотвращают развитие гипертрофии и фиброза. Но что делать с больными, находящимися на продвинутых стадиях, когда в миокарде имеется выраженный фиброз и когда давление наполнения повышено уже в покое? Да, таким больным статины также будут нужны, поскольку микроциркуляторное воспаление идет постоянно и на всех стадиях заболевания. Но здесь потребуются также и препараты с антифибротическими свойствами.

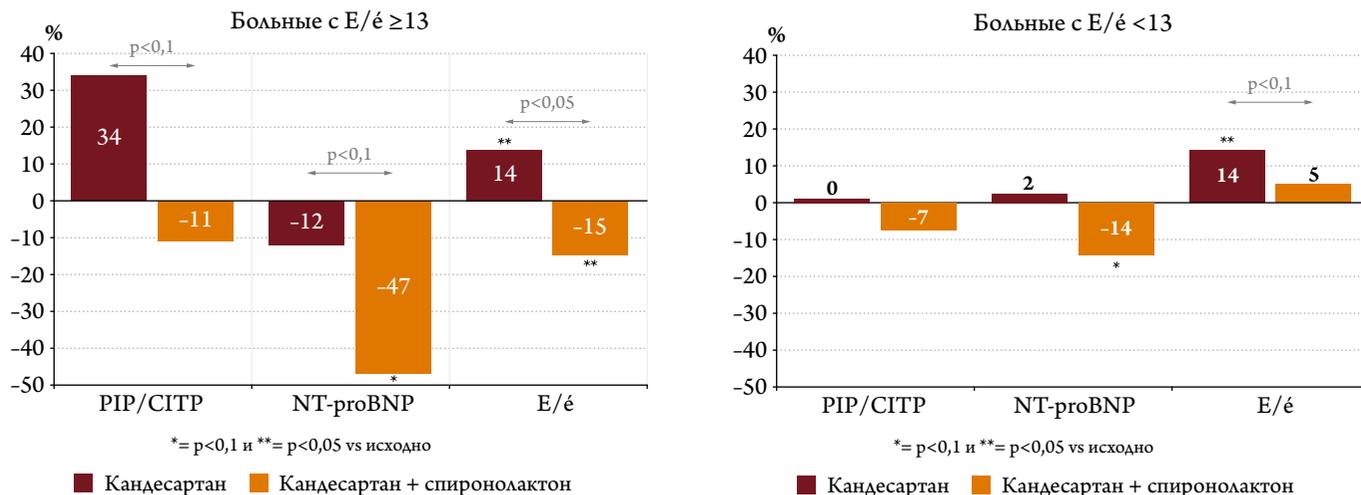


Рисунок 13. Исследование по оценке эффективности различных блокаторов РААС у больных СНсФВ.

Лишь у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ (соотношением E/e' ≥ 13) и лишь с помощью комбинации двух блокаторов РААС – кандесартана и спиронолактона удалось добиться реверсии фиброза миокарда (соотношения PIP/CITP), снижения давления наполнения (соотношения E/e') и уровня мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Взято из [71].

Ангиотензин II и альдостерон играют ключевую роль в образовании фиброзной ткани, поэтому наибольшей антифибротической активностью обладают препараты, блокирующие активность РААС. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях была доказана способность блокаторов РААС предотвращать образование/вызывать реверсию фиброза миокарда [64–67]. Тем не менее в крупных многоцентровых исследованиях эти препараты не влияли на продолжительность жизни больных СНсФВ [68–70]. В качестве одной из возможных причин отсутствия улучшения прогноза в этих исследованиях указывают значительную неоднородность их участников, в результате чего препараты с антифибротическим действием получали не только больные с выраженной ДД, но и больные, в миокарде которых отсутствовал значимый фиброз, а значит, не было необходимого субстрата для реализации антифибротических эффектов блокаторов РААС. Кроме того, подавляя лишь один из многочисленных путей образования фиброзной ткани, блокаторы РААС, по-видимому, не способны в одиночку обеспечивать значимую реверсию фиброза. В свое время нами было показано, что у больных СНсФВ добиться реверсии фиброза миокарда и улучшения диастолической функции ЛЖ можно лишь с помощью комбинации двух блокаторов РААС – блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана и антагониста альдостерона спиронолактона; и лишь у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ в покое (с доплеровским соотношением E/e' ≥ 13; рис. 13; [71]). У больных же с незначительной ДД (с соотношением E/e' < 13) эти препараты оказались не столь эффективны (рис. 13). Иными словами, чем тяжелее ДД ЛЖ, тем более выражен его фиброз

и, соответственно, тем эффективнее комбинированный прием блокаторов РААС. Косвенно это подтверждается результатами подгруппового анализа испытания TOPCAT, в котором оценивалось влияние спиронолактона на прогноз больных СНсФВ. В этом испытании американские больные были включены в исследование в основном на основании высокого уровня мозгового натрийуретического гормона, что указывает на высокое давление наполнения ЛЖ в покое и, соответственно, на наличие у них выраженного фиброза миокарда. Оказалось, что у этих больных прием спиронолактона в сочетании с ингибиторами АПФ/блокаторами ангиотензиновых рецепторов сопровождался достоверным снижением риска смерти и госпитализации из-за обострения СН [72].

Существуют и другие способы уменьшения фиброза, например, посредством изменения поведения фибробластов. Для активации фибробластов требуется ТРФ-β, и в эксперименте с СН нейтрализация активности ТРФ-β при помощи моноклональных антител, генных манипуляций или фармакологического ингибирования сопровождалась уменьшением фиброза [73–76]. Уменьшить жесткость миокарда и улучшить наполнение ЛЖ также можно за счет прямого воздействия на структуру коллагена, например, уменьшив число поперечных связей между отдельными его волокнами с помощью их ферментативного расщепления. Разрушитель конечных продуктов гликирования препарат алагебриум уменьшал жесткость гипертрофированного ЛЖ и повышал растяжимость магистральных артерий у пожилых пациентов с систолической АГ [77]. В небольшом открытом исследовании у больных СНсФВ прием алагебриума ассоциировался с уменьшением массы миокарда ЛЖ, повышением скоро-

сти подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу и улучшением качества жизни [78]. Интересно, что алагебриум оказался неэффективным у больных ССН – состоянием, где фиброз выражен в гораздо меньшей степени, чем при СНсФВ [79].

Таким образом, гипертоническое сердце имеет различные клинические проявления: от бессимптомной concentрической ГЛЖ до тяжелой СН. Бессимптомная ГЛЖ представляет собой адаптивную (компенсаторную) реакцию организма, при которой функциональные изменения в миокарде ограничиваются лишь «безобидным» нарушением расслабления; насосная же функция ЛЖ надежно защищена, и больному мало что угрожает. Появление же симптомов и признаков СН указывает на тяжелую дисфункцию ЛЖ, из-за которой жизнь больного находится в опасности. За последнее время достигнут значительный прогресс в выяснении механизмов, ответственных за прогрессию заболевания, среди которых наибольшее значение имеет вялотекущее воспаление

микрососудистого коронарного русла, в результате чего нарушается внутриклеточная передача сигналов по оси $NO \rightarrow ГЦ \rightarrow \eta ГМФ \rightarrow РКГ$. Сегодня мы стоим на пороге кардинальных изменений в подходах к лечению гипертонического сердца, когда наряду с контролем за давлением и уменьшением ГЛЖ в полный рост встает не менее важная задача: не допустить ухудшения функции ЛЖ, а в случае ее развития максимально замедлить ее прогрессию. Для этого необходимо подавить микрососудистое воспаление, нормализовать функцию эндотелия и восстановить активность РКГ в миокарде. Активно тестируются различные способы повышения активности РКГ, многие из которых показали высокую эффективность в экспериментальных и пилотных клинических исследованиях. И хотя ни один из этих способов пока не получил официального одобрения для лечения гипертонического сердца, по крайней мере, уже сейчас мы можем констатировать, что задача четко сформулирована, а значит, не за горами и ее решение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*. 2000;14 (10–11):597–604.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli FH. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;98 (10):1396–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.06.037.
- Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87 (9):1051–7.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322 (22):1561–6. DOI:10.1056/NEJM199005313222203.
- Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res*. 1962;10:250–8.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, Braunwald E. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79 (10):3310–4.
- Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35 (2):221–7.
- Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;60 (1):123–9.
- Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004;93 (2):234–7.
- Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (12):2207–15. DOI:10.1016/j.jacc.2003.11.064.
- Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, Gupta S, Rame JE, Patel PC et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2011;108 (7):997–1001. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.05.037.
- Drazner MH. The transition from hypertrophy to failure: how certain are we? *Circulation*. 2005;112 (7):936–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558734.
- Овчинников А. Г., Ожерельева М. В., Масенко В. П. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16 (3):185–96. DOI:10.18087/rhj.2017.3.2347 [Ovchinnikov A. G., Ozherel'eva M. V., Masenko V. P. Strukturno-funkczional'ny'e osobennosti techeniya kompensirovannogo gipertonicheskogo serdca i faktory' ego neblagopriyatnogo prognoza. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushix vrachej*. 2017;16 (3):185–96. DOI:10.18087/rhj.2017.3.2347].
- Mann DL, Felker GM. In: Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease [Internet]. 3-d ed ed. Elsevier; 2016 [cited 2017]. p. 28–41, 361–75. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20120011829>
- McMurray JJV, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10 (2):149–56. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.12.010.
- Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1999;43 (2):344–53.
- Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5 (4):345–55.
- Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*. 1994;74 (4):555–64.
- Palmer S, Kentish JC. Roles of Ca^{2+} and crossbridge kinetics in determining the maximum rates of Ca^{2+} activation and relaxation in rat and guinea pig skinned trabeculae. *Circ Res*. 1998;83 (2):179–86.
- Helmes M, Trombitás K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 1996;79 (3):619–26.
- Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*. 2016;24 (4):259–67. DOI:10.1007/s12471-016-0812-z.
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart fail-

- ure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131 (14):1247–59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
23. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131 (6):550–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
 24. Carroll JD, Lang RM, Neumann AL, Borow KM, Rajfer SI. The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1986;74 (4):815–25.
 25. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13 (7):1637–52.
 26. Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl N:12–8.
 27. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007;87 (4):1285–342. DOI:10.1152/physrev.00012.2007.
 28. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48 (1):89–96. DOI:10.1016/j.jacc.2006.01.077.
 29. Rossi MA. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. *Med Sci Monit*. 2001;7 (4):820–32.
 30. Tschope C, Van Linthout S. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11 (4):436–44. DOI:10.1007/s11897-014-0219-3.
 31. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (4):263–71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 32. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134 (1):73–90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
 33. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11 (4):354–65. DOI:10.1007/s11897-014-0223-7.
 34. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KTG et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2012;14 (12):1338–47. DOI:10.1093/eurjhf/hfs130.
 35. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, van Vark LC, Hillege HL, Paulus WJ et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2013;15 (12):1350–62. DOI:10.1093/eurjhf/hft106.
 36. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4 (4):312–24. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
 37. LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63 (3):207–12. DOI:10.1097/FJC.000000000000007.
 38. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114 (6):1052–68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.301286.
 39. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126 (7):830–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
 40. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4 (1):44–52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
 41. Schussheim AE, Diamond JA, Phillips RA. Left ventricular mid-wall function improves with antihypertensive therapy and regression of left ventricular hypertrophy in patients with asymptomatic hypertension. *Am J Cardiol*. 2001;87 (1):61–5.
 42. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens*. 1992;5 (6 Pt 2):182S–189S.
 43. Cohen RA, Tong X. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55 (4):308–16.
 44. Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 (21):1982–9. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.034.
 45. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2008;118 (22):2259–67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762229.
 46. Antoniadis C, Bakogiannis C, Leeson P, Guzik TJ, Zhang M-H, Tousoulis D et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2011;124 (3):335–45. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985150.
 47. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51 (4):415–26. DOI:10.1016/j.jacc.2007.10.009.
 48. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112 (3):357–63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519876.
 49. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J*. 2015;79 (3):574–82. DOI:10.1253/circj.CJ-14-0865.
 50. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail*. 2015;8 (5):862–70. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143.
 51. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol*. 2016;214:301–6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.186.
 52. Овчинников А. Г., Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Легочная гипертония, связанная с диастолической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. *Журнал Сердечной Недостаточности*. 2016;17 (2):114–29. DOI:10.18087/rhfj.2016.2.2210 [Ovchinnikov A. G., Gavryushina S. V., Ageev F. T. Legochnaya gipertoniya, svyazannaya s diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnost' yu: patogenez, diagnostika, lechenie. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17 (2):114–29. DOI:10.18087/rhfj.2016.2.2210].
 53. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, Kruger M, Ohtani T, Ogut O et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility *In Vivo*. *Circulation*. 2011;124 (25):2882–91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048520.
 54. Shan X, Quaille MP, Monk JK, French B, Cappola TP, Margulies KB. Differential expression of PDE5 in failing and nonfailing

- human myocardium. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5 (1):79–86. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961706.
55. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005;11 (2):214–22. DOI:10.1038/nm1175.
 56. Гаврюшина С. В., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Эффективность и безопасность терапии ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилом у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной легочной гипертензией. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17 (3):173–80. DOI:10.18087/rhfj.2016.3.2225 [Gavryushina S. V., Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. E' ffektivnost' i bezopasnost' terapii ingibitorom fosfodie' sterazy' tipa 5 sildenafilom u paczientov s diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnost' yu i reaktivnoj legochnoj gipertoniej. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17 (3):173–80. DOI:10.18087/rhfj.2016.3.2225].
 57. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309 (12):1268–77. DOI:10.1001/jama.2013.2024.
 58. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36 (38):2565–73. DOI:10.1093/eurheartj/ehv336.
 59. Nagayama T, Hsu S, Zhang M, Koitabashi N, Bedja D, Gabrielson KL et al. Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodeling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (2):207–15. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.069.
 60. Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, Swillens A, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardial-arterial coupling in hypertension. *Circulation*. 2009;119 (21):2798–807. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829366.
 61. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176 (3):611–7. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
 62. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho G-S, Hamdani N, Holewinski R et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015;519 (7544):472–6. DOI:10.1038/nature14332.
 63. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380 (9851):1387–95. DOI:10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
 64. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102 (12):1388–93.
 65. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71 (7):602–4.
 66. Cuocolo A, Storto G, Izzo R, Iovino GL, Damiano M, Bertocchi F et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. *J Hypertens*. 1999;17 (12 Pt 1):1759–66.
 67. Haber HL, Powers ER, Gimple LW, Wu CC, Subbiah K, Johnson WH et al. Intracoronary angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;89 (6):2616–25.
 68. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362 (9386):777–81. DOI:10.1016/S0140-6736 (03) 14285-7.
 69. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359 (23):2456–67. DOI:10.1056/NEJMoa0805450.
 70. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27 (19):2338–45. DOI:10.1093/eurheartj/ehl250.
 71. Свирида О. Н., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11 (5):263–75 [Svirida O. N., Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. Vliyanie kandesartana i ego kombinaczii so spironolaktonom na diastolicheskuyu funkcziju levogo zheludochka i sodержanie bioximicheskix markerov balansa kollagena u paczientov s xronicheskoy serdechnoj nedostatochnost' yu i soxranennoj sistolicheskoy funkcziej levogo zheludochka. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2010;11 (5):263–75].
 72. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131 (1):34–42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
 73. Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest*. 2010;120 (10):3520–9. DOI:10.1172/JCI42028.
 74. Lorts A, Schwaneckamp JA, Baudino TA, McNally EM, Molkentin JD. Deletion of periostin reduces muscular dystrophy and fibrosis in mice by modulating the transforming growth factor- β pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109 (27):10978–83. DOI:10.1073/pnas.1204708109.
 75. Huntgeburth M, Tiemann K, Shahverdyan R, Schlüter K-D, Schreckenber R, Gross M-L et al. Transforming growth factor β_1 oppositely regulates the hypertrophic and contractile response to β -adrenergic stimulation in the heart. *PLoS ONE*. 2011;6 (11):e26628. DOI:10.1371/journal.pone.0026628.
 76. Tan SM, Zhang Y, Wang B, Tan CYR, Zammit SC, Williams SJ et al. FT23, an orally active antifibrotic compound, attenuates structural and functional abnormalities in an experimental model of diabetic cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39 (8):650–6. DOI:10.1111/j.1440-1681.2012.05726.x.
 77. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001;104 (13):1464–70.
 78. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, Degroof RC. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2005;11 (3):191–5.
 79. Hartog JW, Willemsen S, van Veldhuisen DJ, Posma JL, van Wijk LM, Hummel YM et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13 (8):899–908. DOI:10.1093/eurjhf/hfr067.