

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

# Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: фантом или реальный самостоятельный синдром с «собственным лицом»?



**Е. Н. Амосова**

Национальный медицинский университет  
имени А. А. Богомольца, Киев

Хотя диагноз сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) устанавливаются не менее чем половине больных с СН [11], зачастую только на основании жалоб и нормальной величины ФВ, и количество таких больных неуклонно возрастает, у большинства врачей этот диагноз не вызывает удовлетворения. Причин тому несколько.

Во-первых, отсутствие четких, простых и до недавнего времени общепринятых «положительных» критериев диагностики дополнительно к нормальной ФВ и отсутствию дилатации левого желудочка (ЛЖ). Предлагавшиеся в течение многих лет показатели диастолической дисфункции как основа для диагноза были сложны для восприятия и менялись с каждым обновлением международных рекомендаций по обе стороны Атлантики, что за последние 10–15 лет происходило с завидной частотой.

Во-вторых, отсутствие сколько-нибудь значительных структурных изменений в миокарде, их неспецифичность и запутанность задекларированных до недавнего времени объяснений патофизиологии.

В-третьих, отсутствие методов лечения с доказанной во многочисленных крупных многоцентровых клинических исследованиях эффективностью при достаточно большом арсенале таковых для больных с СН со сниженной ФВ. Это закономерно вызывает серьезные сомнения не только в состоятельности существующих представлений о механизмах развития СН с сохраненной ФВ, но и в существовании такого типа СН как такового.

Возьму на себя смелость утверждать, что на сегодняшний день мы можем пожать первые плоды осмысления большого количества информации, накопленной в ходе многочисленных исследований разных аспектов СН с сохраненной ФВ и получить ответы на многие волновавшие нас спорные 15вопросы. Хотя не все эти ответы сейчас удовлетворяют нас на 100%, но через рассеивающийся туман идентичность СН с сохраненной ФВ проступает значительно четче.

*Вопрос 1.* Имеет ли СН с сохраненной ФВ свою идентичность?

Понятие СН подразумевает неспособность сердца как насоса обеспечить ткани адекватным для их потребностей в том или ином физиологическом состоянии (покой, нагрузка) количеством крови и/или достижение этого за счет включения компенсаторных механизмов.

В основе СН с сохраненной ФВ лежит характерный паттерн нарушений внутрисердечной гемодинамики в виде смещения кверху кривой зависимости «давление-объем» ЛЖ в покое или при физической нагрузке, что характеризует нарушение его наполнения. Самой частой, но не един-

---

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри 01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

ственной и редко — изолированной причиной является диастолическая дисфункция миокарда в виде ухудшения его активного расслабления или/и повышения пассивной жесткости. В этих условиях повышение давления наполнения ЛЖ (стойкое или эпизодическое) — компенсаторный механизм для поддержания в соответствии с законом Франка–Старлинга более или менее достаточного ударного выброса, что сопровождается повышением давления на путях притока, в том числе в легочных капиллярах.

Установление путем непосредственного измерения при катетеризации сердца повышенного конечнодиастолического давления ЛЖ или давления заклинивания в легочных капиллярах в покое или только при физической нагрузке при неизменных конечнодиастолическом объеме (КДО) и ФВ считается золотым стандартом диагностики СН с сохраненной ФВ в неясных случаях.

Точно оценить состояние расслабления и жесткости миокарда для уточнения возможного вклада диастолической дисфункции в повышение конечнодиастолического давления ЛЖ можно с помощью расчетных показателей, характеризующих диастолическую зависимость «давление–объем» по результатам измерения обоих показателей на протяжении диастолы. Наиболее распространенными из них являются так называемая константа времени расслабления ( $\tau$ ) и константа жесткости ( $\beta$ ) [35, 36]

*Вопрос 2.* Возможно, СН с сохраненной ФВ — это просто «старческое сердце», а не определенный патофизиологический синдром, и уменьшение длительности жизни таких больных связано не с СН, а с многочисленными сопутствующими заболеваниями (коморбидностями)? Ассоциация СН с сохраненной ФВ с пожилым возрастом хорошо известна. По этой причине, а также из-за того, что наиболее частыми этиологическими факторами являются артериальная гипертензия (АГ) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), распространенность таких некардиальных коморбидностей, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек, диагностируемая по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и анемия, а также фибрилляции предсердий, не вызывает удивления.

Современная парадигма патогенеза СН с сохраненной ФВ предполагает важную роль хронического неспецифического воспаления, свойственного коморбидностям [25]. Однако для реализации такого воздействия на микрососуды сердца и миокард с формированием синдрома СН, очевидно, должны быть еще какие-то факторы, обуславливающие уязвимость сердца, — факторы среды и генетические. Так, хотя СН с сохраненной ФВ больше характерна для пожилых лиц, соответствующий

паттерн нарушений внутрисердечной гемодинамики достаточно часто встречается у больных с АГ и/или ХИБС в возрасте до 60 лет.

Факт умеренного нарушения диастолического расслабления (по величине показателя  $E'$ ) с возрастом хорошо известен, но при отсутствии изменений других показателей диастолического наполнения это не сопряжено с повышенным риском госпитализации по поводу СН или смерти [26], что позволило предложить отдельный критерий «нормы»  $E'$  для лиц старческого возраста. В то же время, при сопоставлении с риском оснований для изменения величин «нормы»  $E/E'$  и индекса объема левого предсердия LAVI в этом исследовании не обнаружено.

По данным F. Bursi и соавт. [5], частота умеренной и выраженной диастолической дисфункции ЛЖ у больных с СН с сохраненной ФВ составила 71% по сравнению с 17% у лиц того же возраста (в среднем — 76 лет) в эпидемиологическом исследовании M. Redfield с соавт. [30] с использованием аналогичных критериев оценки, что подтверждает ее ведущую роль в патогенезе.

Что касается коморбидностей, то между больными с СН с сохраненной и сниженной ФВ либо небольшое отличие по их частоте в пользу СН с сохраненной ФВ [1], либо отличие отсутствует [5, 13]. Не выявлено существенного влияния коморбидностей на смертность больных с СН с различной ФВ, за исключением, возможно, ХОЗЛ у больных с СН с сохраненной ФВ [1].

Хотя среди причин смерти больных с СН с сохраненной ФВ доля кардиальных причин меньше, чем у больных со сниженной ФВ, они являются преобладающими [14], а смертность от несердечных причин у больных с СН с сохраненной и сниженной ФВ практически одинакова [10]. В пользу «реальности» патофизиологического синдрома СН с сохраненной ФВ свидетельствует значительно большая смертность больных с этим диагнозом, включенных в многоцентровые исследования, чем сопоставимых по возрасту, полу и частоте коморбидностей больных без СН в исследованиях, посвященных АГ, ИБС и сахарному диабету [6, 21].

Таким образом, представление о СН с сохраненной ФВ как о самостоятельном состоянии (синдроме) со своей патофизиологической идентичностью в настоящее время не вызывает сомнений.

*Вопрос 3.* Является ли СН с сохраненной ФВ начальной, транзитной стадией в формировании фенотипа СН со сниженной ФВ или отдельным фенотипом СН?

Источником сомнений в «самостоятельности» СН с сохраненной ФВ послужили результаты ранних исследований, показавших одноmodalность распределения больных с ХСН по величинам ФВ [32], а также распространенность признаков диастолической дисфункции у больных с СН со сниженной ФВ, с одной стороны, и снижение про-

дольной систолической функции ЛЖ у больных с СН с сохраненной ФВ, с другой. Так, по данным F. Bursi и соавт. [5], умеренная и выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ у больных с ФВ < 50 % отмечалась на 70 % чаще, чем у больных с ФВ > 50 %. Этот факт свидетельствует о распространенности повышения давления наполнения ЛЖ и давления в левом предсердии (ЛП) при СН со сниженной ФВ.

Количество и вес доказательств «самостоятельности» фенотипа СН с сохраненной ФВ заметно перевешивают доводы в пользу его «несамостоятельности». К ним относятся:

- бимодальный характер распределения больных с СН по ФВ в широком диапазоне ее величин в многочисленных крупных исследованиях и регистрах [4, 9];

- различные факторы, которые ассоциируются с развитием двух типов СН при последующем наблюдении за больными. Для СН с сохраненной ФВ — это возраст, женский пол, АГ, фибрилляция предсердий, ХОБЛ, а для СН со сниженной ФВ — мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, почечная дисфункция и анемия при одинаковой частоте сахарного диабета при обоих видах СН [18];

- различный характер ремоделирования ЛЖ при сравнимых фенотипах СН: эксцентрическое ремоделирование с дилатацией полости ЛЖ при сниженной ФВ и эксцентрическое с увеличением толщины стенки без дилатации ЛЖ — при сохраненной;

- значимость в патогенезе СН с сохраненной ФВ повышения артериальной жесткости (артериального эластанса ( $E_a$ )), которое сопровождается пропорциональным повышением конечносистолической жесткости миокарда ЛЖ ( $E_{es}$ ) за счет увеличения развиваемого им конечносистолического давления при малоизмененном конечносистолическом объеме (КСО). Это приводит к увеличению угла наклона конечносистолической зависимости «давление—объем». Сходное пропорциональное повышение  $E_a$  и  $E_{es}$  отличается у больных с АГ без СН [3, 31]. Наоборот, при СН со сниженной ФВ, сопровождающейся увеличением КСО, угол наклона прямой конечносистолической зависимости «давление—объем» и его показатель  $E_{es}$  уменьшаются.

Следствием таких различий в патофизиологии СН с сохраненной и сниженной ФВ являются различия в гемодинамическом эффекте периферических вазодилататоров и диуретиков в отношении выраженности изменений ударного объема и АД [31], а также выполнение сердцем больных с СН с сохраненной ФВ большей работы, чем при сниженной ФВ, для изгнания одного и того же объема крови в систолу, что уменьшает резервные возможности ЛЖ;

- эволюция концентрического ремоделирования ЛЖ у больных с СН с сохраненной ФВ, по крайней мере, вследствие АГ и ХИБС, в эксцентрическое со

снижением ФВ только в редких случаях, связанных с перенесенным Q-инфарктом миокарда [28];

- кардинальные различия морфологии миокарда больных с СН со сниженной и сохраненной ФВ на тканевом, клеточном и субклеточном уровне: 1) в направленности изменений диаметра кардиомиоцитов, 2) плотности миофибрилл, 3) соотношения изоформ белка титина, 4) соотношение содержания металлопротеиназы-1 (ММР) и ее тканевого ингибитора (ММР/ТИМР), 5) изменений активности протеинкиназы G, 6) содержания циклического гуанозинмонофосфата (сГМР), 7) объемного относительного содержания мизимального коллагена (см. ниже) [20, 34];

- похожая выраженность нарушения функционального состояния больных и похожий или мало отличающийся прогноз для жизни [5].

*Вопрос 4.* Являются ли термины «диастолическая СН», «СН с нормальной ФВ» и «СН с сохраненной ФВ» синонимами?

Термин «диастолическая СН» исторически первым применили для обозначения СН как клинического синдрома, обусловленного диастолической дисфункцией [8] — патофизиологическим состоянием, связанным с нарушением расслабления миокарда и/или уменьшением податливости желудочка, чаще — левого, что при определенной выраженности может приводить к повышению давления наполнения [23].

По данным эпидемиологических исследований, доплер-эхокардиографические признаки диастолической дисфункции отмечаются в популяции у 20—30 % взрослых лиц, ассоциируются с пожилым возрастом, сахарным диабетом, АГ, ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [30] и являются независимым фактором риска СН с сохраненной ФВ.

Хотя принято считать, что диастолическая дисфункция вторична по отношению к гипертрофии ЛЖ, в ряде экспериментальных и клинических исследований отмечено ее предшествование развитию гипертрофии миокарда.

Возникновение СН проявляется повышением конечносиистолического давления в ЛЖ > 16 мм рт.ст. и давления на путях притока, что вначале происходит только при физической нагрузке, а позже — и в состоянии покоя, и сопровождается соответствующими неспецифичными симптомами.

Значимость диастолической дисфункции в патогенезе СН у больных с ФВ > 50 % и недилатированным ЛЖ подтверждена сочетанием повышенного конечносиистолического давления с соответствующими изменениями величин расчетных показателей расслабления (константы времени расслабления > 45 мс и константы жесткости камеры > 27 мс, которые характеризуют зависимость между давлением, по данным его непосредственного инвазивного измерения, и объемом ЛЖ. Прои-

зошедшая в последние годы смена термина «диастолическая СН» на термин «СН с сохраненной ФВ» обусловлена неспецифичностью диастолической дисфункции для больных с СН с ФВ > 50%, с одной стороны, и накопленными данными о ее частом «сосуществовании» у таких больных с другими патофизиологическими механизмами повышения конечнодиастолического давления в ЛЖ. К последним относятся:

- сочетанное повышение артериальной и конечносистолической желудочковой жесткости (arterial-ventricular stiffening). Артериальная жесткость, главным образом аорты, развивается при сосудистом старении, которое ускоряется под воздействием факторов сердечно-сосудистого риска и ряда патологических состояний;
- продольная систолическая дисфункция ЛЖ, несмотря на «нормальную» ФВ;
- объемная перегрузка ЛЖ экстракардиального генеза (при ожирении, хронической болезни почек и др.);
- уменьшение вазодилататорного и хронотропного резервов сердца, в том числе из-за дисфункции вегетативной нервной системы;
- легочная гипертензия с нарушением желудочко-желудочкового взаимодействия из-за сдавления ЛЖ извне дилатированным правым желудочком;
- дисфункция ЛП при фибрилляции предсердий (ФП) [4, 16, 17].

Многие из этих патофизиологических факторов (например, ФП, легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, объемная перегрузка) имеют место и при СН со сниженной ФВ.

Хотя «чистоту» диастолической дисфункции без участия других патофизиологических механизмов СН с сохраненной ФВ трудно оценить точно, предполагают, что она встречается не более чем в 44% случаев [5, 27] и у части больных СН с сохраненной ФВ отсутствует вообще.

Как правило, термин «СН с сохраненной ФВ» не используют применительно к симптоматическим больным с синдромом констрикции (констриктивный перикардит), тяжелыми клапанными пороками и в случаях зарегистрированного ранее снижения ФВ.

Термин «СН с нормальной ФВ» является синонимом термина «СН с сохраненной ФВ», однако в настоящее время практически не используется из-за неопределенности «нормы» ФВ. Отрезная величина ФВ как критерий диагноза СН с сохраненной ФВ установлена экспертами эмпирически и за последние 10 лет изменилась с 45% в более ранних рекомендациях до 50% в современных [26].

**Вопрос 5.** Насколько распространена СН с сохраненной ФВ и насколько неблагоприятен ее прогноз по сравнению с СН со сниженной ФВ?

На долю СН с сохраненной ФВ приходится около половины случаев СН [11], причем этот

показатель зависит от возраста, так как среди лиц пожилого и старческого возраста она является преобладающей формой СН [10].

Принято считать, что с дальнейшим постарением населения планеты распространенность СН с сохраненной ФВ будет возрастать, особенно, если не будут найдены прогноз-модифицирующие методы лечения. Есть данные об уменьшении заболеваемости СН со сниженной ФВ в округе Олмстед (США) в период с 2002 до 2010 гг. [10], что авторы связывают с успехами в коррекции факторов риска в популяции.

Смертность больных с СН с сохраненной ФВ не отличается или мало отличается от таковой при сниженной ФВ [2, 24]. По данным проспективного исследования, 5-летняя выживаемость составила соответственно 43 и 46% по сравнению с 72% у сопоставимого по возрасту и полу населения [33]. По другим данным [24], она составляла 35% у обеих категорий больных с СН.

Хотя смертность больных с СН с сохраненной ФВ от кардиальных причин ниже, чем при СН со сниженной ФВ, — 70 и 83% [10] — эти причины преобладают среди причин смерти, составляя не менее 60% [1, 7, 22]. Частоту некардиальных смертей при СН с сохраненной ФВ связывают с наличием коморбидностей.

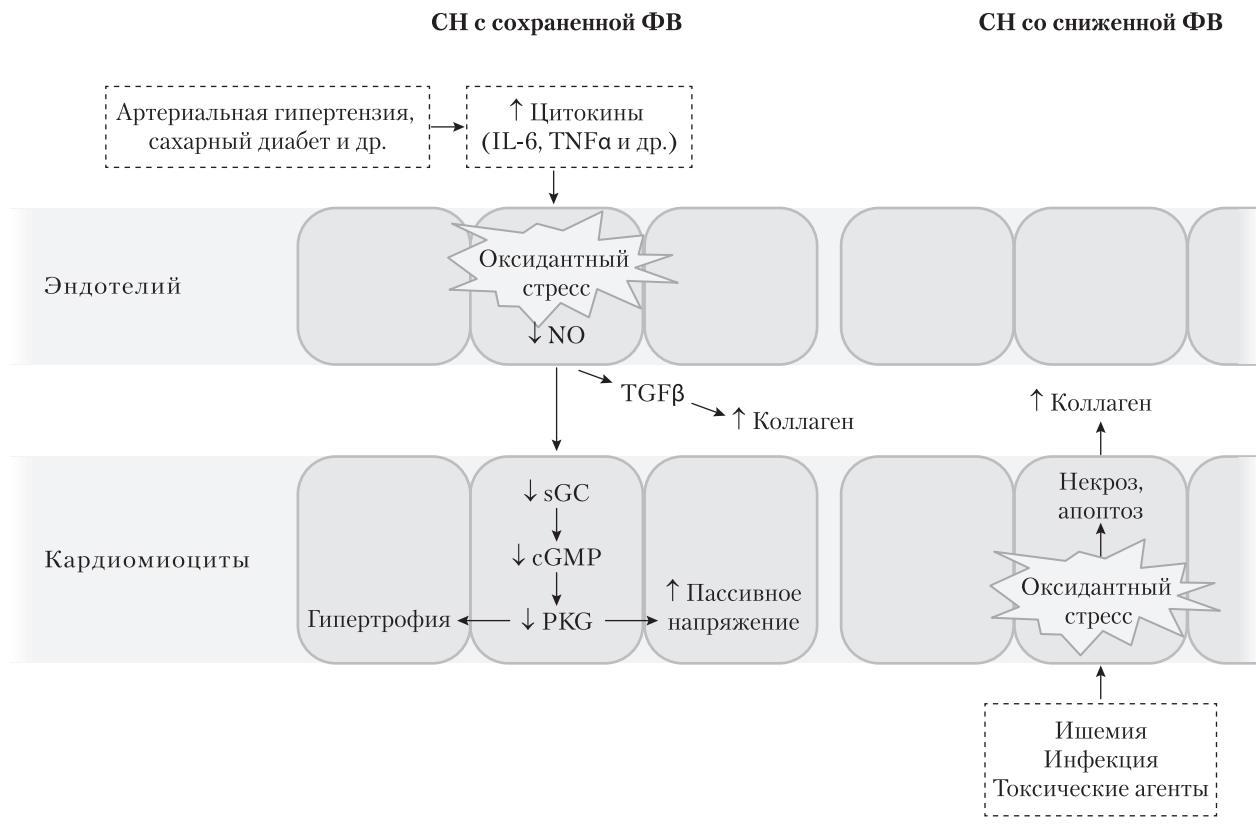
Выраженность ухудшения качества жизни при обоих типах СН также не отличается [15, 19].

**Вопрос 6.** Каковы клеточные и субклеточные механизмы повышения жесткости миокарда при СН с сохраненной ФВ, которые могут служить терапевтическими целями?

Согласно современной парадигме W. Paulus [25], получившей широкое признание, отправной точкой в патогенезе СН с сохраненной ФВ является неспецифическое системное воспаление, сопровождающееся повышением уровня циркулирующих цитокинов и связанное с коморбидностями, прежде всего ожирением и метаболическим синдромом, а также с возрастом.

Ассоциирующийся с воспалением нитрозо-оксидантный стресс в эндотелии микрососудов сердца проявляется образованием пероксинитрита (ONOO-) и уменьшением биодоступности NO, что вызывает снижение активности растворимой гуанилатциклазы в подлежащих кардиомиоцитах (КМЦ), и, как следствие, уменьшение содержания в них cGMP и активности протеинкиназы G (PKG) (рис. 1). Результатом последнего является уменьшение фосфорилирования крупномолекулярного белка цитоскелета КМЦ — титина, который соединяет толстые филаменты саркомеров с Z-дисками и регулирует пассивное напряжение, жесткость и растяжение саркомеров. Это приводит к дисбалансу синтеза двух изоформ титина с преобладанием продукции более жесткой N2B-изоформы и увеличение ее содержания в КМЦ, что влечет за собой





**Рис. 1.** Молекулярные механизмы дисфункции и ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и начальной сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (по Paulus, 2013 [25] с изменениями): sGC – растворимая гуанилатциклаза; IL-6 – интерлейкин-6, TNFα – фактор некроза опухоли α; TGF-β – тканевой фактор роста β; cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; PKG – фосфокиназа G

возрастание их пассивной жесткости. В физиологических условиях PKG тормозит гипертрофию КМЦ, поэтому снижение ее активности запускает этот процесс, что приводит к развитию концентрической гипертрофии и ремоделированию ЛЖ и, как результат, к повышению его жесткости (рис. 2) [25].

Увеличение экспрессии в эндотелиоцитах молекул адгезии с миграцией клеток воспаления из просвета микрососудов в интерстиций, а также уменьшение содержания в КМЦ cGMP и PKG установлено при исследовании эндомикардиальных биоптатов больных с СН с сохраненной ФВ [34].

Кроме изменений титина, увеличение жесткости ЛЖ у больных с СН с сохраненной ФВ обусловлено изменениями внеклеточного матрикса. Под воздействием медиаторов воспаления, в частности TGF-β, продуцируемого мигрировавшими из сосудистого русла моноцитами, происходит увеличение дифференциации фибробластов в миофибробласты и, как следствие, возрастание синтеза коллагена I типа из-за увеличения экспрессии соответствующих генов. Одновременно угнетается катаболизм коллагена, главным образом, того же I типа, из-за смещения баланса в оси «ММП–тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП)» в сторону преоб-

ладания активности последнего. В настоящее время ТИМП является предметом активного изучения как потенциальный биомаркер СН с сохраненной ФВ [12]. В результате упомянутых изменений объемная плотность коллагеновых волокон увеличивается, что отмечено при микроскопии эндомикардиальных биоптатов больных с СН с сохраненной ФВ, а возрастание содержания в миокарде фиброзной ткани визуализируется при магнитно-резонансной томографии сердца и коррелирует с выраженностью диастолической дисфункции [29]. Одновременно с нарушениями жесткости КМЦ дефицит NO вызывает ухудшение активного расслабления миокарда из-за уменьшения обратного захвата ионов  $Ca^{2+}$  саркоплазматическим ретикулом в условиях сниженной активности PKG и дефицита АТФ, необходимого для обеспечения этого активного процесса [25].

Оксидативный стресс при неспецифическом системном воспалении отмечается и при СН со сниженной ФВ, однако в отличие от СН с сохраненной ФВ он происходит не в эндотелии коронарных артерий, а в КМЦ, будучи связанным с их некрозом и апоптозом под влиянием ишемии, инфекций и токсических агентов (см. рис. 1).



**Рис. 2.** Современная парадигма патофизиологии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (по Redfield, 2016, с доп.): КДД – конечнодиастолическое давление; КМЦ – кардиомиоциты; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Утрата КМЦ, которая не происходит при СН с сохраненной ФВ, приводит к увеличению конечнодиастолического напряжения стенок, что вызывает нарушение баланса между образованием и разрушением коллагена с преобладанием последнего и, как следствие, — к дилатации ЛЖ и эксцентрическому ремоделированию. Очаги погибших КМЦ замещаются соединительной тканью, которая визуализируется в миокарде в виде отдельных локусов.

*Конфликта интересов нет.*

В фульминантной стадии СН со сниженной ФВ присоединяется системная эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся дефицитом образования NO [25].

В свете новой парадигмы патогенеза СН с сохраненной ФВ перспективной терапевтической целью представляется восполнение дефицита NO, который развивается вначале при физической нагрузке, а позднее в покое, и повышение активности PKG.

## Литература

1. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59 (11). — P. 998–1005. Doi:10.1016/j.jacc.2011.11.040
2. Bhatia R. S., Tu J. V., Lee D. S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 260–269.
3. Borlaug B. A., Lam C. S., Roger V. L. et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 410–418. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013
4. Borlaug B. A., Redfield M. M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum // Circulation. — 2011. — Vol. 123. — P. 2006–2013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954388.
5. Bursi F., Weston S. A., Redfield M. M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 2209–2216.
6. Campbell R. T., Jhund P. S., Castagno D. et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-PRESERVED, and I-PRESERVE? // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 60. — P. 2349–2356.
7. Chan M. M. Y., Lam C. S. P. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? // Eur J Heart Fail. — 2013. — Vol. 15 (6). — P. 604–613. doi: 10.1093/eurjhf/hft062
8. European Study Group on Diastolic Heart Failure How to diagnose diastolic heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 990–1003.
9. Fonarow G. C., Stough W. G., Abraham W. T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50. — P. 768–777.

10. Gerber Y., Weston S. A., Redfield M., Chamberlain A. M. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in olmstead county, Minnesota, 2000–2010 // *JAMA.* – Intern. Med. – 2015. – Vol. 176. – P. 996–1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
11. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics -2013 update: A report from the american heart association // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. e6–e245.
12. Gonzalez A., Lopez B., Querejeta R. et al. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1418–1424. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149112
13. Goyal P., Almar 2000 Z. I., Horn E. M. et al. Characteristics of hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction // *Am. J. Med.* – icine. – 2016. – Vol. 129. – P. e615–635.
14. Henkel D. M., Redfield M. M., Weston S. A. et al. Death in heart failure: a community perspective // *Circ Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 91–97.
15. Hoekstra T., Lesman-Leegte I., van Veldhuisen D. J. et al. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 1013–1018. doi: 10.1093/eurjhf/hfr072.
16. Kawaguchi M., Hay I., Fetcs B., Kass D. A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 714–720.
17. Lam C. S. P., Roger V. L., Rodeheffer R. J. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 1119–1126.
18. Lam C. S., Lyass A., Kraigher-Krainer E. et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 24–30.
19. Lewis E. F., Lamas G. A., O'Meara E. et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in charm // *Eur J Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 83–91.
20. Lopez B., Gonzalez A., Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1645–1654.
21. Mohammed S. F., Borlaug B. A., Roger V. L. et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5. – P. 710–719.
22. Mangla A. Kane J., Beaty E. et al. Comparison of predictors of heart failure-related hospitalization or death in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 1907–1912.
23. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.
24. Owan T. E., Hodge D. O., Herges R. M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
25. Paulus W. J., Tschöpe 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. – Vol. 62 (4). – P. 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
26. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. | 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw 128. doi: 10.1093/eurheartj/ehw 128.
27. Prasad A., Hastings J. L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction // *Circ Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 617–626.
28. Rame J. E., Ramilo M., Spencer N. 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. – Vol. 93. – P. 234–237.
29. Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1868–1877. DOI: 10.1056/NEJMcp1511175
30. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Burnett J. C. Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 194–202.
31. Schwartzberg S., Redfield M. M., From A. M. et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 442–451. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
32. Solomon S. D., Anavekar N., Skali H. et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3738–3744.
33. Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 339–347. doi: 10.1093/eurheartj/ehm554.
34. van Heerebeek L., Hamdani N., Falcao-Pires I. et al. Low myocardial protein kinase g activity in heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126 (7). – P. 830–839. doi: 10.1161/circulationaha.111.076075.
35. Westermann D., Kasner M., Steendijk P. et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (16). – P. 2051–2060. doi: 10.1161/circulationaha.107.716886.
36. Zile M. R., Baicu C. F., Gaasch W. H. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1953–1959.