

©Ожерельева М.В., Овчинников А.Г., 2017
УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.4
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни

М.В. Ожерельева¹, А.Г. Овчинников²

¹Институт хирургии им А.В. Вишневского, Москва, Россия

²Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва, Россия

Артериальная гипертония остаётся лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. Частым осложнением артериальной гипертонии является гипертрофия левого желудочка, что является мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности. Ремоделирование левого желудочка при длительном течении заболевания происходит по нескольким моделям. В данном обзоре литературы представлены различные точки зрения на проблему, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Ожерельева М.В., Овчинников А.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):14-22. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

Контактное лицо: Мария Валерьевна Ожерельева, shimona12@yandex.ru.

Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease

M.V. Ozhereleva¹, A.G. Ovchinnikov²

¹A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

²Russian Cardiology Scientific-Production Complex, Moscow, Russia

Arterial hypertension remains the leading cause of death in the world and one of the global problems of the world healthcare. Left ventricular hypertrophy is a frequent complication of arterial hypertension, which in turn is a powerful independent predictor of morbidity and mortality. With a prolonged course of the disease, there are several models of remodeling the left ventricle. In this connection, this literature review presents different points of view on the problem, as well as directions for further fundamental and practical research.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic dysfunction, left ventricular diastolic dysfunction, heart failure.

For citation: Ozhereleva M.V., Ovchinnikov A.G. Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):14-22. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

Corresponding author: Mariya V. Ozhereleva, shimona12@yandex.ru.

Введение

Артериальная гипертония остаётся лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения [1]. Артериальной гипертонией страдает 25% взрослого населения; по данным Фреймингемского исследования, у 90% людей, достигших 55-65 лет, уже есть или вскоре появится артериальная гипертония [2]. Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка, которая обнаруживается у

30% больных с любой артериальной гипертонией и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [3]. Гипертрофия левого желудочка служит мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности, способствующим развитию сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда [4]. Несмотря на то что артериальная гипертония уже давно приобрела характер пандемии, до сих пор мало что известно о структурно-функциональных особенностях течения гипертонической гипертрофии левого желудочка (или гипертонического сердца, *hypertensive heart disease*).

При длительном течении гипертонической болезни левый желудочек преодолевает высокий уровень постнагрузки за счёт утолщения стенок миокарда (концентрической гипертрофии) [5]. Согласно классической модели развития гипертрофии левого желудочка, связанной с перегрузкой давлением, утолщение миокарда на начальных стадиях носит адаптационный вид, так как за счёт этого сердцу удастся снизить систолическую нагрузку, которое было изначально повышено за счёт высокого систолического давления. Благодаря данной адаптации сердце избегает расширения и снижения своей сократимости. Исходя из данной модели, в 80х гг. патофизиолог Феликс Залманович Меерзон создал свою концепцию формирования гипертрофического процесса [6]. Согласно данной концепции, на первой стадии заболевания, когда сердце начинает бороться с высокой и длительной гемодинамической нагрузкой оно не способно быстро и адекватно реагировать на поменявшиеся условия своего функционирования, происходит дисбаланс между гемодинамической нагрузкой и сократительной способностью миокарда. Возникают множественные ростовые сигналы, главная функция которых — усилить миокард (увеличить его сократительную способность) и этим самым устранить дисбаланс (стадию развития гипертрофии). По мере того как миокард утолщается, разница между сократительной работой и нагрузкой становится минимальной, и сердце переходит в новую стадию компенсаторной гипертрофии.

Уже на стадии компенсаторной (концентрической) гипертрофии левого желудочка в утолщенном миокарде есть серьезные отклонения от нормы (замедление расслабления и фиброз миокарда [6], уменьшение скорости укорочения миокардиальных волокон, несмотря на нормальную фракцию выброса левого желудочка [7], снижение коронарного резерва [5] и изменения интрамиокардиальных коронарных артерий (гипертрофия меди и периваскулярный фиброз [8] (рис. 1)). В итоге все данные процессы приводят к тому, что сердце всё меньше и меньше нагнетает кровь в систолу и всё меньше заполняется кровью в диастолу, возникает сердечная недостаточность [5]. Таким образом, гипертрофия левого желудочка — это изначально патологический процесс, о чём красноречиво свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым концентрическая гипертрофия левого желудочка является мощным и независимым фактором неблагоприятного прогноза [9].

Основные типы гипертрофии

Масса миокарда левого желудочка может быть увеличена двумя способами: за счёт утолщения стенок или за счёт увеличения размера полости. При длительном течении гипертонической болезни левый желудочек справляется с высокой степенью постнагрузки, это происходит за счёт равномерного утолщения стенок левого желудочка (концентрической гипертрофии). При данном утолщении стенок миокарда объём левого желудочка по-прежнему остается неизменным. Кардиомиоциты, находясь в постоянной перегрузке давлением, также утолщаются. При длительной перегрузке объёмом (например, при митральной регургитации) возникает не утолщение,

а удлинение кардиомиоцитов. В данном случае это приводит к эксцентрической гипертрофии, при которой возникает расширение левого желудочка.

Особенности структурной перестройки левого желудочка при артериальной гипертонии

Считается, что при артериальной гипертонии гипертрофия левого желудочка изначально формируется исключительно по концентрическому типу, и это вполне естественно. В противном случае не было бы никакого физиологического смысла в этой реакции, которая во многом носит компенсаторный характер и является направленной на нормализацию систолического напряжения на стенку левого желудочка. Как показали данные одномоментного исследования, среди 204 больных с бессимптомной гипертрофией левого желудочка не было выявлено ни одного случая перестройки желудочка по эксцентрическому типу [10].

Нарушение диастолической функции при гипертрофии левого желудочка

У больных с гипертоническим сердцем толерантность к физическим нагрузкам снижается из-за возникновения диастолической дисфункции. Гипертоническое сердце — основная причина развития сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса (или диастолической сердечной недостаточности). Рассмотрим стадии возникновения диастолической дисфункции при гипертрофии миокарда.

Нарушение расслабления миокарда. Расслабление миокарда происходит за счет достаточно большого энергетического механизма, который возникает при высоком уровне поступления ионов кальция в саркоплазматический ретикулум клетки при диастоле. В зависимости от того, как быстро возникнет процесс расслабления, будет зависеть скорость, с которой происходит снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция, которая, в свою очередь, определяется способностью перекачивать ионы кальция из цитозоля клетки внутрь ретикулума специальной кальциевой АТФ-азы, которая находится на поверхности саркоплазматического ретикулума, [11].

Также при гипертрофии миокарда возникает ряд изменений функционирования ядерного аппарата клеток в направлении экспрессии генов, имевших весомое значение во время зародышевого развития. Одной из наиболее значимых модификаций подобного рода является снижение плотности на мембране саркоплазматического ретикулума молекул кальциевой АТФ-азы [12], что возникает на стадии компенсаторной гипертрофии [13]. Этот вариант модификации имеет и обратимый механизм, и при улучшении гемодинамических условий процесс экстракции ионов кальция из цитозоля клетки внутрь саркоплазматического ретикулума может нормализоваться [14].

Повышение жёсткости миокарда. Жёсткость — это пассивная сторона миокарда, которая определяется, главным образом, механизмами его компонентов интерстициального пространства. Главным процессом гипертрофии является большое образование соединительной

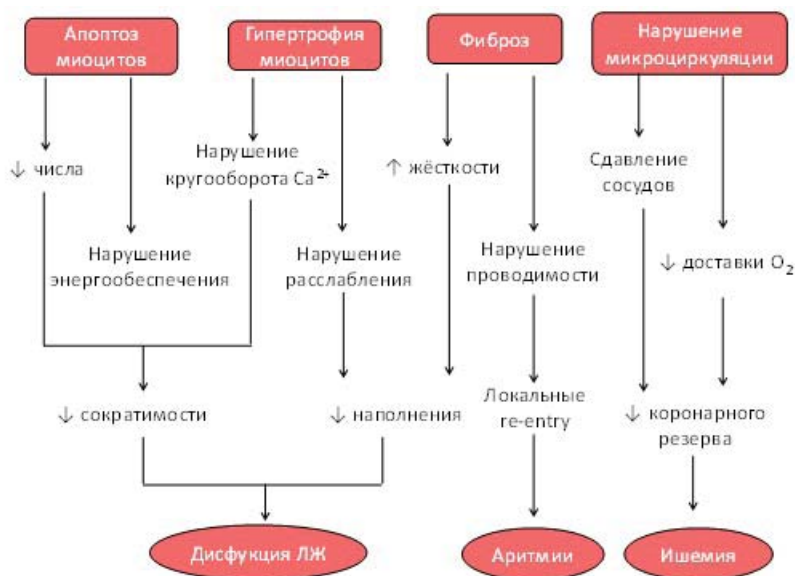


Рисунок 1. Механизмы развития нарушений в миокарде при гипертоническом сердце (Díez 2010).
Figure 1. Mechanisms of development of disturbances in the myocardium in hypertensive heart disease (Díez 2010).

ткани в интерстициальном пространстве миокарда. Так как у пациентов с гипертоническим сердцем возникает повышение жёсткости миокарда, что является причиной повышения давления заполнения левого желудочка. Так возникает сердечная недостаточность. Теперь рассмотрим основные механизмы перестройки внеклеточного пространства миокарда при длительном течении артериальной гипертензии.

На стадии компенсации мышечный и интерстициальный компоненты увеличиваются в одинаковой степени [15]; при прогрессировании заболевания интерстициальный компонент набирает рост быстрее, чем мышечный [3]. Считается, что до тех пор, пока гипертрофия миокарда сопровождается пропорциональным увеличением обоих компонентов, она носит адаптивный характер, и при устранении гемодинамической перегрузки возможна полная нормализация структуры миокарда. Однако, как только возникает рост интерстициального компонента, гипертрофия переходит в стадию патологического процесса с развитием в начале этапа диастолической недостаточности, а затем и систолической сердечной [16].

Увеличение массы миокарда при длительном течении артериальной гипертензии во многом зависит от пролиферативных механизмов ангиотензина II. Ангиотензин II образуется в ответ на механическое повреждение мышечных клеток и стимулирует не только их рост, но и запускает механизм выработки ряда гормонов и ростовых факторов, таких как эндотелин, который высвобождается из эндотелиальных клеток. Эндотелин трансформирует ростовой фактор-β из гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фактор роста фибробластов из фибробластов и др. В настоящий момент имеются убедительные доказательства того, что ангиотензин II является главным медиатором пролиферации сердечных фибробластов и синтеза компонентов внеклеточного матрикса

[17]. В механизме образования гипертрофии миокарда ангиотензин II играет как положительную, так и отрицательную роль. К положительным свойствам можно отнести его пролиферативные эффекты, ко отрицательным — фибротический эффект, что также служит важным доказательством против предположения об исключительно адаптивном и приспособительном характере гипертрофии. Таким образом, гипертрофия левого желудочка у больных с длительным течением артериальной гипертензии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В мышечном и интерстициальном компоненте миокарда имеются временные различия, что послужило поводом задуматься о различии в их трофических стимулах. Именно данное обстоятельство указывает на факт обнаружения фиброза правого желудочка при артериальной гипертензии, который при этом заболевании не затрагивается гемодинамической перегрузкой [18]. Основной причиной для развития гипертрофии кардиомиоцитов считается гемодинамическая перегрузка, которая приводит к растяжению клеточной мембраны и активизации сигнальных путей, связанных со структурами цитоскелета. В ремоделировании внеклеточного пространства главную роль играют не гемодинамическая перегрузка, а нейрогуморальные факторы, среди которых наибольшее значение имеют ангиотензин II и альдостерон [16]. Ангиотензин II стимулирует рост фиброз как напрямую, так и опосредованно, через влияние на уровень трансформирующего ростового фактора-β, фактора роста фибробластов и альдостерона [6]. Ангиотензин II образуется через трансформирующий ростовой фактор-β, однако в условиях гемодинамической перегрузки ангиотензин II способен напрямую стимулировать фибробласты, а также индуцировать экспрессию генов коллагена [4]. Ангиотензин II блокирует активность матриксных металлопротеаз, главным образом, за счёт увеличения выработки

фибробластами ингибитора активатора плазминогена-1, а клетками эндотелия — тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 [19].

Также одним из главных факторов фиброгенеза является альдостерон. Альдостерон, как и ангиотензином II усиливает рост и пролиферацию фибробластов, а также синтез фибробластами коллагена I и III типов [12]. Кроме того, альдостерон увеличивает выработку эндотелиальными клетками тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 [9], а фибробластами — ингибитора активатора плазминогена-1 и трансформирующего ростового фактора- β как мощных стимуляторов синтеза коллагена и блокаторов активности металлопротеиназ [19]. В настоящее время есть много работ, в которых надпочечники обоснованно представлены источниками образования альдостерона. Одним из таких источников являются кардиомиоциты больных с сердечной недостаточностью, в которых обнаружено повышение экспрессии гена альдостерон-синтазы, что доказывает возможность локального синтеза альдостерона в сердце [18].

Гипертрофия миокарда опасна, и её необходимо лечить.

В ходе больших эпидемиологических исследований было доказано, что гипертрофия левого желудочка является главным и независимым фактором риска развития сердечнососудистых осложнений. [20]. В настоящее время доказано, что снижение массы левого желудочка у больных с артериальной гипертонией сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза [21]. Главным положительным моментом для прогноза является регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение его систолической функции [16], а также уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции. Приостановить гипертрофический процесс и/или добиться его регресса возможно несколькими способами: 1) устранить «пусковой сигнал» гипертрофии, то есть снизить (нормализовать) артериальное давление; 2) заблокировать рецепторы к ангиотензину II.

Для запуска гипертрофического ответа миокарда необходимо повышение механического стресса на кардиомиоциты, в то время как активация ренин-ангиотензиновой системы представляется следствием этого процесса. Это было наглядно продемонстрировано в опыте, где кардиомиоциты подвергались гемодинамической перегрузке в условиях фармакологической блокады AT_1 -рецепторов [22]. Несмотря на подавление ростовых сигналов, связанных со стимуляцией ангиотензиновых рецепторов, общий внутриклеточный синтез белка (косвенный признак увеличения клетки) неуклонно возрастал.

Течение гипертонического сердца

Переход от гипертрофии левого желудочка к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. По всей видимости, самым частым осложнением гипертонического сердца является сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (или диастолическая сердечная недостаточность), которая рано или поздно должна возникать у большинства больных с бессимптомной концентрической гипертрофией левого желудочка. Счи-

тается, что в основе этой формы сердечной недостаточности лежит нарушение диастолической функции левого желудочка, поэтому её часто называют диастолической сердечной недостаточностью. Гемодинамической сутью сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса является повышение среднего давления в левом предсердии. Практически любое заболевание сердца сопровождается теми или иными диастолическими нарушениями, но чаще всего они встречаются именно при гипертоническом сердце.

Недавние эпидемиологические и популяционные исследования убедительно показали, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса — это заболевание не менее тяжёлое, чем систолическая недостаточность: пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки [23]. Более того, у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, в отличие от больных с систолической недостаточностью, прогноз на протяжении двух последних десятилетий несколько не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания [7]. На сегодняшний день ни один класс препаратов, улучшающих прогноз при систолической сердечной недостаточности, в силу разных причин не доказал свою состоятельность при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса [18].

Ранее исследовательской группой был достаточно подробно охарактеризован переход от бессимптомной гипертрофии левого желудочка к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с точки зрения патофизиологических изменений. При этом переходе нарастают фиброз миокарда и диастолическая дисфункция и смещается тип структурной перестройки от концентрической к эксцентрической гипертрофии левого желудочка [10]. Однако малоизвестно, насколько часто этот переход случается и у каких больных риск подобного перехода наиболее высок. Возможно, этот риск зависит от характера медикаментозной терапии, возраста больного, тяжести подлежащей диастолической дисфункции, сопутствующих заболеваний, тяжести и продолжительности перегрузки давлением, а также от состояния левого предсердия [11]. С учётом того, что прогноз при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса такой же неблагоприятный, что и при систолической сердечной недостаточности, выявление таких факторов будет иметь принципиальное значение в прогнозировании течения заболевания и, возможно, в улучшении его прогноза.

Переход от гипертрофии левого желудочка к систолической сердечной недостаточности. То, что концентрическая гипертрофия левого желудочка «способна» прогрессировать до систолической сердечной недостаточности, было наглядно продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей [24]. Однако, как уже было сказано, на сегодняшний день мало что известно об естественном течении гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии у людей [24]. До сих пор этому вопросу были посвящены лишь единичные малочисленные когортные исследования, к тому же, выполненные, в основном, на чернокожих больных [11]. Согласно этим

исследованиям, систолическая сердечная недостаточность при гипертонической концентрической гипертрофии левого желудочка возникает достаточно редко (у 20% больных при наблюдении до 7,5 лет [11]). Из-за ограниченности информации по естественному течению концентрической гипертрофии мало что известно и о предикторах прогрессирования заболевания. Возможно, здесь имеют значение такие факторы, как характер медикаментозной терапии, возраст больного, тяжесть подлежащей диастолической дисфункции, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть и продолжительность перегрузки давлением и т.д. Однако вопрос о том, насколько можно по исходным характеристикам предугадать, у кого из больных в последующем разовьётся сердечная недостаточность и как быстро это произойдёт, ещё лишь предстоит выяснить.

Требуют уточнения и механизмы, посредством которых происходит прогрессирование концентрической гипертрофии левого желудочка до систолической дисфункции. Теоретически это может происходить или через развитие инфаркта миокарда («внешний» механизм) или через развитие систолической дисфункции левого желудочка вследствие утраты компенсаторной способности кардиомиоцитов противостоять продолжительной перегрузки давлением (формирование так называемого «изношенного» [«burned-out»] миокарда – «внутренний» механизм (рис. 3)). Считается, что в ходе естественного течения концентрической гипертрофии левого желудочка систолическая дисфункция формируется за счёт перенесённого инфаркта миокарда. Что же касается внутреннего механизма (через «изношенность» миокарда), то его значимость в подобном прогрессировании ещё лишь предстоит доказать [25].

Давно известно, что концентрическая гипертрофия левого желудочка ассоциируется с высоким риском ин-

фаркта миокарда [20]. Точный механизм подобной связи не установлен; однако у больных с гипертрофией левого желудочка часто можно выявить субклинический атеросклероз коронарных артерий [11], и у них отмечается повышенный риск разрыва бляшек. Практически ничего не известно о факторах, предрасполагающих к развитию систолической дисфункции через второй механизм – «изношенность» миокарда. Возможно, существует ещё один «внутренний» механизм прогрессирования концентрической гипертрофии левого желудочка до систолической дисфункции – через фиброз миокарда (рис. 3). Обнаружение же факторов прогрессии гипертрофии до систолической сердечной недостаточности позволит не только прогнозировать течение концентрической гипертрофии левого желудочка, но и, через целенаправленное и своевременное воздействие на эти факторы, замедлить прогрессирование заболевания и тем самым улучшить прогноз.

Так ли уж необходима гипертрофия чтобы избежать систолической сердечной недостаточности? В своё время концепция о компенсаторной природе гипертрофии левого желудочка Ф.З. Меерсона была подтверждена экспериментами с перевязкой аорты и клиническими исследованиями, выполненными у больных с аортальным стенозом [13]. Тем не менее, в эпидемиологических исследованиях было показано, что гипертрофия левого желудочка, несмотря на, казалось бы, свой компенсаторный характер, ассоциируется с риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом [9]. Более того, в опытах с перевязкой аорты было показано, что предотвращение гипертрофии левого желудочка с помощью фармакологических вмешательств либо генных манипуляций необязательно приводит к систолической сердечной недостаточности в условиях перегрузки давлением [9]. Так, блокада кальциневрина

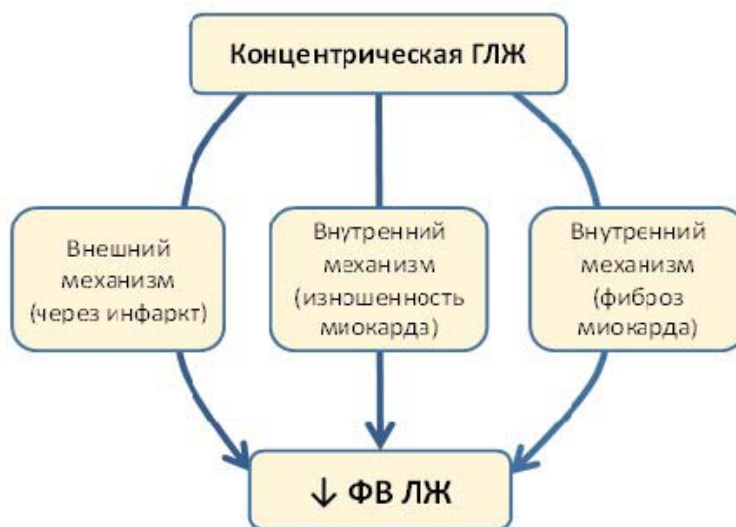


Рисунок 2. Механизмы формирования систолической дисфункции левого желудочка при гипертоническом сердце.
Figure 2. Mechanisms of formation of systolic dysfunction of the left ventricle in hypertensive heart disease.

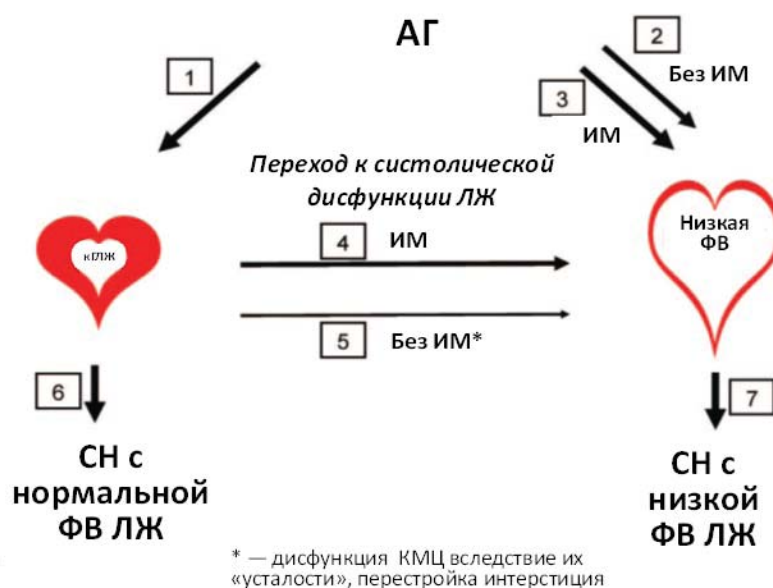


Рисунок 3. Пути прогрессирования артериальной гипертензии до сердечной недостаточности. Толщина стрелок соответствует предполагаемой относительной роли данного пути развития заболевания (Drazner 2011).
Figure 3. Ways of progression from arterial hypertension to heart failure. The thickness of the arrows corresponds to the assumed relative role of this progression of disease (Drazner 2011).

(ключевого белка сигнального пути, участвующего во внутриклеточной передаче гипертрофических сигналов) с помощью циклоспорина [9] или гиперэкспрессии связывающего кальциневрин белка-1 (эндогенного ингибитора кальциневрина) сопровождалась достоверно меньшим увеличением массы левого желудочка у животных с перевязкой аорты, что не привело к расширению левого желудочка или снижению его сократимости. Подавление развития концентрической гипертрофии левого желудочка у двух линий трансгенных животных (в первом эксперименте был заблокирован сигнальный путь, связанный с мембранным белком Gq, во втором эксперименте был разрушен ген, кодирующий фермент допамингидроксилаз, из-за чего организм переставал вырабатывать катехоламины), также не сопровождалось расширением левого желудочка или снижением его сократимости, несмотря на повышенное систолическое напряжение на стенку левого желудочка [12]. Эти экспериментальные данные позволяют надеяться, что предотвращение развития концентрической гипертрофии левого желудочка с помощью фармакологических вмешательств (например, ингибиторов кальциневрина) откроет новые горизонты в лечении больных с перегрузкой левого желудочка давлением, что требует тщательной проверки в клинических испытаниях.

Может ли систолическая дисфункция левого желудочка возникнуть, минуя стадию концентрической гипертрофии? Согласно классической парадигме естественного течения гипертонического сердца, такой переход невозможен (стрелка 2 на рис. 4). Однако, как показали эхокардиографические исследования, у больных с артериальной гипертензией достаточно часто встречается эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, край-

ним проявлением которой является расширение желудочка с тонкими стенками (хотя и нельзя исключить, что все эти больные до этого имели концентрическую гипертрофию [26]). Кроме того, у негров артериальная гипертензия часто осложняется развитием тяжелой кардиомиопатии, причём в сравнительно молодом возрасте, из-за чего маловероятно её развитие в результате истощения резервных возможностей миокарда (по «внутреннему» механизму). Наконец, в исследовании по оценке риска коронарных осложнений у молодых людей (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) спустя 15 лет наблюдения развитие систолической сердечной недостаточности ассоциировалось с изначально эксцентрической, а не с концентрической гипертрофией левого желудочка [15]. Таким образом, на основании этих данных нельзя исключать возможность перехода к систолической дисфункции левого желудочка минуя стадию концентрической гипертрофии (стрелка 2 на рис. 4). Если это действительно так, важно понять с чем это связано: с генетическим ли дефектом, из-за которого желудочек не способен утолщать свои стенки, или с предрасположенностью к расширению левого желудочка, например, в результате подлежащих нарушений в интерстициальном пространстве миокарда. В любом случае, необходимо определить, как часто больные с артериальной гипертензией развивают концентрическую гипертрофию левого желудочка (стрелка 1 на рис. 4) и как часто они переходят в систолическую сердечную недостаточность напрямую (стрелка 2 на рис. 4). Поскольку переход от концентрической гипертрофии к систолической дисфункции без «помощи» инфаркта миокарда, по-видимому, случается редко (стрелка 5 на рис. 4), обнаружение факторов, предрасполагающих утолщение стенок левого желудочка или,

наоборот, их расширения, будет иметь важнейшее клиническое значение, поскольку позволит предсказывать риск развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса в первом случае и систолической сердечной недостаточности во втором.

Как известно, сердечная недостаточность может наблюдаться в условиях как сниженной (стрелка 7 на рис. 4), так и нормальной фракции выброса левого желудочка (стрелка 6 на рис. 4). И если прогрессия бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка в клинически очевидную систолическую сердечную недостаточность (стрелка 7 на рис. 4) изучена подробно, то этого нельзя сказать о переходе от бессимптомной концентрической гипертрофии к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (стрелка 6 на рис. 4).

Ключевым фактором развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных с гипертрофией левого желудочка является фиброз миокарда — патологическое состояние, сопровождаемое избыточным отложением в миокарде коллагена за счёт преобладания процессов его синтеза над распадом. Основным следствием фиброза является снижение податливости желудочков. Податливость отражает растяжимость желудочков при их заполнении кровью и является ключевым фактором их диастолического наполнения. Податливость может уменьшаться за счет нескольких причин, таких как увеличения числа волокон коллагена, и за счет нарушения его свойств [21]. Кроме того, в гипертрофированном миокарде уменьшается содержание «эластичного» коллагена III типа и увеличивается содержание «жесткого» коллагена I типа.

Ключевым моментом перехода от бессимптомной диастолической дисфункции к диастолической сердечной недостаточности, и также прогрессирование диастолической дисфункции у больных с диастолической сердечной недостаточностью является фиброз миокарда [10]. Доказано, при уменьшении фиброза миокарда, уменьшается жесткость миокарда [16]. При этом важное значение в прогрессии фиброза миокарда имеет активация минералокортикоидных рецепторов. Так, введение минералокортикоидов пожилым собакам с артериальной гипертонией ассоциировалось с развитием фиброза миокарда и повышением жесткости левого желудочка. У больных с гипертрофией левого желудочка и сердечной недостаточностью уровень ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, указывающий на смещение баланса коллагена в сторону фиброза, был выше, чем у больных с гипертрофией левого желудочка, но без сердечной недостаточности [5].

Реверсия гипертрофии. Для того чтобы снизить гипертрофию левого желудочка, нужно нормализовать артериальное давление, уменьшить величину механического стресса как ключевого ростового фактора гипертрофического процесса. И это можно видеть на практике. Таким образом, при назначении пациенту гипотензивный препарат может уменьшить массу миокарда левого желудочка (за исключением определенных групп препаратов; [27]).

Переход от артериальной гипертонии к гипертрофии левого желудочка не является движением в одном на-

правлении (стрелка 1 на рис. 3). При надлежащем медикаментозном контроле за артериальным давлением удаётся добиться реверсии гипертрофии левого желудочка, что ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего смерти из-за сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта [24].

Заключение

Больные с гипертоническим сердцем значительно различаются между собой по выраженности гипертрофии левого желудочка и его геометрии. Эти различия можно объяснить не только различиями по перегрузке давлением, но и наличием сопутствующих заболеваний и степени нейrogормональной активации. По всей видимости, значение имеют и определённые генетические влияния, однако это ещё лишь предстоит выяснить. При описании естественного течения гипертонического сердца обычно используют классическую парадигму, согласно которой в ответ на перегрузку давлением развивается адаптивная гипертрофия левого желудочка, направленная на поддержание насосной функции левого желудочка. Однако со временем адаптационные резервы левого желудочка истощаются, развивается систолическая дисфункция. В основу этой парадигмы легли экспериментальные данные, которые в дальнейшем были подтверждены и клинически, но с рядом оговорок. Так, у животных с перегрузкой давлением с помощью фармакологических вмешательств или генных манипуляций можно предотвратить развитие концентрической гипертрофии левого желудочка, что далеко не всегда приводит к сердечной недостаточности несмотря на сохраняющуюся перегрузку давлением. Исходя из этого, медикаментозные вмешательства, тормозящие развитие гипертрофии левого желудочка (например, ингибиторы кальциневрина), в будущем могут оказаться весьма эффективными средствами лечения артериальной гипертонии. Кроме того, переход бессимптомной концентрической гипертрофии левого желудочка в систолическую сердечную недостаточность (в отсутствие инфаркта миокарда), по всей видимости, случается крайне редко. Наконец, у больных с артериальной гипертонией систолическая сердечная недостаточность может возникать, минуя стадию предшествующей концентрической гипертрофии левого желудочка. Пока неясно, как часто это случается и что является триггером подобного перехода; знание же пусковых механизмов структурной перестройки левого желудочка по тому или иному типу позволит уже на этапе артериальной гипертонии прогнозировать дальнейшее течение заболевания (а именно, разовьётся ли у больного гипертрофия или у него сразу произойдёт расширение левого желудочка со снижением его сократимости), и, соответственно, своевременно использовать надлежащие профилактические меры. Что же касается прогрессии от бессимптомного течения гипертрофии до сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, то здесь за последнее время достигнут значительный прогресс в выяснении тонких механизмов, ответственных за эту прогрессию, среди которых наибольшее значение, по всей видимости, имеет фиброз миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life*. - Geneva, World Health Organization; 2002.
2. Kaplan N., Opie L. Controversies in hypertension. // *Lancet*. - 2006. - V.367. - P.168–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)67965-8
3. Schmieder R., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies. // *JAMA*. - 1996. - V.275. - P.1507–13.
4. Lavie C., Milani R., Ventura H., Messerli F. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. // *Am J Cardiol*. - 2006. - V.98. - P.1396–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.037
5. Frohlich E., Apstein C., Chobanian A., Devereux R.B., Dustan H.P., Dzau V., et al. The heart in hypertension. // *N Engl J Med*. - 1992. - V.327. - P.998–1008. DOI: 10.1056/NEJM199210013271406
6. Meerson F. The failing heart. In: Katz A., ed. *Adaptation and de-adaptation*. - New York: Raven Press, 1983.
7. Aurigemma G., Silver K., Priest M., Gaasch W. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. // *J Am Coll Cardiol*. - 1995. - V.26. - P.195–202.
8. Kozáková M., de Simone G., Morizzo C., Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. // *Hypertension*. - 2003. - V.41. - P.224.
9. Schwartzberg S., Redfield M.M., From A.M., Sorajja P., Nishimura R.A., Borlaug B.A. 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. - V.59. - P.442–51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
10. Levy D., Garrison R., Savage D., Kannel W.B., Castelli W.P. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. // *Ann Intern Med*. - 1989. - V.110. - P.101–7.
11. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. // *Сердечная недостаточность*. - 2012. - V.13. - P.287–310. DOI: 10.18087/rhfj.2012.5.1748
12. Cory C., Grange R., Houston M. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. // *Am J Physiol*. - 1994. - V.266. - P.H68–H78.
13. Arai M., Matsui H., Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. // *Circ Res*. - 1994. - V.74. - P.555–64.
14. De la Bastie D., Levitsky D., Rappaport L., et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca²⁺ ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. // *Circ Res*. - 1990. - V.66. - P.554–64.
15. Weber K., Brilla C., Janicki J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. // *Cardiovasc Res*. - 1993. - V.27. - P.341–8.
16. Palmieri V., Bella J., Arnett D., Liu J.E., Oberman A., Schuck M.Y., et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. // *Circulation*. - 2001. - V.103. - P.102–7.
17. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. // *Pharmacol Rev*. - 2000. - V.52. - P.11–34.

REFERENCES

1. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life*. - Geneva, World Health Organization; 2002.
2. Kaplan N., Opie L. Controversies in hypertension. *Lancet*. 2006;367:168–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)67965-8
3. Schmieder R., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies. *JAMA*. 1996;275:1507–13.
4. Lavie C., Milani R., Ventura H., Messerli F. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;98:1396–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.037
5. Frohlich E., Apstein C., Chobanian A., Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:998–1008. DOI: 10.1056/NEJM199210013271406
6. Meerson F. The failing heart. In: Katz A., ed. *Adaptation and de-adaptation*. New York: Raven Press, 1983.
7. Aurigemma G., Silver K., Priest M., Gaasch W. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26: 195–202.
8. Kozáková M., de Simone G., Morizzo C., Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension*. 2003;41:224.
9. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. 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;59:442–51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
10. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1989;110:101–7.
11. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Left ventricular filling pressure: pathogenesis and ultrasonic assessment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):287–309. (in Russ.) DOI: 10.18087/rhfj.2012.5.1748
12. Cory C., Grange R., Houston M. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*. 1994;266:H68–H78.
13. Arai M., Matsui H., Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*. 1994;74:555–64.
14. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca²⁺ ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res*. 1990;66:554–64.
15. Weber K, Brilla C, Janicki J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27:341–8.
16. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2001;103:102–7.
17. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52:11–34.
18. Brilla C, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J*. 1994;15 (suppl D):45–52.

18. Brilla C., Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. // *Eur Heart J.* – 1994. – V.5 (suppl D). – P.45–52.
19. Kawano H., Do Y., Kawano Y., Starnes V., Barr M., et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. // *Circulation.* – 2000. – V.101. – P.1130–7.
20. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. // *J Hypertens.* – 1998. – V.16(Suppl). – P.23.
21. Verdecchia P., Shillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. // *Circulation.* – 1998. – V.97. – P.48.
22. Kent R., McDermott P.J. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardi[ac myocytes. // *Cir Res.* – 1996. – V.78. – P.829–38.
23. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr, Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. // *JAMA.* – 2003. – V.289. – P.194–202.
24. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A., Basta L., Brown E.J. Jr, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. // *N Engl J Med.* – 1992. – V.327. – P. 669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
25. Rame J.E., Ramilo M., Spencer N., Blewett C., Mehta S.K., 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. – V.93. – P.234–7.
26. Sehgal S., Drazner M. Left ventricular geometry: does shape matter? // *Am Heart J.* – 2007. – V.153. – P.153–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.026
27. Ofili E., Cohen J., St Vrain J., et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. // *JAMA.* – 1998. – V.279. – P.778. doi:10.1001/jama.279.10.778
19. Kawano H., Do Y., Kawano Y., Starnes V., Barr M., et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation.* 2000;101:1130–7.
20. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(Suppl):23.
21. Verdecchia P, Shillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97:48.
22. Kent R, McDermott PJ. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardi[ac myocytes. *Cir Res.* 1996;78:829–38.
23. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194–202.
24. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327: 669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
25. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;93:234–7.
26. Sehgal S., Drazner M. Left ventricular geometry: does shape matter? // *Am Heart J.* 2007. – V.153. – P.153–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.026
27. Ofili E., Cohen J., St Vrain J., et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. *JAMA.* 1998;279:778. doi:10.1001/jama.279.10.778

Информация об авторах

Мария Валерьевна Ожерельева — врач кардиолог-аритмолог, ФГБУ Институт хирургии им А.В. Вишневского, Москва, Россия. E-mail: shimona12@yandex.ru.

Артём Германович Овчинников — д.м.н., заведующий лабораторией функциональной диагностики ФГБУ «Национальный диагностический исследовательский центр кардиологии», Москва, artcardio@mail.ru.

Information about the author

Mariya V. Ozhereleva – A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: shimona12@yandex.ru.

Artem G. Ovchinnikov — Ph.D., Russian Cardiology Scientific-Production Complex, Moscow, Russia, artcardio@mail.ru.

Получено / Received: 01.11.2017

Принято к печати / Accepted: 02.12.2017