

Желудочно-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертензии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса

**Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, Р.Е. Ахметов,
И.С. Гончаров, И.М. Амирбегишвили**

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Виллевальде С.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Ахметов Р.Е. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Гончаров И.С. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Амирбегишвили И.М. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

В статье рассматриваются вопросы взаимодействия левого желудочка (ЛЖ) и артериальной системы (так называемое ЛЖ-артериальное взаимодействие), являющегося важнейшей детерминантой функционирования сердечно-сосудистой системы и энергетики сердца, в норме, при старении и при различных заболеваниях.

Ключевые слова: левый желудочек, желудочно-артериальное взаимодействие, сердечная недостаточность, фракция выброса, старение.

Ventricular-vascular interaction: the role of hypertension and the impact in systolic heart failure and in heart failure with preserved ejection fraction

**Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, S.V. Villevalde, R.E. Akhmetov,
I.S. Goncharov, I.M. Amirbegishvili**

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The article discusses ventricular-vascular interaction that is a key factor of cardiovascular functioning and heart energy profile in healthy individuals, in aging, and in different pathological states.

Key words: left ventricle, ventricular-vascular interaction, heart failure, ejection fraction, aging.

Статья поступила в редакцию: 09.10.13. и принята к печати: 29.10.13.

Введение

Современный мир стареет. Например, предполагается, что к 2030 году 71 миллион людей в США будут старше 65 лет, что составит около 20 % населения. Возраст значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость даже в отсутствии других факторов риска. Риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 60 раз выше у человека 80 лет по сравнению с 40-летним. С возрастом увеличивается риск не только явных заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и субклинических — малосимптомных и бессимптомных — состояний. Таким образом, старение населения представляет собой важную проблему здравоохранения в XXI веке.

Функционирование сердечно-сосудистой системы направлено на обеспечение эффективного давления и кровотока в тканях в покое и при физической нагрузке.

Для понимания функционирования левого желудочка (ЛЖ) (обеспечение давления и потока выброса) необходимо не только исследование характеристик собственно ЛЖ (мощности сокращения и ударного выброса), но и модулирующего влияния артериальной системы на его структурно-функциональное состояние. Эти модулирующие

характеристики сосудистого русла включают емкость и инерционные свойства аорты, емкостное сопротивление микроциркуляторного русла. Взаимодействие ЛЖ и артериальной системы (ЛЖ-артериальное взаимодействие) — важнейшая детерминанта функционирования сердечно-сосудистой системы и энергетики сердца. ЛЖ-артериальное взаимодействие (E_A/E_{LV}) описывается отношением эффективного артериального эластанса (E_A) к конечно-систолическому эластансу ЛЖ (E_{LV}), представление о которых дает петля взаимосвязи «давление-объем» (рис. 1) [1].

Левожелудочково-артериальное взаимодействие

Золотым стандартом оценки артериальной постнагрузки, противостоящей выбросу ЛЖ независимо от функции ЛЖ, является импеданс аорты, который определяется на основании анализа Фурье взаимосвязи «давление-объем» в аорте [2]. При этом импеданс аорты описывается частотными показателями, в то время как сокращение ЛЖ — временными, что затрудняет прямое сравнение функции аорты и ЛЖ. Показатели артериальной нагрузки (E_A) и сокращения ЛЖ (E_{LV}), имеющие одинаковые единицы измерения, которые могли бы

Рисунок 1. Взаимосвязь между объемом и давлением в левом желудочке



Примечание: Эффективный артериальный эластанс представлен кривой с отрицательным уклоном, соединяющей точки конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического давления (КСД). Желудочковый эластанс E_{LV} представлен наклонной прямой, проходящей через точки V_0 и КСД. Закрашенная область соответствует ударной работе сердца, заштрихованная — потенциальной энергии. ЛЖ — Левый желудочек; КСД — давление в левом желудочке в конце систолы; КДО — объем левого желудочка в конце диастолы; КСО — конечный систолический объем, объем левого желудочка в конце систолы; Y_O — ударный объем, объем крови, выбрасываемый левым желудочком при каждом сокращении, вычисляется путем вычитания КСО из КДО.

быть сравнены напрямую, эластансы, отражающие изменение давления для данного изменения объема, были предложены в 1983 году [3].

В отличие от специфических характеристик артериального русла, показатель артериального эластанса (E_A) упрощает артериальную нагрузку до интегративного индекса, включающего основные элементы артериальной нагрузки — общее периферическое сопротивление (которое в основном зависит от состояния мелких артерий), общий артериальный комплаенс (определяемый преимущественно центральными артериями эластического типа), характеристики импеданса и длительность систолы и диастолы [3]. E_A прямо связан с частотой сердечных сокращений (ЧСС) и периферическим сопротивлением и обратно — с комплаенсом [4]. Таким образом, E_A может рассматриваться как мера сетевой артериальной нагрузки на ЛЖ. E_A может быть измерен инвазивно как отношение конечно-систолического давления к ударному объему, что отражает артериальную нагрузку от импеданса аорты и артериального комплаенса [5]. Инвазивно E_A определяется по петле зависимости давление-объем как прямая с отрицательным наклоном, соединяющая точки конечного диастолического объема и конечного систолического давления (рис. 1). Оценка E_A возможна при неинвазивном определении соответствующих параметров при эхокардиографии.

Сократительная функция ЛЖ также может быть описана по петле взаимосвязи «конечного систолического давления и объема». Левожелудочковый эластанс (E_{LV}) — относительно независимая от нагрузки характеристика сокращения ЛЖ (жесткость полости ЛЖ в конце систолы). Повышение сократимости отражается ростом угла наклона и смещением кривой, характеризующей взаимосвязь конечного систолического давления и объема влево. Такие изменения отражают то, что ЛЖ генерирует больше давления на данный объем ЛЖ. Кроме инотропных свойств, на E_{LV} влияют геометрия (структурное ремоделирование) ЛЖ и биохимические свойства миокарда (жесткость и комплаенс миоцитов, соотношение мышечных элементов, фиброзной ткани и коллагена в стенке ЛЖ), определяющие конечную систолическую жесткость [6]. Повышение жесткости ЛЖ вследствие ремоделирования приводит к повышению E_{LV} . Это требует осторожности при интерпретации значения повышенного E_{LV} , особенно при нормальной систолической функции ЛЖ. Таким образом, E_{LV} может рассматриваться как интегральная характеристика функционирования ЛЖ, которая может быть сопоставлена с интегральной характеристикой артериальной нагрузки E_A . Важ-

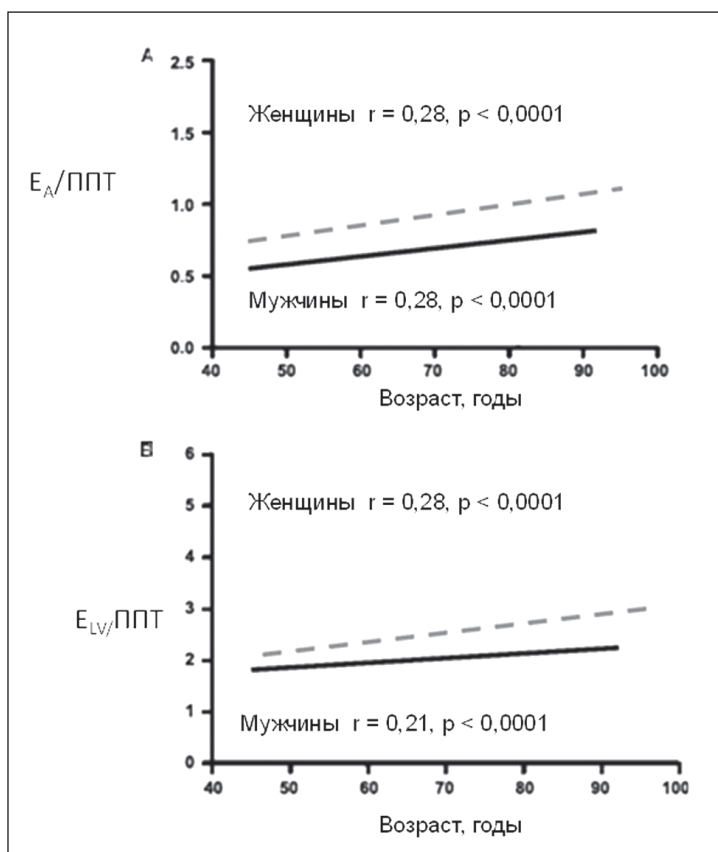
но отметить, что E_A и E_{LV} имеют общие единицы измерения, их отношение (E_A/E_{LV}) характеризует взаимодействие между сердцем и артериальной системой и предоставляет информацию о том, как давление и поток изменяются при состояниях с различной нагрузкой.

В покое у здоровых людей характеристики сердца и артерий строго соответствуют друг другу, что обеспечивает максимальную работу сердца, мощность и эффективность сокращения [7]. Исследования на изолированных собачьих сердцах показали, что эффективная ударная работа сердца оптимальна при E_A/E_{LV} в диапазоне 0,3–1,3 [8]. У здоровых людей оптимальный диапазон E_A/E_{LV} составляет от 0,7 до 1,0 [9, 10]. При физической нагрузке возникает острое несоответствие между артериальной системой и ЛЖ вследствие диспропорционального повышения E_{LV} относительно E_A [9]. В результате E_A/E_{LV} снижается для обеспечения эффективной работы сердца, для обеспечения энергетических потребностей организма. Рассмотрим нарушения отношения E_A/E_{LV} в покое и при нагрузке, которые происходят по мере старения и иллюстрируют, как взаимодействие «возраст-болезнь» отражается на E_A/E_{LV} и как терапевтическое воздействие может влиять на соотношение артериального и ЛЖ эластансов.

Здоровое старение и желудочково-артериальное взаимодействие в покое

Многочисленные исследования показали градиентное повышение E_A по мере старения. В двух небольших клинических исследованиях E_A оценивался инвазивно и повышался на 44–73 % ($p < 0,01$) в возрастном диапазоне от 20 до 70 лет [11, 12]. Несмотря на очевидное преимущество этих исследований ввиду использования инвазивной оценки E_A , малые размеры выборки и включение больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентов, получавших хроническую медикаментозную терапию [12], полученные данные обладают ограниченным значением в отношении понимания влияния здорового старения на E_A . Исследования с неинвазивной оценкой E_A также показали повышение E_A с возрастом. При обследовании 623 человек показано наличие ассоциированного с возрастом повышения E_A , индексированного к площади поверхности тела как у мужчин ($r = 0,18$, $p < 0,01$), так и у женщин ($r = 0,13$, $p = 0,02$) [10]. Включение в анализ лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями усиливало ассоциированные с возрастом изменения показателя независимо от пола (для мужчин $r = 0,28$, $p < 0,001$, для женщин $r = 0,28$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Рисунок 2. Взаимосвязь между возрастом и артериальным (E_A) и левожелудочковым (E_{LV}) эластансами, нормированными к площади поверхности тела у мужчин и женщин в покое



Примечание: Показаны коэффициенты корреляции по Пирсону и достоверности для каждой взаимосвязи. При увеличении возраста отмечается увеличение как E_A , так и E_{LV} . Повышение E_{LV} с возрастом у женщин выражено значительно, чем у мужчин. Во всех возрастных диапазонах E_A , E_{LV} и E_A выше у женщин, чем у мужчин.

Специфические механизмы повышения E_A с возрастом отражают изменения свойств артерий на протяжении жизни. E_A — параметр, характеризующий артериальную нагрузку вследствие как сосудистого сопротивления, так и пульсатильных свойств артерий, и, следовательно, подвержен влиянию изменений артериального комплаенса, отраженной волны и характеристик импеданса [13]. В течение двух десятилетий в ходе Балтиморского исследования изучались влияния старения на многочисленные аспекты структурно-функционального состояния артерий в популяции людей, регулярно проходящих скрининговые обследования для выявления клинически явных и скрытых сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что в покое периферическое сопротивление являлось доминирующим фактором, влияющим на E_A [14], изменения периферического сопротивления с возрастом были гетерогенны, повышение периферического сопротивления в покое по мере старения отмечалось только у здоровых женщин, но не у мужчин. Действительно, повышение E_A с возрастом, отмеченное в исследовании [10], не было следстви-

ем повышения периферического сопротивления, поскольку не было выявлено взаимосвязи между возрастом и периферическим сопротивлением. На E_A также влияют артериальная ригидность и повышение пульсатильности артериального давления (АД) с возрастом [15]. Это определяет необходимость повышения конечного систолического давления для выброса крови, что в свою очередь приводит к повышению E_A . Данные Балтиморского исследования указывают на то, что здоровое старение ассоциировано с увеличением диаметра корня аорты, толщины интимо-медиального слоя сонных артерий и повышением ригидности крупных артерий эластического типа [10, 16], позволяет рассматривать повышение E_A с возрастом как следствие повышения артериальной ригидности. Итак, увеличение E_A по мере старения во многом обусловлено повышением артериальной ригидности.

На повышение E_A с возрастом сердце отвечает соответствующим повышением E_{LV} [10–12]. E_{LV} у мужчин в возрасте ≈ 60 лет на 28 % выше, чем у 30-летних [11]. Повышение E_{LV} отмечается как у мужчин, так и у женщин (рис. 2) [10]. Можно предпола-

гать, что повышение E_{LV} — компенсаторная реакция по отношению к повышению E_A , чтобы отношение E_A/E_{LV} обеспечивало максимальную эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы в покое. Действительно, между E_A и E_{LV} существует значимая взаимосвязь с диапазоном значений коэффициента корреляции от 0,50 до 0,73 [12, 17], что означает, что изменение E_A объясняет около 25 % изменений E_{LV} . Столь небольшой вклад изменений артериального эластанса в изменения ЛЖ эластанса не удивителен, поскольку на оба показателя влияют разнообразные факторы.

Таким образом, более пожилые люди с повышенной артериальной ригидностью (а следовательно, и повышенным E_A) в большей степени склонны иметь повышенную ригидность ЛЖ (то есть E_{LV}), иными словами, более жесткое сердце взаимодействует с более жесткой артериальной системой. Поскольку с возрастом происходит согласованное повышение E_{LV} , так и E_A , их отношение E_A/E_{LV} остается относительно постоянным и обеспечивает эффективное взаимодействие сердца и артериальной системы [10–12]. Однако имеются половые различия E_A/E_{LV} с возрастом: у здоровых женщин отмечается незначительное снижение E_A/E_{LV} , что отражает диспропорциональное повышение желудочкового эластанса E_{LV} по сравнению с артериальным E_A и означает большее влияние возраста на свойства ЛЖ по сравнению с характеристиками артерий у женщин по сравнению с мужчинами [10].

Считая E_{LV} независимой от нагрузки характеристикой сократимости ЛЖ [18], можно предполагать, что повышение E_{LV} с возрастом (более выраженное у женщин) отражает повышение сократимости. Однако это маловероятно, поскольку остальные функции ЛЖ с возрастом не улучшаются [19]. Что же действительно отражает повышение E_{LV} ? На E_{LV} влияют структурные/геометрические и биохимические факторы (ригидность и комплаенс миоцитов, соотношение миоцитов, соединительной ткани и коллагена в сердечной стенке), определяющие конечную систолическую жесткость ЛЖ [1, 6]. Старение ассоциировано с нарушением структуры ЛЖ, что наиболее отчетливо проявляется уменьшением количества миоцитов и увеличением толщины стенки ЛЖ, накоплением коллагена в миокарде [20]. Итак, увеличение E_{LV} с возрастом отражает различия геометрии ЛЖ и его структуры между молодыми и пожилыми. Концентрическое ремоделирование приводит к более высокому E_{LV} [17]. Однако повышение E_{LV} не является следствием изменения размера полости ЛЖ, поскольку те же изменения

наблюдаются при нормировании E_{LV} к конечному диастолическому объему (грубой оценке размера полости ЛЖ). С возрастом в миокарде наблюдается увеличение количества коллагена и изменение его физических свойств за счет неэнзиматического кросс-линкинга [20]. Следовательно, повышение E_{LV} с возрастом, наиболее вероятно, является следствием сочетания ремоделирования ЛЖ и, в большей степени, утраты миоцитов с повышением содержания коллагена в миокарде, что делает его более ригидным.

Здоровое старение и желудочково-артериальное взаимодействие при физической нагрузке

Описаны разнообразные реакции E_A на физическую нагрузку: увеличение [9, 21], снижение [22] или отсутствие изменений [11]. Ответ E_A на нагрузку зависит от изменения его составляющих и подчиняется закону Франка-Старлинга [23]. E_A линейно связан с ЧСС и периферическим сопротивлением и обратно — с артериальным комплаенсом [4, 21, 23]. Сопротивление и комплаенс обычно снижаются во время физической нагрузки (отражая, соответственно, снижение сопротивления кровотоку в микроциркуляторном русле и увеличение жесткости проводящих артерий), относительный вклад пульсатильного компонента (комплаенса) в E_A увеличивается, и при 80 % пиковой нагрузки резистивный и пульсатильный компоненты вносят приблизительно равный вклад в E_A [21]. С возрастом снижается способность организма повышать ЧСС и снижать сосудистое сопротивление во время физической нагрузки. Кроме того, снижение комплаенса во время физической нагрузки также лимитировано из-за исходно более высокого пульсового давления [19]. С возрастом происходит снижение максимальных сердечно-сосудистых ответов, и сердечно-сосудистый дефицит начинает проявляться уже на нижней границе максимальной нагрузки и очевиден на субмаксимальном ее уровне [19]. В исследовании, в котором напрямую изучалось ассоциированное с возрастом изменение E_A/E_{LV} у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, показано, что E_A повышается во время физической нагрузки, и эта реакция не различается между молодыми и пожилыми субъектами [9]. Возможно, уменьшение изменений сопротивления, комплаенса и ЧСС компенсируется более выраженным повышением АД во время физической нагрузки у пожилых по сравнению с молодыми [24]. Представляется, что некоторые компоненты изменений E_A взаимосвязаны [23]. Так, большее сохранение комплаенса во время нагрузки ассоциировано с

большим уменьшением сопротивления и, соответственно, меньшим увеличением среднего и пульсового давления. Это позволяет предположить тандемное, взаимосвязанное изменение сопротивления и комплаенса, что отражает возможность «содружественной» реакции периферических и центральных артерий.

Изменение E_A во время физической нагрузки связано со специфическим характером изменений объемов и функции ЛЖ: изменение E_A обратно взаимосвязано с увеличением конечного диастолического объема. У лиц с выраженным повышением E_A во время нагрузки выявляется утрата механизма Франка-Старлинга, независимо от возраста, пола и размера тела [23]. Сердечно-сосудистая система отвечает на нагрузку увеличением сердечного выброса преимущественно путем увеличения ЧСС и ударного объема. Перфузия тканей зависит от способности ЛЖ генерировать поток и поддерживать перфузионное давление. Следовательно, скорость и сила сокращения ЛЖ увеличивается во время нагрузки, и это отражается в увеличении E_{LV} [7]. В отличие от E_A , старение уменьшает прирост E_{LV} во время нагрузки. Уменьшение прироста E_{LV} с возрастом проявляется на уровне 50 % максимальной нагрузки, а на уровне максимальной нагрузки у пожилых мужчин и женщин (> 60 лет) этот прирост на 40–55 % меньше, чем у мужчин и женщин < 40 лет [9]. Следствием снижения прироста E_{LV} в ответ на нагрузку становится менее выраженное уменьшение E_A/E_{LV} [9]. Связанное с возрастом нарушение ЛЖ-артериального взаимодействия на пике нагрузки ассоциировано с уменьшением прироста фракции выброса (ФВ). Отношение E_A/E_{LV} обратно связано с ФВ [$E_A/E_{LV} \approx (1/ФВ) - 1$] [25]. Преимущество E_A/E_{LV} над ФВ заключается в том, что исследование составляющих E_A/E_{LV} позволяет оценить, является ли нарушение ЛЖ-артериального взаимодействия следствием изменений свойств артерий, ЛЖ или обоих компонентов.

Следовательно, старение ассоциировано со снижением резервов ЛЖ-артериального взаимодействия E_A/E_{LV} (меньшими значениями разницы E_A/E_{LV} на пике нагрузки и в покое), ФВ и ЛЖ эластанса E_{LV} (уменьшением разницы E_{LV} на пике нагрузки и в покое) [9]. В отличие от состояния покоя, когда прирост E_{LV} может отражать усиление сокращения ЛЖ, его концентрическое ремоделирование или повышение жесткости миокарда вследствие нарушения биохимических свойств, повышение E_{LV} во время нагрузки отражает увеличение его инотропных свойств. Это позволяет предполагать снижение сократимости ЛЖ с возрастом.

Взаимное влияние старения и сердечно-сосудистых заболеваний: левожелудочково-артериальное взаимодействие

Старение нередко связано с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что распространенность сердечно-сосудистых факторов риска — ожирения, дислипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ) (часто сочетающихся друг с другом) — увеличивается с возрастом. Несмотря на то, что изучение ассоциированных с возрастом изменений структуры артерий и сердца при «здоровом» старении предоставляет важную информацию, возможность экстраполяции этих данных на людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами весьма ограничена. Сочетанные эффекты возраста и заболевания имеют важные последствия в отношении ЛЖ-артериальной сопряженности как в покое, так и при физической нагрузке.

Артериальная гипертензия

Распространенность АГ увеличивается с возрастом, относительный риск ее развития у лиц в возрасте старше 40 лет составляет приблизительно 90 % [26]. При АГ ускоряются связанные с возрастом изменения структуры и функций артерий и ЛЖ. Известно, что у пациентов с АГ больше толщина интимы-медии сонных артерий, выше ригидность аорты и магистральных артерий и интенсивность отраженной волны, чем у лиц с нормальным АД соответствующего возраста и пола. АГ сопровождается ремоделированием ЛЖ и фиброзом миокарда. Величины артериального и желудочкового эластансов выше соответственно на 15–60 и 16–95 % у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД [11, 27]. Тем не менее, как и при старении, ЛЖ-артериальное взаимодействие (E_A/E_{LV}) сохраняется [11]. Однако имеются половые различия. Сохранение ЛЖ-артериального взаимодействия вследствие тандемного увеличения E_A и E_{LV} отмечено при сравнении мужчин с систолической АГ и нормальным АД. Напротив, у женщин с систолической АГ соотношение E_A/E_{LV} в покое было на 23 % ниже, чем у женщин с нормальным АД, и эта особенность сохранялась после коррекции по возрасту [28]. Более низкое соотношение E_A/E_{LV} у женщин с систолической АГ было обусловлено диспропорциональным повышением эластанса ЛЖ по сравнению с артериальным (45 и 16 % соответственно), что позволяет предполагать наличие у женщин адаптационных процессов, направленных на ограничение влияния систолической АГ на сосудистое русло, или, альтернативно, более выраженное влияние систолической АГ на ЛЖ эластанс по сравнению с артериальным.

Данные о влиянии физических нагрузок на ЛЖ-артериальное взаимодействие при АГ ограничены. Показано, что у пациентов с АГ изменения E_A , E_{LV} и E_A/E_{LV} при субмаксимальной и максимальной нагрузках сопоставимы с таковыми у лиц с нормальным АД соответствующего возраста и пола [29]. Напротив, при изучении изменений E_A/E_{LV} на высоте и на 50 % от максимальной нагрузки при велоэргометрии у пациентов с систолической АГ и у лиц с нормальным уровнем АД было показано, что резерв E_A/E_{LV} сопоставим у мужчин, но на 61 % ниже у женщин с систолической АГ по сравнению с женщинами с нормальным АД ввиду нарушения E_A/E_{LV} в покое у женщин с систолической АГ [28].

Ожирение

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (сахарный диабет, АГ, ИБС, инсульт и некоторые виды рака) увеличивается с возрастом. Ожирение и АГ нередко сочетаются, что затрудняет выделение изменений, связанных именно с ожирением. У лиц с ожирением (14 % получали антигипертензивные препараты) отмечалось увеличение диаметра сонных, плечевых и бедренных артерий с возрастом, и эта тенденция сохранялась после коррекции по различию уровней АД, приему препаратов и курению [30]. Увеличение индекса массы тела ассоциировано с уменьшением растяжимости артерий и повышением артериальной ригидности [30]. У лиц с неосложненным ожирением (без сердечно-сосудистых заболеваний) повышенный индекс массы тела (45 ± 5 против 21 ± 2 кг/м²) ассоциирован с повышением индекса массы миокарда ЛЖ (независимо от метода нормирования — к росту или площади поверхности тела) и увеличением конечного диастолического объема (без коррекции и при индексировании к росту) [31]. Несмотря на такие изменения со стороны артериального русла, структуры и функции ЛЖ, увеличение E_A и E_{LV} в покое у лиц с ожирением по сравнению с людьми без ожирения, ЛЖ-артериальное взаимодействие E_A/E_{LV} у них сохранялось независимо от размеров тела. У лиц с различными категориями индекса массы тела отмечалась сопоставимая ФВ, обратно взаимосвязанная с E_A/E_{LV} [31].

Требуется изучения вопрос, является ли увеличение E_A и E_{LV} при ожирении следствием патологических эффектов жировой ткани на функцию сердечно-сосудистой системы или нормальную физиологическую взаимосвязь между размером тела и функцией сердечно-сосудистой системы. В любом случае для выполнения адекватных клинических и научных сравнений необходимо учи-

тывать различия в размере тела [32, 33]. Без такой коррекции E_A и E_{LV} несколько снижены (на 4 и 3 % соответственно) у лиц с ожирением по сравнению со здоровыми людьми без ожирения, и напротив, при нормировании E_A и E_{LV} по площади поверхности тела E_A и E_{LV} на 16–20 и 18–19 % выше ($p < 0,001$) при ожирении по сравнению с контролем [34]. Независимо от способа нормирования не обнаруживается связи между ожирением и E_A/E_{LV} [34].

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) — синдром, который характеризуется неспособностью сердца перекачивать достаточное количество крови для обеспечения потребностей метаболизма в тканях организма. Развитие СН может быть следствием неспособности ЛЖ адекватно наполняться (нарушение диастолической функции) или сокращаться (нарушение систолической функции). Характер нарушений ЛЖ-артериального взаимодействия различается в зависимости от типа СН.

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

СН со сниженной ФВ характеризуется уменьшением ФВ и сократимости ЛЖ в покое. При этом типе СН отмечается смещение зависимости «конечное систолическое давление-объем» вниз и вправо, что отражает снижение E_{LV} . Вследствие снижения ударного объема и повышения ЧСС и периферического сопротивления повышается E_A . Повышение E_A и снижение E_{LV} приводит к 3–4-кратному увеличению E_A/E_{LV} (до 1,3–4,3) [35, 36]. Это субоптимальное взаимодействие отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца.

У больных СН со сниженной ФВ при физической нагрузке ожидаемое снижение E_A/E_{LV} вследствие повышения E_{LV} и каких-либо изменений E_A отсутствует [37]. Таким образом, ограниченная способность организма пациентов с СН со сниженной ФВ увеличивать функцию сердца во время стресса (нагрузки) включает выраженный дефицит резерва и ЛЖ, и артериального эластансов.

Недавно опубликованные данные проспективного наблюдения за 466 пациентами с СН со сниженной ФВ в течение 3–4 лет показали, что повышение E_A/E_{LV} наряду со снижением ФВ и увеличением размеров ЛЖ, ассоциировано со значимым повышением риска неблагоприятных исходов. Подобной ассоциации не установлено для E_{LV} . Это позволяет рассматривать E_A/E_{LV} как дополнительный неинвазивный параметр, имеющий прогностическое значение при СН [38].

Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

СН с сохранной ФВ отмечается примерно у 40 % пациентов с СН [39]. Этот тип СН становится более распространенным с возрастом, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, а также у больных систолической АГ [40].

ЛЖ-артериальное взаимодействие привлекает особое внимание с точки зрения изучения соответствия функций сердца (систолической и диастолической) и артериального русла как патофизиологического механизма развития СН с сохранной ФВ. Некоторые из патофизиологических изменений, наблюдаемых при этом типе СН, могут рассматриваться как нормальная возрастная адаптация. Так, относительный риск (корректированный по полу, расе, анамнезу, характеристикам при поступлении) развития СН с сохранной ФВ составляет 10–27 % в возрасте между 65 и 90 годами [41]. Однако патофизиологические изменения, наблюдаемые при СН с сохранной ФВ, не могут быть объяснены только возрастом. Например, по сравнению с сопоставимыми по возрасту людьми с нормальным АД, у пациентов с СН с сохранной ФВ значения E_A обычно на 40 % выше, чем E_{LV} , то есть у них эти различия почти в 2 раза больше. Соответственно, E_A/E_{LV} при СН с сохранной ФВ существенно ниже, чем у здоровых [42]. Однако при сравнении больных СН с сохранной ФВ с соответствующими по возрасту больными АГ значения E_A/E_{LV} сопоставимы ввиду тандемного повышения E_A (приблизительно на 40 %) и E_{LV} (приблизительно на 50 %) у первых [42]. В достаточно крупных эпидемиологических исследованиях с неинвазивной оценкой E_A/E_{LV} у больных СН с сохранной ФВ отмечалось соответствие между повышением E_A и E_{LV} и сопоставимое отношение E_A/E_{LV} по сравнению с контрольной группой без АГ и СН; не было обнаружено различий E_A , E_{LV} и E_A/E_{LV} и между больными АГ при сравнении в зависимости от наличия СН с сохранной ФВ [17, 27]. Предполагается, что повышение E_{LV} у больных СН с сохранной ФВ по сравнению с лицами без АГ не является следствием ремоделирования ЛЖ, но наиболее вероятно, связано с повышением пассивной жесткости миокарда [17]. Однако у абсолютного большинства пациентов с СН с сохранной ФВ, представленных в эпидемиологических исследованиях, отмечается АГ (> 95 %), что может вносить вклад в то, что повышение E_A и E_{LV} соответствуют друг другу. Действительно, у некоторых пациентов с СН с сохранной ФВ и нормальным АД значения E_A и E_{LV} сопоставимы с таковыми у здоровых [43]. Эти данные подчеркивают сложности понимания

патофизиологических механизмов состояния, объединяющего гетерогенную группу пациентов.

Показана важность нарушения ЛЖ-артериального взаимодействия при физической нагрузке. Пациенты с СН и сохранной ФВ, у которых повышены E_A и E_{LV} в покое, характеризуются значительным гипертензивным ответом и повышением диастолического АД в пробе с изометрической нагрузкой с кистевым динамометром [42].

При велоэрогOMETрии на высоте максимальной нагрузки у таких пациентов отмечается в 3 раза меньшее повышение E_{LV} и уменьшение выраженности снижения периферического сопротивления и повышения ЧСС по сравнению с больными АГ с гипертрафией ГЛЖ [44].

Частично сердечно-сосудистый дефицит на пике нагрузки, отмеченный при сравнении больных СН с сохранной ФВ с больными АГ, может быть связан с тем, что пациенты с СН неспособны достичь того же уровня нагрузки, что в группе контроля. Другими словами, возникает вопрос, является ли этот сердечно-сосудистый дефицит механизмом или следствием ограничения переносимости физической нагрузки? Сходная картина наблюдается при сравнении пациентов с СН с сохранной ФВ и больных АГ при соответствующих субмаксимальных нагрузках [29].

Таким образом, пациенты с СН с сохранной ФВ по сравнению с контрольными группами без АГ или с АГ без СН характеризуются уменьшением повышения E_{LV} и менее выраженным снижением E_A/E_{LV} как при субмаксимальной (20 Вт), так и при максимальной нагрузке [29]. Кроме того, снижение резерва ответа коррелирует со снижением способности выполнить нагрузку и более выраженными субъективными симптомами при низких нагрузках. Поскольку женский пол, систолическая АГ и пожилой возраст являются факторами риска СН с сохранной ФВ [40], и патофизиология этого типа СН включает снижение сердечно-сосудистого резерва, снижение резерва E_A/E_{LV} у пожилых женщин с систолической АГ без СН может отражать повышенный риск прогрессирования снижения переносимости физических нагрузок и появления функциональных ограничений.

Суммируя вышесказанное, патофизиологические механизмы, вносящие вклад в развитие СН с сохранной ФВ, связаны с накоплением многочисленных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, которые проявляются при физической нагрузке и отражают нарушения инотропного, хронотропного, луситропного и вазодилатирующего ответов, приводящие к нарушению ЛЖ-артериального взаимодействия [29, 42].

Последствия нарушений левожелудочково-артериального взаимодействия при старении, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности

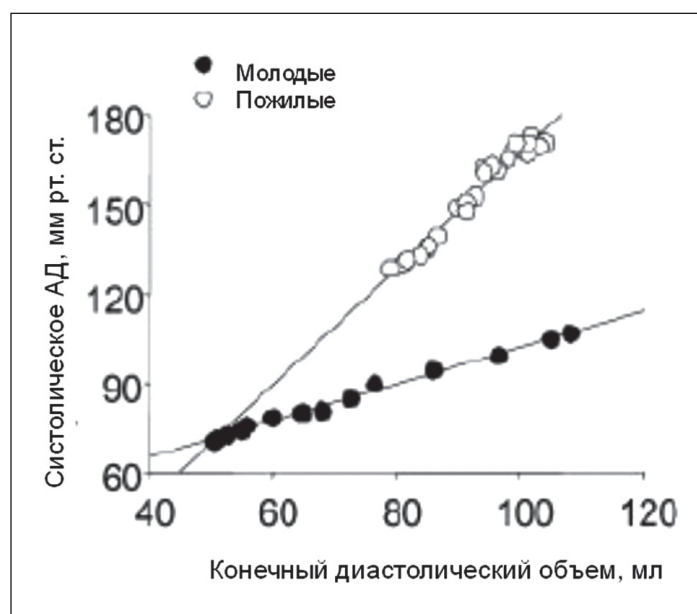
У молодых здоровых людей взаимодействие между сердцем и артериальным руслом хорошо приспособлено для того, чтобы 1) поддерживать оптимальный транспорт крови от сердца к периферии без избыточных изменений АД, 2) обеспечить оптимальный резерв кровотока без колебаний АД. Однако повышение ригидности артерий и сердца с возрастом, усиливающееся при наличии АГ и других заболеваний, приводит к «болезни взаимодействия». Это означает, что ригидные артерии и ригидный ЛЖ взаимодействуют для того, чтобы ограничить ответ сердечно-сосудистой системы на стресс, и приводят к развитию симптомов [45].

Ригидная сердечно-сосудистая система повышает чувствительность к нагрузке в условиях нормального отношения эластансов E_A/E_{LV} . То есть повышение E_A и E_{LV} в покое означает, что систолическое АД становится значительно более чувствительным к изменениям объема ЛЖ. Это отчетливо наблюдается у молодых по сравнению с пожилыми людьми: снижение преднагрузки у молодых приводит к небольшому снижению систолического АД, в то время как у пожилых это изменение значительно более выражено [12] (рис. 3). Такой чрезмерный ответ систолического АД присутствует при АГ и у пациентов с СН с сохранной ФВ в сравнении с контролем [42]. Следовательно, ударная работа

сердца (соответственно, и потребность миокарда в кислороде), требуемая для выполнения своей задачи, увеличивается и может существенно влиять на систолическую и диастолическую функции, включая коронарный кровоток [42].

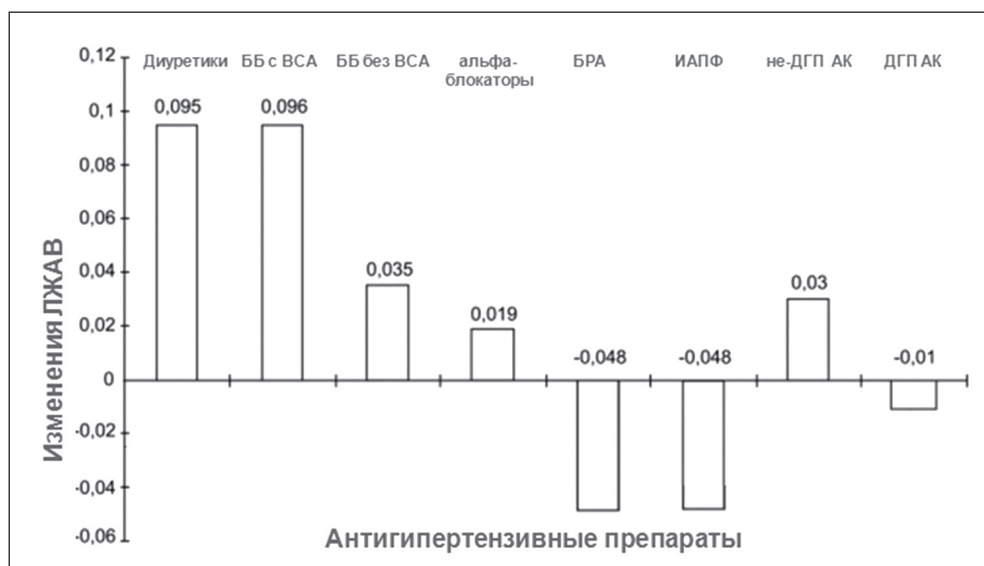
Это означает, что пожилые люди живут в условиях более выраженного повышения АД на данное повышение нагрузки, и этот неблагоприятный фактор усиливается при АГ и у пациентов с СН с сохранной ФВ. Повышение артериальной и ЛЖ ригидности, помимо повышения чувствительности к нагрузке, приводит к снижению общего (систолического и диастолического) резерва. Результатом повышенного E_{LV} в покое становится менее эффективное его изменение при нагрузке, что ограничивает функциональные способности сердечно-сосудистой системы [27]. Например, пациенты с исходно высоким E_{LV} имеют ограниченную возможность повышения ударного объема, и она еще в большей степени ограничивается, когда ригидное сердце соединено с ригидными артериями [12, 42]. Неудивительно, что при ригидных ЛЖ и артериальной системе снижается переносимость аэробных физических нагрузок [27]. На модели изолированного собачьего сердца было показано наличие более выраженного снижения E_{LV} после инфаркта миокарда в сердцах с более высоким E_{LV} в покое [46]. Эта выраженная механическая нестабильность при ишемическом повреждении может объяснять худшие исходы после инфаркта миокарда в более пожилом возрасте.

Рисунок 3. Взаимосвязь между изменениями систолического артериального давления и диастолического объема желудочка у молодых и пожилых



Примечание: Более крутой наклон прямой отражает более выраженную чувствительность систолического артериального давления к изменениям объема у пожилых. АД — артериальное давление.

Рисунок 4. Изменения левожелудочково-артериального взаимодействия на фоне применения монотерапии антигипертензивными препаратами



Примечание: ЛЖАВ — левожелудочково-артериальное взаимодействие; ББ с ВСА — β -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью; ББ без ВСА — β -блокаторы без внутренней симпатомиметической активности; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; не-ДГП АК — антагонисты кальциевых каналов, не относящиеся к дигидропиридинам; ДГП АК — дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов.

Другим важным последствием артериальной ригидности является повышение пульсового давления, что усиливает циклические изменения артериального кровотока. В этом случае микроциркуляторное русло подвергается повреждающему воздействию высокой пульсатильности, что в свою очередь может привести к поражению органов-мишеней, например, почек или мозга. Это подтверждается данными о независимой взаимосвязи артериальной ригидности с деменцией [47]. Повышенная артериальная ригидность также может приводить к дисфункции эндотелия и аномальному вазодилатирующему ответу на стресс.

Возможности терапевтического воздействия

Возможности воздействия с целью улучшения ЛЖ-артериального взаимодействия охватывают широкий спектр подходов — от фармакологического до изменения образа жизни (физические упражнения, диета).

Предпринимались разнообразные попытки для того, чтобы достичь обратного развития изменений артерий и сердца, связанных с возрастом или наличием заболеваний.

Предполагается, что, снижая артериальную и ЛЖ ригидность, можно улучшить ЛЖ-артериальное взаимодействие и повысить эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы. Так, назначение нитропруссид натрия приводило к острому снижению E_A (10 %) и повышению E_{LV}

(47 %) в покое у пожилых лиц (70 ± 8 лет) [48]. На пике нагрузки введение нитропруссид натрия приводило к повышению E_{LV} (68 %) без изменений E_A и, следовательно, к нормальному уменьшению отношения E_A/E_{LV} во время нагрузки (36 %). Таким образом, нитропруссид натрия в острой пробе устранял ассоциированный с возрастом дефицит ЛЖ-артериального взаимодействия и ЛЖ эластанса во время нагрузки. Сходно острое внутривенное введение верапамила здоровым пожилым (70 ± 10 лет) добровольцам уменьшало характеристики артериальной и ЛЖ ригидности и E_A во время нагрузки (за счет снижения ЧСС, пульсового давления и резистивной артериальной нагрузки) и улучшало на 13 % выполнение аэробной нагрузки [49]. Эти данные, полученные при наблюдении за пожилыми людьми, показывают, что нарушения ЛЖ-артериального взаимодействия могут быть, по крайней мере, частично обратимы. Следует отметить, что верапамил улучшал ЛЖ-артериальное взаимодействие и переносимость нагрузок у больных СН с сохранной ФВ и гипертрофической кардиомиопатией [50]. Остается неясным, сохраняются ли острые эффекты нитропруссид натрия и верапамила при длительном назначении.

У больных АГ, получающих оптимальную терапию для снижения периферического и центрального АД, отмечается смещение E_A/E_{LV} от максимализации к механической эффективной оптимизации работы ЛЖ [51]. Эффекты монотерапии антигипертензив-

ными препаратами на E_A/E_{LV} оценивались у 10 670 больных в течение 6 месяцев. Было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) уменьшают E_A/E_{LV} в то время как диуретики, альфа-блокаторы, бета-блокаторы (с внутренней симпатомиметической активностью и без нее) и недигидропиридиновые АК значительно повышают E_A/E_{LV} по сравнению с исходным [52] (рис. 4). Таким образом, антигипертензивные препараты обладают разными эффектами в отношении E_A/E_{LV} , при этом ИАПФ, БРА и дигидропиридиновые АК характеризуются потенциально благоприятным профилем влияния на этот индекс, видимо, за счет способности вызвать вазодилатацию и ингибировать вазоконстрикторные эффекты нейрогуморальной активации [52]. Однако эффекты этих препаратов на компоненты E_A/E_{LV} не описаны.

Объединенные данные двух рандомизированных клинических исследований с включением 527 пациентов ≥ 45 лет с АГ без СН, с ФВ ≥ 50 % и признаками диастолической дисфункции, в которых изучался эффект снижения АД с использованием терапии, основанной на валсартане в течение 24–48 недель, на диастолическую функцию ЛЖ, показали, что снижение АД ассоциировано со снижением эластанса ЛЖ (E_{LV}), снижением артериальной ригидности, улучшением системного артериального комплаенса и снижением периферического сопротивления (то есть снижением артериального эластанса E_A), повышением эффективности сокращения ЛЖ, уменьшением ударной работы сердца, в том числе, при нормировании к конечному диастолическому объему. После коррекции по возрасту и изменению АД у женщин и лиц с ожирением отмечалась менее выраженная оптимизация ЛЖ-артериального взаимодействия, что может свидетельствовать о большей подверженности этих групп пациентов к развитию СН [53].

Исследуется способность физических тренировок улучшать E_A/E_{LV} . У здоровых пожилых мужчин аэробные упражнения в течение 24–32 недель не приводили к изменениям ФВ в покое (обратно взаимосвязанной с E_A/E_{LV}) или сократимости ЛЖ (систолическое АД/конечный систолический объем), но увеличивали ФВ на пике нагрузки, позволяя предположить снижение E_A/E_{LV} при нагрузке за счет повышения пиковой сократимости ЛЖ [54]. В этом же исследовании 8 профессиональных спортсменов прекратили свои тренировки на 12 недель, что привело к тенденции снижения пиковой ФВ и сократимости ЛЖ. У пациентов с ИБС 12-месячные аэробные тренировки не приводили к изменениям

E_A/E_{LV} и E_{LV} в покое, но сопровождалась незначительным снижением E_A в покое на 13 % [55]. В дальнейшем физические тренировки привели к повышению E_{LV} на 37 % и снижению E_A/E_{LV} на 23 % в пробе с кистевым динамометром при удерживании 30 % от максимального сжатия. Однако физические упражнения не приводили к изменениям E_A в этой пробе. Результаты этого исследования позволяют предполагать, что длительные физические тренировки приводят к улучшению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы как в условиях покоя, так и при физических нагрузках у пациентов с ИБС.

Прогрессирующие по интенсивности физические тренировки в течение 1 года у пожилых (70 ± 3 года) пациентов с малоподвижным образом жизни привели к незначительному снижению E_A в покое (14 %) и пике нагрузки (20 %). Это сочеталось с улучшением артериального комплаенса в покое [56]. Однако тренировки не привели к уменьшению ригидности миокарда.

В другом небольшом исследовании с инвазивной оценкой характеристик ЛЖ-артериального взаимодействия у пожилых больных СН с сохранной ФВ тренирующие физические нагрузки в течение года оказали незначительное влияние на комплаенс ЛЖ и его объемные показатели, артериальную ригидность, переносимость физических нагрузок и E_A/E_{LV} [57].

В качестве одной из возможных причин этих недостаточных изменений могут обсуждаться необратимые процессы ускоренного гликирования конечных продуктов в стенке ЛЖ, наряду с утратой количества и объема кардиомиоцитов, имеющие место у пожилых лиц [58]. Улучшение функции ЛЖ могло быть ограничено сшивками коллагена. Алагебриум, блокатор ускоренного гликозилирования конечных продуктов, уменьшал ригидность миокарда и артерий у животных [59] и демонстрировал способность повышать артериальный комплаенс, уменьшать артериальную ригидность, снижать индекс массы миокарда ЛЖ и улучшать диастолическую функцию в небольших плацебо-контролируемых исследованиях у людей с АГ [60] и с СН со сниженной ФВ [61, 62]. Однако назначение алагебриума больным СН и систолической дисфункцией не приводило к улучшению переносимости нагрузок или функции сердца [63]. Более того, прием алагебриума значительно чаще по сравнению с плацебо был ассоциирован с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время клиническая разработка препарата прекращена.

Заключение

Повышение артериальной ригидности имеет большое самостоятельное патофизиологическое и клиническое значение. Повышение артериальной ригидности оказывает выраженное влияние на состояние функции сердца и наоборот. Характер взаимодействия между ЛЖ и артериальным руслом влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы в покое и при нагрузках.

Исследование связанных с возрастом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы нарушений взаимодействия между ЛЖ и артериальным руслом — важный механистический подход для понимания патофизиологии этих состояний и поиска путей повышения эффективности терапевтических вмешательств. Требуется дальнейший поиск препаратов, способных при длительном назначении уменьшать повышение артериального E_A и желудочкового E_{LV} эластансов. Необходимы проспективные исследования для оценки прогностического значения изменений E_A/E_{LV} , E_{A^*} и E_{LV} в отношении исходов, в частности, СН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.* — 2008. — Vol. 105, № 4. — P. 1342–1351.
2. Murgo J.P., Westerhof N., Giolma J.P., Altobelli S.A. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms // *Circulation.* — 1980. — Vol. 62, № 1. — P. 105–116.
3. Sunagawa K., Maughan W.L., Burkoff D., Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245, № 5, Pt.1. — P. H773–H780.
4. Chemla D., Antony I., Lecarpentier Y., Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, № 2. — P. H614–H620.
5. Kelly R.P., Ting C.T., Yang T.M. et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86, № 2. — P. 513–521.
6. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // *Heart Fail. Clin.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 23–36.
7. Little W.C., Cheng C.P. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261, № 1, Pt. 2. — P. H70–H76.
8. De Tombe P.P., Jones S., Burkoff D., Hunter W.C., Kass D.A. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264, № 6, Pt. 2. — P. H1817–H1824.
9. Najjar S.S., Schulman S.P., Gerstenblith G., Fleg J.L., Kass D.A., O'Connor F. et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 3. — P. 611–617.
10. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Borlaug B.A., Rodeheffer R.J., Kass D.A. Age — and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 15. — P. 2254–2262.
11. Cohen-Solal A., Caviezel B., Laperche T., Gourgon R. Effects of aging on left ventricular-arterial coupling in man: assessment by means of arterial effective and left ventricular elastances // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — Vol. 10, № 2. — P. 111–116.
12. Chen C.H., Nakayama M., Nevo E., Fetis B.J., Maughan W.L., Kass D.A. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32, № 5. — P. 1221–1227.
13. Kelly R., Tunin R., Kass D. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle // *Circ. Res.* — 1992. — Vol. 71, № 3. — P. 490–502.
14. Chemla D., Antony I., Lecarpentier Y., Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, № 2. — P. H614–H620.
15. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D., Larson M.G., Weber M.A., Kannel W.B., Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 1. — P. 308–315.
16. Najjar S.S., Scuteri A., Lakatta E.G. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 454–462.
17. Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Redfield M.M. 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, № 5. — P. 410–441.
18. Sagawa K. The ventricular pressure-volume diagram revisited // *Circ. Res.* — 1978. — Vol. 43, № 5. — P. 677–687.
19. Lakatta E.G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73, № 2. — P. 413–467.
20. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: the aging heart in health: links to heart disease // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 2. — P. 346–354.
21. Otsuki T., Maeda S., Iemitsu M., Saito Y., Tanimura Y., Ajsaka R., Miyauchi T. Contribution of systemic arterial compliance and systemic vascular resistance to effective arterial elastance changes during exercise in humans // *Acta Physiol. (Oxf.)*. — 2006. — Vol. 188, № 1. — P. 15–20.
22. Asanoi H., Kameyama T., Ishizaka S., Miyagi K., Sasayama S. Ventriculoarterial coupling during exercise in normal human subjects // *Int. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 36, № 2. — P. 177–186.
23. Chantler P.D., Melenovsky V., Schulman S.P., Gerstenblith G., Becker L.C., Ferrucci L. et al. Use of the Frank-Starling mechanism during exercise is linked to exercise-induced changes in arterial load // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2012. — Vol. 302, № 1. — P. H349–H358.
24. Ogawa T., Spina R.J., Martin W.H., Kohrt W.M., Schechtman K.B., Holloszy J.O., Ehsani A.A. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86, № 2. — P. 494–503.

25. Cohen-Solal A., Caviezel B., Himbert D., Gourgon R. Left ventricular-arterial coupling in systemic hypertension: analysis by means of arterial effective and left ventricular elastances // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12, № 5. — P. 591–600.
26. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2010 update. A report from the American Heart Association // *Circulation.* — 2009. — Vol. 121, № 12. — P. e1–e170.
27. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Bursi F., Borlaug B.A., Ommen S.R. et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 15. — P. 1982–1990.
28. Chantler P.D., Melenovsky V., Schulman S.P., Gerstenblith G., Becker L.C., Ferrucci L. et al. The sex-specific impact of systolic hypertension and systolic blood pressure on arterial-ventricular coupling at rest and during exercise // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — Vol. 295, № 1. — P. H145–H153.
29. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S. P., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D., Redfield M.M. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56, № 11. — P. 845–854.
30. Zebekakis P.E., Nawrot T., Thijs L., Balkestein E.J., van der Heijden-Spek J., Van Bortel L.M. et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 10. — P. 1839–1846.
31. Rider O.J., Petersen S.E., Francis J.M., Ali M.K., Hudsmith L.E., Robinson M.R. et al. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity // *Heart.* — 2011. — Vol. 97, № 3. — P. 203–208.
32. Chantler P.D., Clements R.E., Sharp L., George K.P., Tan L.B., Goldspink D.F. The influence of body size on measurements of overall cardiac function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 289, № 5. — P. H2059–H2065.
33. Chantler P.D., Lakatta E.G. Role of body size on cardiovascular function can we see the meat through the fat? // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 459–461.
34. Chirinos J.A., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., De Bacquer D., Gillebert T.C., Gupta A.K., Segers P., Asklepios Investigator. Arterial load and ventricular-arterial coupling // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 558–566.
35. Asanoi H., Sasayama S., Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans // *Circ. Res.* — 1989. — Vol. 65, № 2. — P. 483–493.
36. Sasayama S., Asanoi H. Coupling between the heart and arterial system in heart failure // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, № 5B. — P. 14S–18S.
37. Cohen-Solal A., Faraggi M., Czitrom D., Le Guludec D., Delahaye N., Gourgon R. Left ventricular-arterial system coupling at peak exercise in dilated nonischemic cardiomyopathy // *Chest.* — 1998. — Vol. 113, № 4. — P. 870–877.
38. Ky B., French B., Khan A.M. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
39. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 3. — P. 251–259.
40. Klapholz M., Maurer M., Lowe A.M., Messineo F., Meisner J.S., Mitchell J. et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York heart failure registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 8. — P. 1432–1438.
41. Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G., Fish R.H., Steiner J.F., Ordian D.L., Krumholz H.M. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 2. — P. 217–223.
42. Kawaguchi M., Hay I., Fetis 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, № 5. — P. 714–720.
43. Maurer M.S., King D.L., El-Khoury Rumbarger L., Packer M., Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms // *J. Card. Fail.* — 2005. — Vol. 11, № 3. — P. 177–187.
44. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 20. — P. 2138–2147.
45. Kass D.A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 185–193.
46. Kass D.A., Marino P., Maughan W.L., Sagawa K. Determinants of end-systolic pressure-volume relations during acute regional ischemia in situ // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80, № 6. — P. 1783–179.
47. Hanon O., Haulon S., Lenoir H., Seux M.-L., Rigaud A.-S., Safar M. et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, № 10. — P. 2193–2197.
48. Chantler P.D., Nussbacher A., Gerstenblith G., Schulman S.P., Becker L.C., Ferrucci L. et al. Abnormalities in arterial-ventricular coupling in older healthy persons are attenuated by sodium nitroprusside // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — Vol. 300, № 5. — P. H1914–H1922.
49. Chen C.-H., Nakayama M., Talbot M., Nevo E., Fetis B., Gerstenblith G. et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33, № 6. — P. 1602–1609.
50. Setaro J.F., Zaret B.L., Schulman D.S., Black H.R., Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 66, № 12. — P. 981–986.
51. Osranek M., Eisenach J.H., Khandheria B.K., Chandrasekaran K., Seward J.B., Belohlavek M. Arterioventricular coupling and ventricular efficiency after antihypertensive therapy // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51, № 2. — P. 275–281.
52. Iakovou I., Karpanou E.A., Vysoulis G.P., Toutouzas P.K., Cokkinos D.V. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 96, № 3. — P. 355–360.
53. Lam C.S.P., Shah A.M., Borlaug B.A. et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 9. — P. 676–683.
54. Schulman S.P., Fleg J.L., Goldberg A.P., Busby-Whitehead J., Hagberg J.M., O'Connor F.C. et al. Continuum of cardiovascular performance across a broad range of fitness levels in healthy older men // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 3. — P. 359–367.
55. Rinder M.R., Miller T.R., Ehsani A.A. Effects of endurance exercise training on left ventricular systolic performance and ventriculoarterial coupling in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 1999. — Vol. 138, № 1, Pt. 1. — P. 169–174.

56. Fujimoto N., Prasad A., Hastings J.L., Arbab-Zadeh A., Bhella P.S., Shibata S. et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122, № 18. — P. 1797–1805.
57. Fujimoto N., Prasad A., Hastings J.L., Bhella P.S., Shibata S., Palmer D., Levine B.B. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Am. Heart J.* — 2012. — Vol. 164, № 6. — P. 869–877.
58. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 3–12.
59. Kass D.A. Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92, № 7. — P. 704–706.
60. Little W.C., Zile M.R., Kitzman D.W., Hundley W.G., O'Brien T.X., deGroof R.C. 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. — Vol. 11, № 3. — P. 191–195.
61. Thohan V., Koerner M.M., Pratt C.M., Torre G.A. Improvements in diastolic function among patients with advanced systolic heart failure utilizing alagebrium (an oral advanced glycation end-product cross-link breaker) // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — Suppl. 2. — 2647 p.
62. Little W.C., Zile M.R., Kitzman D.W., Hundley W.G., O'Brien T.X., deGroof R.C. 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. — Vol. 11, № 3. — P. 191–195.
63. Hartog J.W.L., Willemsen S., van Veldhuisen D.J., Postma J.L., van Wijk L.M., Hummel Y.M. 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. — Vol. 13, № 8. — P. 899–908.