

Овчинников А. Г.¹, Потехина А. В.¹,
Ибрагимова Н. М.¹, Барабанова Е. А.², Ющук Е. Н.³, Агеев Ф. Т.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1

МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ЧАСТЬ II: РОЛЬ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА, СОСУДОВ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

Ключевые слова: нагрузка, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, гемодинамика

Ссылка для цитирования: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т.

Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть II: Роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4–14

РЕЗЮМЕ

Основным клиническим проявлением сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СНсФВ) является плохая переносимость физической нагрузки. Помимо дисфункции левых камер сердца, которая была представлена в первой части настоящего обзора, в плохой переносимости нагрузки у таких больных участвуют и многие другие нарушения: со стороны правых камер сердца, сосудистой системы и скелетной мускулатуры. Во второй части настоящего обзора представлены механизмы развития этих нарушений, а также возможные способы их коррекции.

Ovchinnikov A. G.¹, Potekhina A. V.¹, Ibragimova N. M.¹, Barabanova E. A.², Yushchyuk E. N.³, Ageev F. T.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

² – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, bldg. 2, Moscow 119991, Russia

³ – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473, Russia

MECHANISMS OF EXERCISE INTOLERANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION. PART II: THE ROLE OF RIGHT HEART CHAMBERS, VASCULAR SYSTEM AND SKELETAL MUSCLES

Keywords: exercise, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, hemodynamics

For citation: Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ibragimova N. M., Barabanova E. A., Yushchyuk E. N., Ageev F. T.

Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. Kardiologiya. 2019;59(8S):4–14

SUMMARY

The main clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction is poor exercise tolerance. In addition to the dysfunction of the left heart chambers, which were presented in the first part of this review, many other disorders are involved in poor exercise tolerance in such patients: impairments of the right heart, vascular system and skeletal muscle. The second part of this review presents the mechanisms for the development of these disorders, as well as possible ways to correct them.

Information about the corresponding author: Ovchinnikov A. G., e-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Распространенность СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) увеличивается в угрожающих масштабах, и для этого заболевания до сих пор не найдено эффективных средств лечения. Безусловно, основной целью лечения любой формы СН и СНсФВ, в частности, является улучшение прогноза, однако за последнее вре-

мя акцент в лечении СНсФВ постепенно смещается в сторону поиска средств, направленных на улучшение качества жизни, поскольку подавляющее большинство больных СНсФВ – это люди пожилого и старческого возраста с тяжелыми функциональными ограничениями и неудовлетворительным качеством жизни [1].

Во всем мире давно перестали воспринимать СНсФВ, как следствие исключительно диастолической дисфункции ЛЖ, и все больше эта форма СН рассматривается как полиорганное заболевание, имеющее множество фенотипических проявлений. При СНсФВ нарушены абсолютно все механизмы нормальной переносимости нагрузки. Обычно больные СНсФВ прекращают выполнять нагрузку из-за роста давления наполнения ЛЖ и появления одышки, но это может произойти и по другим причинам, например, из-за снижения вазодилатационного резерва (недостаточного расширения сосудов скелетных мышц), неспособности работающих мышц увеличивать экстракцию кислорода при нагрузке и т. д. [2]. В первой части обзора были рассмотрены «левосторонние» механизмы плохой переносимости нагрузки; настоящая часть обзора посвящена всем остальным механизмам, а именно легочной гипертензии (ЛГ) и дисфункции ПЖ, нарушению системной вазодилатации, снижению коронарного резерва, повышению артериальной жесткости, слабости скелетной мускулатуры; также будут представлены возможные способы коррекции этих нарушений.

Легочная гипертензия и перикардальное ограничение

Важнейшей причиной плохой переносимости нагрузки при СНсФВ является ЛГ, которая имеется у большинства больных с СНсФВ [3]. Всякий раз, когда у больного СНсФВ повышается давление в левом предсердии (ЛП), одновременно повышается и давление в легочной артерии в результате ретроградной передачи высокого давления на легочное венозное и капиллярное русло [4]. В таких случаях говорят об изолированной посткапиллярной ЛГ. Все больные СНсФВ и повышенным давлением наполнения ЛЖ в покое по определению будут иметь ЛГ, у остальных же больных с СНсФВ давление в ЛП и, соответственно, давление в легочной артерии повышаются лишь при нагрузке (так называемая скрытая форма СНсФВ) [5]. Однако в ряде случаев высокое давление в легочной артерии формируется не только за счет пассивной передачи высокого давления в ЛП на легочное русло, но и за счет сужения легочных артериол, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) – формируется так называемая смешанная пре- и посткапиллярная ЛГ. Эта форма ЛГ характеризуется неблагоприятным прогнозом и встречается очень часто: среди больных СНсФВ, которым была выполнена катетеризация правых камер сердца с целью уточнения генеза одышки, высокое ЛСС обнаруживалось в каждом втором случае [6]. Причины «включения» реактивного легочного компонента при СНсФВ не ясны, по всей видимости, значение имеет длительность повышения среднего давления в ЛП [7] и выраженность структурно-функциональ-

ных изменений ЛП, поскольку меньшая растяжимость стенок ЛП ассоциировалась с более высоким ЛСС [8].

Свое негативное воздействие на переносимость нагрузки ЛГ реализует преимущественно через дисфункцию ПЖ. Чтобы во время нагрузки увеличить наполнение ЛЖ, необходимо увеличить в первую очередь опорожнение ПЖ, что возможно за счет увеличения его сократимости и снижения посленагрузки (расширения сосудов легочного русла). Поскольку легочное русло характеризуется высокой податливостью и низким сопротивлением, в норме при нагрузке значимое увеличение сердечного выброса ПЖ происходит при минимальном повышении давления в легочной артерии, однако у пожилых людей при нагрузке возможно умеренное повышение давления в легочной артерии [9].

В силу ряда анатомических и физиологических особенностей ПЖ не может долго противостоять нагрузке давлением со стороны высокого ЛСС, из-за чего при смешанной ЛГ обычно присутствует дисфункция ПЖ [10]. В ее развитии, помимо высокой посленагрузки, участвуют внесердечные сопутствующие заболевания (АГ, СД, ХОБЛ, ожирение), которые, как считается, через хронический провоспалительный статус и системную эндотелиальную дисфункцию могут вызывать дисфункцию не только ЛЖ, но и ПЖ [11]. По крайней мере, при каждом из этих заболеваний отмечаются структурно-функциональные нарушения со стороны правых камер сердца [12–16]. В пользу одновременного поражения обоих желудочков при СНсФВ свидетельствует обнаружение четкого параллелизма между степенью повышения жесткости обоих желудочков [17]. Наконец, в развитии дисфункции ПЖ может участвовать и ЛЖ, на что указывает прямая зависимость сократимости одного желудочка от сократимости другого [17]. Подобное взаимодействие желудочков реализуется через спиралевидные волокна межжелудочковой перегородки, поэтому даже в условиях незначительного дефицита сократимости ЛЖ по продольной оси, в том числе и в области межжелудочковой перегородки (что наблюдается у большинства больных СНсФВ) может отмечаться значительное снижение резерва сокращения ПЖ.

Ключевым компонентом посленагрузки на ПЖ является ЛСС. В норме при нагрузке легочные артериолы расширяются, что приводит к снижению ЛСС и облегчает работу ПЖ. При СНсФВ легочные артериолы расширяются в меньшей степени чем нужно, что сопряжено со снижением сократительного резерва ПЖ, причем эти признаки можно выявить уже на ранних стадиях СНсФВ, когда ЛСС в покое нормальное и нет структурных изменений ПЖ [18]. Внутривенное введение добутамина таким больным вызывало значительное расширение легочных артериол (через стимуляцию β -рецепторов),

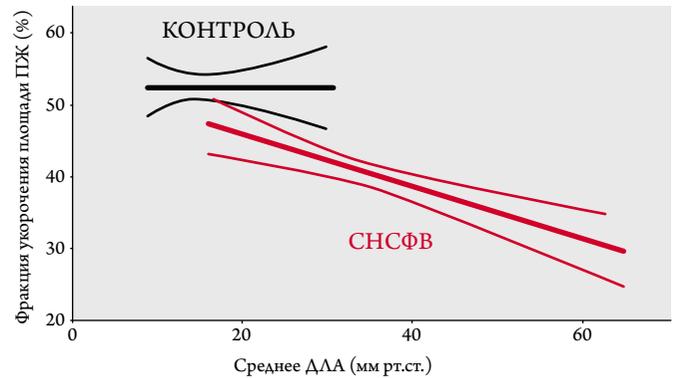
что сопровождалось улучшением сократимости ПЖ [19]. Сходный эффект оказывал β -адренергический агонист альбутерол, однократная ингаляция которого восстанавливала вазодилатационный резерв легочных артериол, при этом отсутствовало повышение давления наполнения ЛЖ [20].

При смешанной ЛГ повышена не только резистивная (из-за высокого ЛСС), но и пульсовая нагрузка на ПЖ, что связано с уменьшением растяжимости легочной артерии, из-за чего отраженные пульсовые волны достигают ПЖ раньше обычного, когда еще продолжается изгнание из него крови. У больных с изолированной «посткапиллярной» ЛГ посленагрузка на ПЖ в покое обычно нормальная, однако быстро повышается во время физической нагрузки, поскольку в условиях растущего давления в легочной артерии снижается ее податливость [21].

При СНсФВ ПЖ очень чувствителен к колебаниям посленагрузки, и по мере повышения давления в легочной артерии его сократимость падает (рис. 1) [17]. Уменьшение сократительного резерва ПЖ при нагрузке отмечается уже на стадии изолированной посткапиллярной ЛГ, а также у тех больных, у кого давление в ЛП в покое нормальное, но повышается лишь при нагрузке [18]. У больных же со смешанной ЛГ именно снижение сократительного резерва ПЖ является основной причиной низкой переносимости нагрузки [19], когда пораженный ПЖ не в состоянии в должной мере увеличить свой ударный объем, из-за чего левые камеры сердца не получают нужного количества крови, что неминуемо приводит к «фиксации» уже ударного объема ЛЖ – реализуется т.н. «последовательное» взаимодействие желудочков. Ранее нашей исследовательской группой было показано, что у больных с СНсФВ и смешанной ЛГ, имеющих повышенное давление наполнения ЛЖ в покое, во время нагрузки это давление почти не увеличивается; более того, у некоторых из них оно даже снижается [22]. Этот феномен парадоксального снижения давления наполнения на высоте нагрузки в условиях высокого ЛСС впервые был показан Butler J. с соавт. [23] и как раз связан с неспособностью ПЖ увеличить свою сократимость, что «фиксирует» преднагрузку ЛЖ и тем самым препятствует росту давления наполнения ЛЖ.

В то же время дисфункция ПЖ может, напротив, провоцировать повышение давления наполнения – через «параллельное» взаимодействие желудочков [4]. В условиях высокого ЛСС во время нагрузки объемы ПЖ и ЛП значительно увеличиваются (вследствие усиления дисфункции ПЖ и повышения среднего давления в полости ЛП), что приводит к значительному растяжению перикарда. В свою очередь, перерастянутый перикард препятствует дальнейшему расширению камер сердца, в результате чего обостряется «соперничество» между желудоч-

Рисунок 1. Связь между фракцией укорочения ПЖ (показателем сократимости ПЖ) и средним давлением в легочной артерии (мерой посленагрузки), адаптировано из [17]



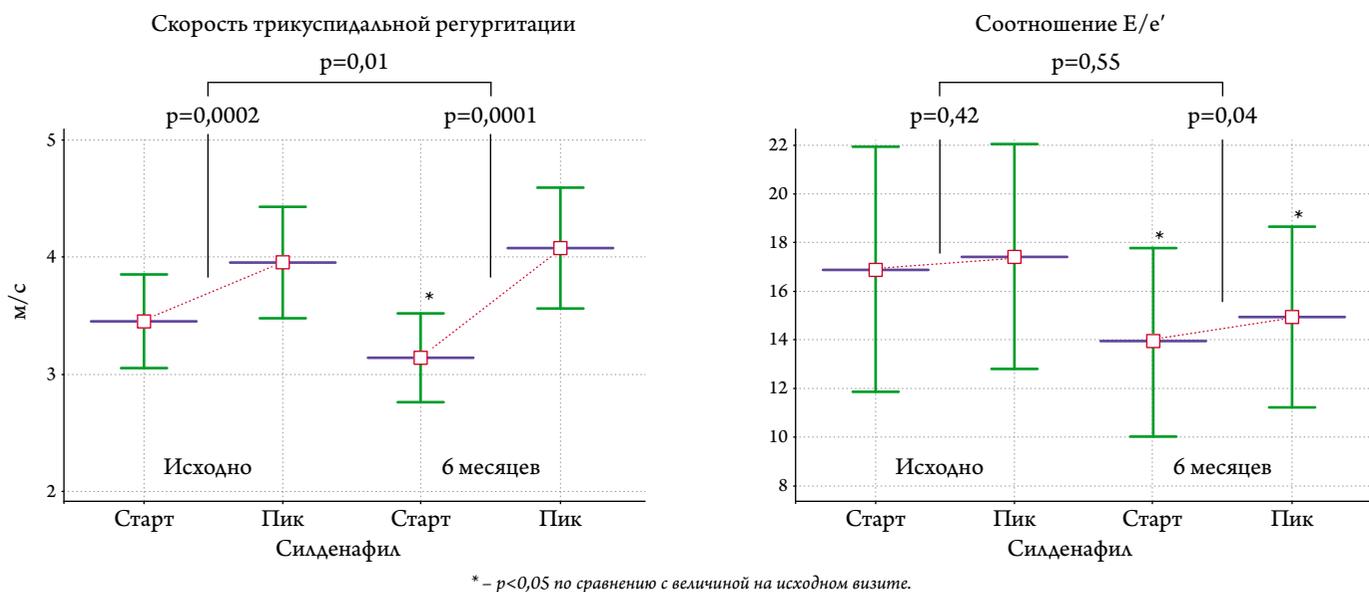
В норме связь между сократимостью ПЖ и посленагрузкой пологая, в то время как у больных с СНсФВ крутая, что указывает на высокую чувствительность правого желудочка к колебаниям посленагрузки.

ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

ками за ограниченное пространство [24]. Одновременно с этим при нагрузке вследствие дисфункции ПЖ увеличивается центральное венозное давление, что приводит к уменьшению трансмурального растягивающего давления ЛЖ – межжелудочковая перегородка смещается влево, ЛЖ сдавливается и нарушается его наполнение. Для преодоления подобного сдавливания у ЛЖ ничего другого не остается, кроме как увеличить давление своего наполнения, при этом жесткость ЛЖ может оставаться нормальной [25]. Сходный механизм повышения давления наполнения ЛЖ задействован при тампонаде сердца. Гемодинамическая разгрузка ПЖ с помощью диуретиков или нитратов способствует быстрому улучшению наполнения ЛЖ (за счет восстановления его трансмурального давления) несмотря на то, что среднее давление в ЛП при этом может снижаться [25].

У больных тяжелой систолической СН, у которых обычно расширены все камеры сердца, межжелудочковое взаимодействие при нагрузке выражено в максимальной степени, из-за чего давление наполнения в обоих желудочках увеличивается пропорционально друг другу, что, впрочем, не ведет к увеличению наполнения желудочков из-за ограничения со стороны растянутого перикарда – в таких случаях говорят об истощении резерва преднагрузки [26]. При СНсФВ общий объем сердца обычно гораздо меньше (за счет нормального размера ЛЖ), в связи с чем межжелудочковое взаимодействие выражено не столь сильно. Так, у больных СНсФВ во время нагрузки давление наполнения ЛЖ и центральное венозное давление повышаются в соотношении 1:0,4 [27]. Считается, что на долю перикардального ограничения приходится до 40% от величины давления наполнения ЛЖ [28], а его

Рисунок 2. Изменение СДЛА (оцененному по скорости трикуспидальной недостаточности) и ДЗЛА (оцененному по соотношению E/e') в покое и на высоте нагрузки под действием 6-месячной терапии ингибитором ФДЭ-5 sildenafilом у больных с СНСФВ и смешанной пре- и посткапиллярной ЛГ. Взято из [22]



устранение может улучшить переносимость нагрузки при СНСФВ. Borlaug В. с соавт. с помощью резекции перикарда сначала в эксперименте у свиней с гиперхолестеринемией и реноваскулярной ЛГ [29], а позже в клиническом исследовании у больных, подвергшихся операции на сердце [30], добились улучшения диастолического резерва ЛЖ (увеличения его наполнения при меньшем давлении наполнения).

В условиях высокого ЛСС дисфункция ПЖ возникает по механизму посленагрузочного разобщения, когда систолическое напряжение (особенно при нагрузке) на стенку ПЖ становится столь высоким, что желудочек не в состоянии его преодолеть, и его сократимость падает [10]. Такого рода дисфункция ПЖ обычно уменьшается и даже полностью исчезает при нормализации ЛСС, например, с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) [31]. В нашем исследовании 6-месячная терапия sildenafilом у больных с СНСФВ и смешанной ЛГ сопровождалась, с одной стороны, достоверным снижением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в покое, а с другой стороны, увеличением его прироста при нагрузке (рис. 2) [22]. Поскольку среднее давление в ЛП у наших больных к концу исследования уменьшилось (причем как в покое, так и на высоте нагрузки), увеличение прироста СДЛА могло отражать восстановление сократительного резерва ПЖ (способности обеспечивать должный прирост своего ударного объема). Об этом же говорят данные другого исследования, где у больных артериальной ЛГ повышение СДЛА при нагрузке ассоциировалось с более сохраненной функцией ПЖ и лучшим прогнозом по сравнению с больными, у которых СДЛА при нагрузке не менялось [32].

Интересно, что несмотря на то, что давление наполнения ЛЖ у наших больных к концу исследования стало ниже не только в покое, но и на высоте нагрузки, степень его прироста во время нагрузки увеличивалась (рис. 2), что могло быть следствием восстановления сократительного резерва ПЖ и нормализации притока крови к левым камерам сердца. Согласно мнению большинства экспертов, основной «точкой приложения» sildenafilа при СНСФВ являются легочные сосуды, диастолические же эффекты препарата имеют второстепенное значение и направлены в большей степени на предотвращение роста давления наполнения ЛЖ после того, как реактивный легочный компонент будет ослаблен. У больных же с изолированной посткапиллярной ЛГ, при которой в легочных сосудах отсутствуют реактивные изменения, sildenafil оказался не столь эффективен [33, 34].

При левосторонней ЛГ структурные изменения затрагивают не только сосуды, но и паренхиму легких, что также может играть определенную роль в плохой переносимости нагрузки. Обычно эти изменения проявляются в виде уплотнения альвеолярно-капиллярной мембраны [35] и могут нарушать газообмен, особенно с учетом возникающей при нагрузке у больных СНСФВ гипертензии легочных капилляров [36]. Более чем у половины больных с СНСФВ и изолированной посткапиллярной ЛГ имеются нарушения диффузионной способности легких [37], и чем они тяжелее, тем хуже переносимость нагрузки [35]. Больные с СНСФВ, которые перенесли интерстициальный отек легких, часто имели дисфункцию ПЖ и достаточно выраженные изменения в легочных сосудах [35], что лишний раз указывает на важность постоянного контроля за давлением наполнения ЛЖ и недопущения его значительного повышения.

Транспорт кислорода из окружающей среды к органам начинается именно с легких, и теоретически любое нарушение вентиляции или газообмена может способствовать плохой переносимости нагрузки при СНсФВ. Поскольку легкие обладают большим резервом емкости, дисфункцию легких долгое время не рассматривали в качестве возможного фактора снижения пикового потребления кислорода (VO_2). Именно из легких поступают основные импульсы о преждевременном прекращении нагрузки. Во время нагрузки у больных СНсФВ происходит острое повышение давления наполнения ЛЖ, что затрудняет отток крови от легких и приводит к снижению их эластичности. Для растяжения мало податливых легких требуются дополнительные инспираторные усилия, в результате чего наступает быстрое утомление дыхательных мышц, и больной вынужден прекратить физическую активность.

Эндотелиальная дисфункция и повышение жесткости сосудов

В норме при нагрузке кровотока через работающие мышцы существенно возрастает, что достигается за счет эндотелийзависимой вазодилатации мелких артерий и артериол мышц. При увеличении кровотока в мелких артериях возрастает сила сдвига (сила, с которой пристеночный слой движущейся крови стремится «сдвинуть» эндотелиальную выстилку сосуда), что, в свою очередь, вызывает деформацию эндотелиоцитов и увеличение выработки ими оксида азота, который, в свою очередь, диффундирует к гладким мышцам сосудов и вызывает их расслабление. Благодаря сосудорасширяющему действию кровотока снижается общее периферическое сосудистое сопротивление при нагрузке, что, с одной стороны, облегчает работу ЛЖ по изгнанию крови, а с другой – обеспечивает поступление кислорода к работающим мышцам в должном объеме.

У больных СНсФВ сосудорасширяющее действие кровотока существенно ослаблено в результате эндотелиальной дисфункции мелких и средних артерий [27, 38–41]. При этом чем тяжелее эндотелиальная дисфункция, тем более выражены симптомы СН и хуже переносится нагрузка [27]. Ослабление вазодилатационного резерва связано с уменьшением выработки эндотелиоцитами мелких и средних артерий оксида азота. Недостаточное расширение этих артерий при нагрузке приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления, что наряду с ослабленным резервом сокращения ЛЖ препятствует увеличению его ударного объема.

Считается, что вазодилатационный резерв можно восстановить с помощью ингибиторов ФДЭ-5. Так, острое и хроническое подавление активности ФДЭ-5 у больных с СНсФВ сопровождалось улучшением переносимости

нагрузки и качества жизни [42]. Кроме того, у больных с СНсФВ при приеме силденафила отмечалось снижение общего сосудистого сопротивления [43] и жесткости аорты [44].

Плохая переносимость нагрузки у больных СНсФВ связана не только с уменьшением вазодилатационного резерва, но и с уменьшением растяжимости амортизирующих артерий (аорты и ее крупных ветвей) за счет диффузных изменений в их мышечном слое [41, 45, 46]. Больные СНсФВ характеризуются существенно меньшей растяжимостью проксимального участка аорты и большей толщиной ее стенок по сравнению со здоровыми ровесниками, при этом чем меньше аорта растяжима, тем ниже пиковое VO_2 [47].

При низкой растяжимости сосудов повышается пульсовое АД и увеличивается скорость распространения пульсовой волны, в результате чего отраженные волны возвращаются к сердцу раньше обычного, то есть не к началу диастолы, а к завершающей фазе систолы, когда аортальный клапан еще открыт, что повышает пульсовую нагрузку на ЛЖ, которому становится труднее изгонять кровь в аорту. Во время нагрузки у больных СНсФВ растяжимость сосудов снижается еще больше, что приводит к существенному повышению амплитуды отраженных волн [48]. Введение же больным СНсФВ неорганического нитрита натрия (донатора оксида азота) предотвращало рост пульсовой нагрузки на ЛЖ, что сопровождалось увеличением сердечного выброса и уменьшением прироста давления наполнения ЛЖ во время нагрузки [48].

Для наилучшего выполнения желудочком своей механической работы необходимо, чтобы его упругость (E_{es}), развиваемая во время сокращения, как можно точнее соответствовала упругости артериального русла (E_a). У здоровых людей при нагрузке соотношение E_a/E_{es} уменьшается, поскольку сократимость ЛЖ возрастает, а посленагрузка почти не меняется или снижается; подобное сочетание облегчает изгнание крови из желудочка и обеспечивает увеличение ударного объема при нагрузке [49]. Однако у больных СНсФВ соотношение E_a/E_{es} при нагрузке увеличивается [27, 41], что связано, с одной стороны, с неспособностью периферических сосудов в должной степени расширяться (и тем самым уменьшить упругость артериального русла), с другой – с неспособностью ЛЖ увеличить свою сократимость (и тем самым увеличить свою упругость) [27, 41]. Повышение соотношения E_a/E_{es} во время нагрузки негативно сказывается на диастолической функции ЛЖ, поскольку чем выше посленагрузка на ЛЖ, тем медленнее протекают процессы активного расслабления ЛЖ [50]. Значение имеет и время «подачи» нагрузки, где наибольшее негативное влияние на выброс ЛЖ и его расслабление оказывает

увеличение позднеистолической нагрузки, связанной с отраженными волнами [51, 52]. Точный механизм повышенной чувствительности процесса расслабления к посленагрузке пока не известен; предполагается участие нарушений внутриклеточного круговорота ионов кальция [53] и передачи сигнала от β -адренорецепторов [54]. Таким образом, чтобы улучшить расслабление ЛЖ в первую очередь необходимо воздействовать на сосудистую упругость и посленагрузку. И действительно, при приеме вазодилаторов у больных АГ скорость расслабления ЛЖ возросла [55].

Снижение коронарного резерва

Одним из возможных механизмов снижения сократительного и диастолического резервов при СНсФВ, которые были рассмотрены в первой части обзора, является недостаточное расширение коронарных артерий при нагрузке, что через относительную ишемию миокарда приводит к ослаблению сократительного ответа ЛЖ на нагрузку и замедлению его расслабления [27]. Как было показано в многоцентровом исследовании PROMIS-HFrEF, дисфункция коронарного микроциркуляторного русла обнаруживается у 75% больных СНсФВ, не имеющих значимых стенозов магистральных коронарных артерий [56]. При этом была выявлена связь между снижением резерва коронарного кровотока и выраженностью системной эндотелиальной дисфункции, что указывает на то, что снижение коронарного резерва является одним из проявлений системной эндотелиальной дисфункции и оно связано с хроническим воспалением эндотелия коронарного микроциркуляторного русла. Согласно современной концепции развития СНсФВ хронический провоспалительный статус в организме больных СНсФВ создается и поддерживается за счет ряда сопутствующих заболеваний, прежде всего ожирения, СД и АГ [57]. Любопытно, что при этих заболеваниях также обнаруживается снижение коронарного и других сердечных резервов организма [58, 59]. Больные с СНсФВ и сниженным коронарным резервом, но без значимых стенозов магистральных коронарных артерий часто имеют столь же выраженную стенокардию напряжения, что и больные со значимым стенозом. Снижение коронарного резерва при СНсФВ также объясняется уменьшением плотности капилляров [60] и фиброзом миокарда [61]. Доказана четкая связь между уровнем мозгового натрийуретического гормона и степенью нарушения коронарного резерва, что косвенно говорит о сдавлении коронарного микроциркуляторного русла извне со стороны высокого давления наполнения, о величине которого как раз и судят по уровню мозгового натрийуретического гормона [56].

Слабость скелетных мышц

Для нормальной переносимости нагрузки важно увеличение разницы по содержанию кислорода между артериальным и венозным руслом ($A-VO_2$), что достигается за счет перераспределения кровотока в пользу работающих мышц и увеличения экстракции ими кислорода [62]. При нагрузке сосуды скелетных мышц и сердца расширяются, а сосуды кожи и внутренних органов, наоборот, сужаются, благодаря чему ударный объем преимущественно направляется к миокарду и к работающим скелетным мышцам [62]. Способность резистивных сосудов мгновенно изменять свой просвет позволяет быстро перенаправлять ударный объем в пользу органов с максимальными метаболическими запросами. При этом локальная вазоконстрикция необходима не только с целью перераспределения кровотока, но и для поддержания достаточного уровня АД: если бы при нагрузке одновременно расширились бы все артериолы организма, то неизбежно наступила бы тяжелая гипотония с критическим нарушением перфузии внутренних органов.

Многие из этих реакций на уровне локальной перфузии управляются нервной системой [62], однако большое значение в перераспределении кровотока играют и тканевые факторы. Так, при нагрузке в работающих мышцах снижается рН и повышаются температура и содержание ионов калия, аденозиндифосфата, углекислого газа, что приводит к расширению артериол и прекапиллярных сфинктеров. Для увеличения регионального кровотока при нагрузке огромное значение имеет выработка эндотелием микроциркуляторного русла оксида азота. Вопрос же о том, до какого уровня следует повышать при нагрузке сердечный выброс, зависит от активности мышечных эргорецепторов (метаболических и механорецепторов). Импульсы от этих рецепторов поступают в сердечно-сосудистые центры центральной нервной системы, где происходит тонкое сопряжение функции сердца с метаболическими запросами организма [62]. Считается, что нарушение эргорефлексов может иметь значение в развитии симптомов усталости и одышки [63].

В отношении резерва $A-VO_2$ при СНсФВ имеются противоречивые данные. В инвазивном исследовании с непосредственным измерением содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови больные с СНсФВ не отличались от группы контроля по резерву $A-VO_2$ при нагрузке [39]. Более того, когда показатель $A-VO_2$ нормализовали по пиковому VO_2 , он оказался выше именно в группе больных СНсФВ. Авторы предположили, что увеличение экстракции кислорода работающими мышцами представляет собой некую адаптивную реакцию организма в ответ на неадекватный прирост сердечного выброса во время нагрузки, особенно с уче-

том того, что чем ниже сердечный выброс, тем дольше протекает газообмен в капиллярах [39].

В отличие от этого в других исследованиях у больных СНсФВ степень прироста $A-VO_2$ при нагрузке была значительно ниже, чем у здоровых добровольцев [64–66], а изменение величины $A-VO_2$ при нагрузке являлось наиболее мощным независимым предиктором пикового VO_2 [67]. Причиной различий результатов исследований по оценке роли резерва $A-VO_2$ в переносимости нагрузки у больных СНсФВ может быть то обстоятельство, что СНсФВ является гетерогенным заболеванием, где у одних больных могут преобладать центральные (сердечные), а у других периферические (скелетно-мышечные) механизмы.

При СНсФВ отмечается относительное уменьшение мышечной массы тела [68, 69]. В отличие от здоровых добровольцев мышечная масса тела у больных СНсФВ не соотносится с пиковым VO_2 , что предполагает уменьшение потребления кислорода при нагрузке не только за счет меньшей мышечной массы, но и в результате внутримышечных проблем: нарушения перфузии, нарушения окислительной способности скелетных мышц, перераспределения сердечного выброса в пользу незадействованных при нагрузке органов, например, жировой ткани, за счет обеднения кровью работающих мышц [68]. Для больных СНсФВ характерна инфильтрация скелетных мышц адипоцитами [70], что приводит к разреженности капиллярной сети и относительному кислородному голоданию мышечных клеток. При СНсФВ также нарушены окислительные процессы в скелетной мускулатуре, в том числе за счет преимущественного синтеза быстрых гликолитических волокон 2 типа взамен медленных окислительных мышечных волокон типа 1 [71], дисфункции митохондрий и нарушения аэробного метаболизма [66, 72, 73]. Все эти многочисленные нарушения подтверждают системный характер СНсФВ, при котором в патологический процесс вовлекаются не только сердце, но и другие органы и системы, и нарушения в сердечной и скелетной мускулатуре могут запускаться общими факторами, например, циркулирующими провоспалительными цитокинами [74].

В целом же большинство экспертов сходятся во мнении, что снижение пикового VO_2 при СНсФВ связано в большей степени с центральными (сердечными), чем с периферическими (мышечными) факторами. Так, пиковое VO_2 достигается посредством активации всего лишь 50% от всей мышечной массы; активация же остальных мышц не приводит к дальнейшему росту сердечного выброса, и с этого момента АД поддерживается за счет сужения резистивных сосудов работающих мышц. Кроме того, способность скелетных мышц потреблять кислород существенно превышает тот объем кислорода, что в состоянии доставить до них сердце [62].

При СНсФВ крайне полезны регулярные физические тренировки, с помощью которых можно рассчитывать на значительную прибавку пикового VO_2 (до 3,3 мл/мин/кг) [75–77]. В испытании Ex-DHF под влиянием регулярных тренировок у больных СНсФВ отмечалось улучшение диастолической функции ЛЖ [77], чего, впрочем, не было показано в других исследованиях [78]. По всей видимости, основной положительный эффект тренировок связан с улучшением периферических механизмов: повышением экстракции кислорода скелетными мышцами [79], перераспределением кровотока в пользу работающих мышц, повышением плотности капилляров, увеличением числа митохондрий и улучшением их функции [75]. Подобные изменения, безусловно, связаны с высоким потенциалом скелетных мышц к быстрому восстановлению и регенерации, что выгодно отличает их от сердечной мышцы, являющейся «конечно-дифференцированным» органом. В большинстве исследований по оценке эффективности физических нагрузок при СНсФВ использовали тренировки на повышение выносливости; однако считается, что включение в тренировочную программу силовых упражнений может еще больше увеличить пиковое VO_2 . Этому вопросу посвящено многоцентровое испытание Ex-DHF-2, где оценивают эффективность сочетания тренировки на выносливость (с помощью велоэргометрии) и упражнений с отягощением, направленных на поддержание в тонусе основных групп мышц [80].

Заключение

Пока не ясно, насколько ослабление резервных возможностей организма при СНсФВ вызывается разными патофизиологическими процессами или в их основе лежит единый процесс. Если верно первое предположение, то любой из ФР (пожилой возраст, АГ или ожирение) может вызывать некие патофизиологические последствия (например, диастолическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция или ЛГ), и в этом случае нам следует относиться к СНсФВ, как к совокупности отдельных нозологий (множество причин → гетерогенная патофизиология). Подобный подход мог бы до некоторой степени объяснить неудачу крупных терапевтических испытаний при СНсФВ, где тот или иной препарат, устраняя лишь одну проблему, не влиял на остальные. С другой стороны, больные СНсФВ имеют похожий набор ФР, например, пожилой возраст, который может «запускать» нарушения в разных органах и системах (одна причина → гетерогенная патофизиология). И здесь мы вправе рассматривать СНсФВ, как единый патологический процесс, где большой потенциал будет иметь терапия, направленная на коррекцию этой «системной»

первопричины. Безусловно, старение организма является ключевым фактором глобального ограничения резервов организма, и на сегодняшний день «наилучшими» кандидатами на роль универсального патологического процесса, ответственного за большинство изменений в сердце, сосудах и скелетных мышцах, являются свободно-радикальное окисление, нарушение внутриклеточной передачи сигнала по оси «оксид азота → циклический гуанозинмонофосфат» [57] и накопление в органах и тканях белков с неправильной трех- и четырехмерной организацией [81]. Считается, что устранение/уменьшение этих поломок могло бы улучшить резервные возможности организма.

Несмотря на все многообразие патофизиологических механизмов плохой переносимости нагрузки, у каждого больного, как правило, преобладает не больше одного-двух механизмов [27, 82], и чаще всего таковыми оказываются чрезмерное повышение давления наполнения ЛЖ, хронотропная недостаточность и нарушение резерва $A-VO_2$. И если мы научимся в каждом конкретном случае определять эти ключевые механизмы, то сможем оказывать целенаправленное лечебное воздействие, которое улучшит качество жизни больных СНсФВ и обеспечит поддержание ими независимого и активного образа жизни.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2006;296(18):2209–16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507–15. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051
- Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
- Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of Vasodilation in Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):442–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
- Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Tajik AJ, Seward JB. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1997;42(10):1051–8. PMID: 9534280
- Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):888–94. DOI: 10.1183/09031936.00145608
- Kuehne T. Magnetic Resonance Imaging Analysis of Right Ventricular Pressure-Volume Loops: In Vivo Validation and Clinical Application in Patients with Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):2010–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143138.02493.DD
- Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria Is Independently Associated with Cardiac Remodeling, Abnormal Right and Left Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):586–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.05.016
- Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Negri F, Esposito A, Masaidi M et al. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23(3):168–75. DOI: 10.1038/jhh.2008.119
- Tadic M, Ivanovic B, Grozdic I. Metabolic Syndrome Impacts the Right Ventricle: True or False? *Metabolic Syndrome and Right Ventricle*. *Echocardiography*. 2011;28(5):530–8. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01390.x
- Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J et al. Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1103–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.091
- Chahal H, McClelland RL, Tandri H, Jain A, Turkbey EB, Hundley WG et al. Obesity and Right Ventricular Structure and Function. *Chest*. 2012;141(2):388–95. DOI: 10.1378/chest.11-0172
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of Subclinical Right Ventricular Dysfunction with Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3):611–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.015
- Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
- Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(43):3293–302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw241
- Andersen MJ, Hwang S-J, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K et al. Enhanced Pulmonary Vasodilator Reserve and Abnormal Right Ventricular: Pulmonary Artery Coupling In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(3):542–50. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114
- Reddy YNV, Obokata M, Koeppe KE, Egbe AC, Wiley B, Borlaug BA. The β -Adrenergic Agonist Albuterol Improves Pulmonary Vascular Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *Circulation Research*. 2019;124(2):306–14. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313832
- Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Augments Right Ventricular Pulsatile Loading. *Circulation*. 2012;125(2):289–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl 1):S67. DOI: 10.1002/ehf.1197
- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(6):1802–6. PMID: 10577573
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH et al. Cardiovascular Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):198–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.050

25. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *The Lancet*. 1997;349(9067):1720–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05109-4
26. Janicki JS. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl): III15-20. PMID: 2297880
27. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
28. Dauterman K. Contribution of External Forces to Left Ventricular Diastolic Pressure: Implications for the Clinical Use of the Starling Law. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(10):737. DOI: 10.7326/0003-4819-122-10-199505150-00001
29. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, De Simone CV, Gaba P, Killu A et al. Percutaneous Pericardial Resection: A Novel Potential Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(4):e003612. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003612
30. Borlaug BA, Schaff HV, Pochettino A, Pedrotty DM, Asirvatham SJ, Abel MD et al. Pericardiotomy Enhances Left Ventricular Diastolic Reserve with Volume Loading in Humans: Implications for the Surgical Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(20):2295–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036006
31. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
32. Hacobian M, Cohen MC, Atherton D, Wirth JA. Right Ventricular Exercise Echocardiographic Predictors of Worsened Clinical Status in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A4996. *American Thoracic Society 2011 International Conference*, May 13-18, 2011. Denver Colorado. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A4996. [Av. at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A4996]
33. 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
34. 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. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2565–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv336
35. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):490–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.001
36. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications: Congestion and pulmonary haemodynamics in HF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1161–71. DOI: 10.1002/ejhf.417
37. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):441–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.12.016
38. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
39. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
40. Ennezat PV, Lefetz Y, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Deklunder G, Montaigne D et al. Left Ventricular Abnormal Response During Dynamic Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction at Rest. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(6):475–80. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.02.012
41. Tartièrre-Kesri L, Tartièrre J-M, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. Increased Proximal Arterial Stiffness and Cardiac Response with Moderate Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):455–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873
42. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME et al. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients with Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2006;115(1):59–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626226
43. Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, Jabor A, Syrovatka P, Malek I et al. Transpulmonary B-Type Natriuretic Peptide Uptake and Cyclic Guanosine Monophosphate Release in Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):595–600. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.021
44. Mahmud A, Hennessy M, Feely J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. *Journal of Human Hypertension*. 2001;15(10):707–13. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001244
45. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations. *Circulation*. 2003;107(5):714–20. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0
46. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid Arterial Stiffness and Its Relationship to Exercise Intolerance in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2013;61(1):112–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00163
47. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):796–802. PMID: 11527636
48. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koeppe KE, Kane GC, Melenovsky V et al. Arterial Stiffening with Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):136–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.029
49. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
50. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of end-diastolic pressure-volume relation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(1):H51–9. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H51
51. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang H-J, Abraham TP et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1570–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.032
52. Chirinos JA, Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Raja MW, Claessens T et al. Early and Late Systolic Wall Stress Differentially Relate to Myocardial Contraction and Relaxation in Middle-Aged Adults: The Asklepios Study. *Hypertension*. 2013;61(2):296–303. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00530
53. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Relaxation–Systolic Pressure Relation: A Load-Independent Assessment of Left Ventricular Contractility. *Circulation*. 1997;95(3):745–52. DOI: 10.1161/01.CIR.95.3.745
54. Takimoto E, Soergel DG, Janssen PML, Stull LB, Kass DA, Murphy AM. Frequency- and Afterload-Dependent Cardiac Modulation In Vivo by Troponin I With Constitutively Active Protein Kinase A Phosphorylation Sites. *Circulation Research*. 2004;94(4):496–504. DOI: 10.1161/01.RES.0000117307.57798.F5
55. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hyper-

- tension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet*. 2007;369(9579):2079–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60980-5
56. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *European Heart Journal*. 2018;39(37):3439–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531
 57. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
 58. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Pegg T, Robson MD et al. Effects of Catecholamine Stress on Diastolic Function and Myocardial Energetics in Obesity. *Circulation*. 2012;125(12):1511–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069518
 59. Kozakova M, Fraser AG, Buralli S, Magagna A, Salvetti A, Ferrannini E et al. Reduced Left Ventricular Functional Reserve in Hypertensive Patients with Preserved Function at Rest. *Hypertension*. 2005;45(4):619–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000158838.34131.30
 60. 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
 61. Gan L-M, Wikström J, Fritsche-Danielson R. Coronary Flow Reserve from Mouse to Man—from Mechanistic Understanding to Future Interventions. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(5):715–28. DOI: 10.1007/s12265-013-9497-5
 62. Rowell LB. *Human cardiovascular control*. -New York: Oxford University Press; 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
 63. Middlekauff HR. Making the Case for Skeletal Myopathy as the Major Limitation of Exercise Capacity in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(4):537–46. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773
 64. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB et al. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Abnormal Peripheral Oxygen Extraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):286–94. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825
 65. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(12):1296–304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
 66. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal Muscle Composition and Its Relation to Exercise Intolerance in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(7):1211–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.031
 67. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):265–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.055
 68. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired Aerobic Capacity and Physical Functional Performance in Older Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: Role of Lean Body Mass. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(8):968–75. DOI: 10.1093/gerona/glt011
 69. Leite-Moreira AF, Lourenço AP, Roncon-Albuquerque R, Henriques-Coelho T, Amorim MJ, Almeida J et al. Diastolic tolerance to systolic pressures closely reflects systolic performance in patients with coronary heart disease. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(2):251. DOI: 10.1007/s00395-012-0251-y
 70. Heinonen I, Bucci M, Kempainen J, Knuuti J, Nuutila P, Boushel R et al. Regulation of subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112(6):1059–63. DOI: 10.1152/jappphysiol.00732.2011
 71. Kitzman DW, Nicklas BJ, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(9):H1364–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00004.2014
 72. Molina AJA, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):636–45. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.011
 73. Bowen TS, Rolim NPL, Fischer T, Baekkerud FH, Medeiros A, Werner S et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle: Skeletal muscle dysfunction in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):263–72. DOI: 10.1002/ejhf.239
 74. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
 75. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Invited editorial commentary for American Heart Journal mechanisms of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: Central disappointment and peripheral promise. *American Heart Journal*. 2012;164(6):807–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.09.002
 76. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(6):659–67. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958785
 77. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1780–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054
 78. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):33–40. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615
 79. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients with Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2):120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.055
 80. Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann-Lingen C, Duvainage A et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial: Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1067–74. DOI: 10.1002/ejhf.862
 81. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer’s Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMra1106180
 82. Shah SJ. Matchmaking for the Optimization of Clinical Trials of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1339–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.010

Обзор поступил 10.01.19 (Received 10.01.19)