

Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Кочетков А. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ И ДЕФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА – НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: артериальная гипертония, эхокардиография, жесткость миокарда, стрейн, прогноз, сердечно-сосудистые осложнения, бисопролол.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Упруго-эластические и деформационные свойства миокарда – новая мишень антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2018;58(11):72–81.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается клиническая значимость нарушения упруго-эластических и деформационных свойств миокарда у пациентов с артериальной гипертонией. Представлены механизмы повышения жесткости миокарда при развитии «гипертонического сердца». Особое внимание уделено роли активации симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) как одного из триггеров, запускающих соединительнотканную перестройку кардиального интерстиция. Обсуждаются возможности эхокардиографии в ранней неинвазивной диагностике нарушений деформационных свойств миокарда. Приведены новые ультразвуковые показатели и индексы, характеризующие упруго-эластические параметры ткани сердца. С позиций доказательной медицины рассматривается прогностическая значимость повышения жесткости миокарда как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также возможности ее уменьшения с помощью различных классов антигипертензивных препаратов. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующие о высоком потенциале в вопросе коррекции нарушенных упруго-эластических свойств сердечной мышцы высокоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора бисопролола.

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Kochetkov A. I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## MYOCARDIAL STRAIN AND STIFFNESS PARAMETERS AS A NOVEL TARGET OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Keywords: arterial hypertension, echocardiography, myocardial stiffness, strain, prognosis, cardiovascular events, bisoprolol.

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I. Myocardial strain and stiffness parameters as a novel target of antihypertensive treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(11):72–81.

### SUMMARY

In the review, the clinical significance of increased myocardial stiffness and strain impairment in the settings of arterial hypertension is considered. The mechanisms of increasing myocardial stiffness as a part of hypertensive heart disease are presented. Particular attention is paid to the role of the sympathetic nervous system activation as one of the triggers that induce the connective tissue alteration of cardiac interstitium. The possibilities of echocardiography in the early noninvasive detection of myocardial strain abnormalities are discussed. New ultrasound parameters for describing stiffness properties of the heart are presented. From the evidence-based medicine point of view, the prognostic significance of increasing myocardial stiffness as a risk factor of the adverse cardiovascular events, as well as the possibility of its management with different antihypertensive drugs, is considered. Finally, there are presented clinical trials data, indicating high potential of the highly selective  $\beta_1$ -adrenoblocker bisoprolol for of correction myocardial stiffness and strain impairment.

**П**овышенное артериальное давление (АД) представляет собой один из важнейших модифицируемых факторов, увеличивающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность среди населения как экономиче-

ски развитых, так и развивающихся стран [1]. Помимо этого, артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее частых причин диастолической дисфункции и вносит существенный вклад в возникновение новых

случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) на популяционном уровне [1]. АГ приводит к ремоделированию миокарда и кардиального интерстиция и формированию в сердце ряда патологических изменений, в числе которых гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), фиброз миокарда, потенцирование ишемии, структурная перестройка и апоптоз кардиомиоцитов. Еще одним последствием повышения АД являются дисфункция эндотелия и увеличение жесткости магистральных артерий, что также негативно влияет на состояние миокарда, приводя к его ишемии и росту посленагрузки на сердце. Весь комплекс данных нарушений нередко образует порочный круг и отражает суть состояния, часто именуемого в литературе термином «гипертоническое сердце» [1].

Формирование «гипертонического сердца» представляет собой ранний и клинически важный признак, являющийся опорным патофизиологическим связующим звеном в континууме событий от повышения АД до сердечно-сосудистой смерти [2]. В то время как гипертрофия кардиомиоцитов служит, по крайней мере, на начальных своих этапах адаптивным процессом, необходимым для нормализации систолического стресса миокарда, возникающие параллельно с этим нарушения в экстрацеллюлярном компартменте сердечной мышцы (в частности, активация и пролиферация фибробластов, дифференцировка фибробластов в миофибробласты) способствуют кардиальному фиброзу, который ускоряет манифестацию ХСН и потенцирует прочие нарушения в сердце (в первую очередь, снижение коронарного резерва и повышение электрической нестабильности миокарда) [3]. В силу важной роли увеличения жесткости сердечной мышцы в патогенезе «гипертонического сердца» и ее существенной прогностической значимости как предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, ниже мы хотели представить современные данные о патофизиологических механизмах нарушения упруго-эластических свойств миокарда, эхокардиографических методах их диагностики и возможностях медикаментозной коррекции с помощью антигипертензивных препаратов.

Структурной основой повышения жесткости миокарда на фоне АГ служит избыточное накопление коллагена I и III типов в кардиальном интерстиции, что опосредуется множеством патофизиологических звеньев, в числе которых механическое растяжение ткани сердца при повышенном АД, влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), катехоламинов, эндотелина, факторов роста, а также дефицит оксида азота [1].

Накапливается все больше данных о роли симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) и ее медиаторов в процессах фиброза миокарда. Структурная перестройка миокарда на фоне адренергической стиму-

ляции заключается в увеличении размеров кардиомиоцитов и наряду с этим в возникновении их фокальных некрозов; одновременно развивается периваскулярный и интерстициальный фиброз миокарда вследствие стимуляции продукции коллагена и накопления во внеклеточном пространстве таких белков, как фибронектин и ламинин [4]. В целом развитие фиброза в сердечной мышце, ассоциированное с адренергическими влияниями, может опосредоваться прямой активацией фибробластов в миокарде (реактивный фиброз) и/или происходить как компенсаторная реакция в ответ на гибель и повреждение кардиомиоцитов (репаративный фиброз).

В экспериментальных работах показано, что норадреналин, являясь медиатором С-ВНС, оказывает существенное влияние на структуру внеклеточного вещества [5, 6]. Данный гормон стимулирует пролиферацию фибробластов и запускает в них процессы синтеза белка. Введение в организм лабораторных грызунов симпатомиметиков сопровождалось развитием интерстициального фиброза, гипертрофии миокарда и повышенной экспрессией матричной РНК для фибронектина и трансформирующего  $\beta$ -фактора роста [4].

Доказано, что формирование в миокарде соединительнотканых волокон опосредуется также провоспалительными хемо- и цитокинами и активными формами кислорода [7]. Как показано в исследованиях [8, 9], гиперсимпатикотония играет ключевую роль в индукции провоспалительных цитокинов в миокарде и оказывает кардиотоксические эффекты. В связи с этим заслуживают внимания данные Н. Хяо и соавт. [10], продемонстрировавших в лабораторных условиях взаимосвязь активации инфламмосом в миокарде на фоне  $\beta$ -адренергической стимуляции посредством изопротеренола. Инфламмосомы представляют собой мультимерные цитозольные белковые комплексы, представленные в основном в макрофагах и нейтрофилах, которые способствуют трансформации прокаспазы-1 в каспазу-1, которая в свою очередь активирует интерлейкин-18 и интерлейкин-1 $\beta$ , что ведет к запуску процессов воспаления в организме и секреции эффекторных цитокинов [11]. Н. Хяо и соавт. [10] было установлено, что при  $\beta$ -адренергической стимуляции в миокарде происходят активация NLRP3-инфламмосом, секреция интерлейкина-18, образование активных форм кислорода и инфильтрация миокарда макрофагами. Одновременно с данными процессами авторы отмечали увеличение выраженности фиброза миокарда и повышение его жесткости.

Следует также отметить, что в экспериментальных работах в самый ранний период после фармакологической стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов (в течение 12–24 ч) отмечался островоспалительный ответ миокарда, выражавшийся диффузным интерстициальным

отеком вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, инфильтрацией лейкоцитами и утолщением стенок сосудов [4]. Кроме того, на фоне индукции изопротеренолом С-ВНС наиболее выраженная гибель кардиомиоцитов и, как результат, репаративный фиброз имелись в субэндокардиальных слоях сердечной мышцы и преимущественно в апикальных сегментах, в которых, как известно,  $\beta$ -адренорецепторы, с одной стороны, экспонированы в наибольшем количестве, а с другой, обладают одним из самых высоких уровней сроства.

Другим механизмом, посредством которого активация С-ВНС потенцирует развитие фиброза миокарда, является стимуляция образования ангиотензина II, причем не только через юктагломерулярный аппарат почек, иннервируемый ветвями симпатических нервов, но и через локальную тканевую РААС, функционирующую на уровне миокарда у млекопитающих, в том числе у человека [4]. Ангиотензин II стимулирует биосинтез белка в кардиомиоцитах и соответственно увеличение их размеров; кроме того, он приводит к изменению структуры внеклеточного матрикса, поскольку активирует фибробласты, которые начинают в возрастающих количествах образовывать коллаген и фибронектин, тем самым способствуя повышению жесткости миокарда [4].

Оценить выраженность фиброза сердечной мышцы и степень нарушения ее упруго-эластических свойств возможно различными методиками. Одним из таких методов является эхокардиография (ЭхоКГ).

ЭхоКГ позволяет провести непрямую оценку выраженности фиброза миокарда и тем самым косвенно оценить жесткость ткани сердца путем расчета ряда параметров, в первую очередь, деформации миокарда, или его стрейна [12]. Подчеркивая клиническую значимость определения этого показателя, следует отметить, что, как установлено, снижение сократимости и деформационных свойств левого желудочка (ЛЖ) на фоне его ремоделирования и гипертрофии при АГ ассоциируется с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в частности внезапной сердечно-сосудистой смерти, инсульта, впервые возникшей стенокардии и застойной ХСН [13–15].

Обширная научная доказательная база накоплена в отношении 2D-стрейна, который рассчитывается по технологии отслеживания движения пятен серой шкалы (Speckle Tracking). Суть метода заключается в отслеживании программным алгоритмом кадр за кадром смещения уникальной картины пятен серошкального изображения, образованных отражением, преломлением и рассеиванием ультразвука в тканях.

Наибольший интерес представляет глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), поскольку, как показано ранее [16–20], при тех или иных

сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при АГ, нарушение сократимости миокарда изначально возникает именно в продольном направлении за счет субэндокардиально расположенных и продольно ориентированных мышечных волокон, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на влияние различных негативных факторов. При этом значение расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении обусловлено тем, что, согласно данным клинических и экспериментальных исследований [21–23], этот показатель достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металлопротеиназы 1-го типа – маркера фиброза миокарда.

Помимо 2D-стрейна для косвенной характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ возможно использовать и ряд других параметров, основанных на физико-математических допущениях и оперирующих параметрами АД, объемами ЛЖ, а также скоростью трансмитрального кровотока и скоростью движения митрального кольца. К ним относятся конечная систолическая эластичность (КСЭ), диастолическая эластичность (ДЭ) и конечная диастолическая жесткость (КДЖ) [24, 25].

Недавние исследования [17, 18] показали, что дисфункция субэндокардиально расположенных волокон миокарда левого предсердия (ЛП) во многом сходна с дисфункцией аналогичных слоев миокарда ЛЖ и, возможно, связана с теми же процессами, которые негативно влияют на миокард ЛЖ, а также с повышенным давлением в полости ЛЖ, наблюдающимся, к примеру, у пациентов с ХСН. В дополнение к этому предполагается, что снижение эластичности миокарда ЛП может быть следствием диастолической дисфункции ЛЖ. Для миокарда ЛП также возможно рассчитать параметры деформации, в частности одномерный продольный стрейн, основанный на доплеровской визуализации движения тканей относительно датчика в каждом пикселе изображения. Доплеровская визуализация по своей сути одномерна и позволяет рассчитать деформацию из скорости движения миокарда только в направлении ультразвукового луча [26]. Иным показателем ригидности миокарда ЛП, который позволяет определить ЭхоКГ, является индекс жесткости ЛП. Он рассчитывается исходя из стрейна ЛП, скорости трансмитрального кровотока, а также скорости движения митрального кольца [27].

Следует подчеркнуть, что параметры, характеризующие жесткость миокарда и деформационные свойства (в первую очередь ГПС ЛЖ), представляют собой более ранние маркеры субклинического поражения сердца при АГ и изменяются еще до развития ГЛЖ [2, 28, 29]. Здесь необходимо привести результаты работы V. Di Bello

и соавт. [30], которые оценивали ГПС ЛЖ у лиц с предгипертензией (n=41; среднесуточное АД по данным суточного мониторирования 122,5±6,7/76,2±5,2 мм рт. ст.) и у пациентов с АГ «легкой» степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию (n=33; среднесуточное АД 138,3±7,3/87,6±7,1 мм рт. ст.). Контрольную группу составили 33 здоровых человека с нормальным уровнем среднесуточного АД (114,8±6,3/73,1±6,1 мм рт. ст.). Было обнаружено, что ГПС ЛЖ по абсолютным своим значениям был статистически значимо (p<0,002) ниже по сравнению с контрольной группой (-23,9±3%) как у пациентов с предгипертензией (-18,9±3,4%), так и у больных с АГ (-18±3,3%). Сходные результаты были получены при анализе ГПС ЛЖ в подгруппах лиц с предгипертензией и АГ с нормальным индексом массы миокарда ЛЖ – значения 2D-стрейна ЛЖ составили в этом случае, соответственно, -18,8±3,2 и -17,5±3,3% (p=0,002 по сравнению с контрольной группой).

К аналогичному выводу пришли S. S. Monaster и соавт. [31], изучавшие ГПС ЛЖ и скорость стрейна в подгруппах пациентов с АГ с ГЛЖ и без таковой. Критерием ГЛЖ служило значение массы миокарда ЛЖ (для мужчин более 224 г, для женщин более 162 г). У пациентом с АГ с нормальной массой миокарда ГПС ЛЖ (-18,7%±2,6) был статистически значимо (p<0,001) ниже по модулю в сравнении с контрольной группой (-21,9%±1,5). Сходные закономерности выявили E. Imbalzano и соавт. [32], анализирувавшие систолическую и диастолическую функцию и 2D-стрейн ЛЖ у пациентов с АГ с ГЛЖ и в ее отсутствие (всего 51 пациент, средний возраст 56,5±14 года) в сравнении с контрольной группой (n=51). При проведении рутинной трансторакальной ЭхоКГ была обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ и сохранная фракция выброса (ФВ) у всех больных с АГ. Оценка систолической функции ЛЖ с помощью тканевой доплерографии выявила нарушение сократительной функции миокарда только в подгруппе пациентов с АГ и ГЛЖ, в то время как анализ Speckle Tracking показал статистически значимое снижение ГПС ЛЖ также у лиц с АГ в отсутствие ГЛЖ. На основании этого авторы пришли к выводу, что оценка 2D-стрейна ЛЖ позволяет более точно оценить состояние миокарда по сравнению с традиционной трансторакальной ЭхоКГ и доплеровским анализом движения тканей, поскольку ГПС ЛЖ выявляет нарушение систолической функции ЛЖ у пациентов с АГ еще до развития ГЛЖ, а это позволяет уже на ранних этапах ведения больного скорректировать лечение и улучшить прогноз.

С точки клинической значимости диастолической эластичности, КСЭ и КДЖ ЛЖ заслуживает внимания работа В.А. Vorlaug и соавт. [15], которые изучали КСЭ ЛЖ, эффективную эластичность артериальной стенки, параме-

тры сократимости ЛЖ в трех когортах людей: у пациентов с АГ без ХСН (n=719, средний возраст 66 лет [разброс от 46 лет до 91 года]), у пациентов с ХСН с сохранной ФВ (n=244, из них 96% больные с АГ, средний возраст 66 лет [разброс от 22 до 99 лет]) и здоровых лиц (n=617, средний возраст 57 лет [разброс от 45 до 96 лет]). Было обнаружено, что КСЭ ЛЖ и эффективная эластичность артериальной стенки были выше у пациентов с АГ, сочетающейся с ХСН с сохранной ФВ или без таковой. В группе пациентов с АГ увеличенная КСЭ была ассоциирована с усиленной сократимостью на уровне миокарда и на уровне камер сердца. В то же время в группе больных с ХСН сократимость на уровне миокарда и на уровне камер сердца была снижена по сравнению как с группой пациентов с АГ без ХСН, так и с контрольной группой. У больных с ХСН сниженная сократимость миокарда коррелировала со смертностью, стандартизованной по возрасту.

Указанные расчетные эхокардиографические параметры, помимо косвенной характеристики упруго-эластических и деформационных свойств миокарда, обладают также важной предиктивной ценностью в отношении развития различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ.

В исследовании The Copenhagen City Heart Study [29] изучалась долгосрочная прогностическая значимость ГПС ЛЖ в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Первичная составная конечная точка включала дебют ХСН, острый инфаркт миокарда и/или сердечно-сосудистую смерть. В работу вошли 1 296 человек в возрасте 23–93 лет, средний период наблюдения составил 11 лет. Критериями исключения являлось наличие в анамнезе ХСН и/или фибрилляции предсердий (ФП). Авторы пришли к выводу, что сниженный ГПС ЛЖ ассоциируется с повышенным риском наступления составной конечной точки (отношение рисков [ОР] 1,12 [1,08–1,17]; p<0,001), и данная взаимосвязь оставалась значимой после поправок на пол, возраст, частоту сердечных сокращений, наличие АГ, величину ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и размеры сердца (ОР 1,05 [1,00–1,11]; p=0,045). Кроме того, включение ГПС ЛЖ в модель оценки риска развития ССО по данным Фрамингемского исследования, шкале SCORE и методике Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (Pooled Cohort Equations) увеличивает их предиктивную ценность в отношении сердечно-сосудистых исходов и риска развития ХСН.

В другой работе [33] изучалась прогностическая значимость ультразвуковых маркеров продольной механики ЛЖ (скорость движения миокарда по данным доплеровской визуализации, ГПС ЛЖ и скорость стрейна) у пациентов с ХСН (n=125, средний возраст 63±16 лет, 77% муж-

чины, среднее значение ФВ ЛЖ  $31 \pm 10\%$ ). Период наблюдения равнялся  $266 \pm 177$  дней, за это время ССО возникли у 38% пациентов (15 смертей, 29 эпизодов декомпенсации ХСН, 4 случая трансплантации сердца). При однофакторном анализе с применением модели Кокса было установлено, что ГПС ЛЖ, скорость стрейна и ФВ ЛЖ взаимосвязаны с развитием ССО у больных с ХСН.

Прогностическую ценность ГПС ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе изучали М. Bertini и соавт. [34]. В исследование вошли 1060 пациентов (средний возраст 66,9 года, 70% мужчины, средний период наблюдения 31 мес). Критериями исключения служили недавний срок возникновения инфаркта миокарда (менее 90 дней назад), наличие ФП и низкое качество ультразвукового окна. За период наблюдения умерли 270 больных и 309 достигли комбинированной конечной точки, объединяющей общую смертность и случаи госпитализации по поводу симптомов ХСН. В группе умерших пациентов в числе прочего имелось статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более выраженное снижение по абсолютному значению ГПС ЛЖ. После разделения обследованных лиц на две подгруппы на основании медианного значения ГПС ЛЖ ( $-11,5\%$ ) авторы установили, что пациенты с ГПС ЛЖ, превышающим 11,5 по модулю (менее выраженное нарушение стрейна), имели более благоприятные исходы по сравнению с теми, у кого этот показатель был ниже 11,5 (более выраженное снижение стрейна). При многофакторном анализе ГПС ЛЖ был независимо взаимосвязан с общей смертностью (ОР на каждые 5% увеличения общей смертности составляло 1,69 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,33 до 2,15;  $p < 0,001$ ) и комбинированной конечной точкой (ОР 1,64 при 95% ДИ от 1,32 до 2,04;  $p < 0,001$ ).

В другой работе [35] прогностическая значимость продольного 2D-стрейна ЛЖ оценивалась у пациентов с АГ, получавших ранее антигипертензивную терапию минимум в течение года. Период наблюдения составил  $7,3 \pm 2,0$  года. В качестве конечных точек рассматривались сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в связи с инсультом, острым коронарным синдромом и симптомами ХСН. С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса было продемонстрировано, что субэпикардальный ГПС ЛЖ представляет собой независимый прогностический фактор риска (ОР 1,449 при 95% ДИ от 1,027 до 2,045;  $p = 0,035$ ) в отношении вышеуказанных осложнений, и его значение  $-17,57\%$  является статистически значимым ( $p = 0,016$ ) показателем, ассоциированным с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных с АГ.

Что касается упруго-эластических характеристик миокарда ЛП и их прогностической значимости, то сле-

дует указать роль уменьшения систолического стрейна миокарда ЛП как фактора риска развития диастолической сердечной недостаточности [27] и его взаимосвязь с повышением конечного диастолического давления в полости ЛЖ [36]. Необходимо отметить, что нарушения процесса расслабления миокарда ЛП и ЛЖ служат ранними признаками дезорганизации предсердно-желудочкового сопряжения и взаимосвязаны с увеличением жесткости артерий [37]. Тем не менее влияние повышенного АД на структуру и функцию ЛП изучено не полностью и требует дальнейших исследований.

Следует также представить результаты работы Н. Miyoshi и соавт. [38], изучавших взаимосвязь между особенностями работы ЛП, в частности его резервуарной функцией и структурным ремоделированием ЛП, а также их корреляцию с дисфункцией ЛЖ у пациентов с АГ в отсутствие симптомов ассоциированных клинических состояний. В исследование было включено две группы лиц – 50 здоровых и 140 пациентов с АГ (из них у 75 больных индекс объема ЛП составил  $< 29$  мл/м<sup>2</sup>, у остальных  $65 - > 29$  мл/м<sup>2</sup>). В данной работе рассчитывался индекс жесткости ЛП как показатель диастолической жесткости его миокарда. Авторы установили, что диастолическая жесткость ЛП, масса миокарда ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ, объемные показатели ЛП были выше, а ГПС и циркулярный стрейн ЛЖ – ниже в подгруппе пациентов с АГ с увеличенным индексом объема ЛП. В работе также показано, что АГ достоверно нарушает нормальную работу ЛП, в результате чего происходит увеличение объема ЛП и повышение жесткости его миокарда, и это взаимосвязано с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ. Вероятно, такие изменения связаны со сходной субэндокардиальной перестройкой соединительнотканых элементов, которая происходит в ЛЖ. Данная гипотеза соотносится с результатами Y. Oishi и соавт. [17], свидетельствующими, что жесткость ЛП возрастает на фоне фиброзных изменений в субэндокардиальном слое миокарда ЛП, которые, кроме того, протекают одновременно с аналогичными процессами в миокарде ЛЖ. Как отмечают авторы, данные нарушения возникают рано вследствие таких сочетанных заболеваний, как дислипидемия, ожирение и курение.

Значимыми с клинико-прогностической точки зрения являются данные Н. А. Rahman и соавт. [39], демонстрирующие, что у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП повышена жесткость ЛП в сравнении с лицами из контрольной группы, а также показывающие четкую взаимосвязь между наличием ФП и измененным профилем давления наполнения в полости ЛЖ. Таким образом, возрастание жесткости миокарда ЛП можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития ФП.



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2018**



**МОСКВА 14-15.12.2018**

МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

В проспективном исследовании M. Cameli и соавт. [40] проводился сравнительный анализ предиктивной ценности в отношении развития ССО 2D-стрейна миокарда ЛП и общепринятых эхокардиографических показателей, характеризующих работу ЛП, таких как объем и ФВ ЛП. В работу вошли 312 пациентов (56% мужчины) старше 50 лет с синусовым ритмом, проходивших обследование в рамках общего медицинского осмотра. Критериями исключения служили суправентрикулярные нарушения ритма и врожденные пороки сердца, имплантированный искусственный водитель ритма, кардиохирургические вмешательства в анамнезе, а также низкое качество ультразвукового окна. Период наблюдения равнялся  $3,1 \pm 1,4$  года. В качестве конечных точек рассматривались новые случаи ФП, застойной ХСН, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, проведение реваскуляризации миокарда и сердечно-сосудистая смерть. Наибольшая предиктивная ценность отмечена у стрейна ЛП (площадь по ROC-кривой для стрейна ЛП 0,83; для индексированного объема ЛП – 0,71; для ФВ ЛП – 0,69; для планиметрической площади сечения ЛП – 0,64; для диаметра ЛП – 0,59). После поправок на возраст, пол и прочие ковариаты снижение стрейна ЛП и увеличение индекса объема ЛП ассоциировались с более выраженным риском развития ССО. В результате авторы пришли к выводу, что ГПС ЛП – сильный и независимый предиктор ССО, и его значимость выше, чем у общепринятых эхокардиографических показателей, характеризующих работу ЛП.

Установлено, что стрейн ЛП служит предиктором возникновения ФП после шунтирования коронарных артерий [41], на фоне перенесенного ишемического инсульта [42] и катетерной абляции [43], а у пациентов с ФП коррелирует с риском, рассчитанным по шкале CHADS<sub>2</sub>, и обладает прогностической значимостью с точки зрения развития у них инсульта и других ССО [44]. Кроме того, данный показатель имеет предиктивную ценность в отношении результатов электрической кардиоверсии и риска тромбообразования в ЛП у пациентов с ФП и трепетанием предсердий [45], а также поражения сердца при хронической почечной недостаточности [46].

Имеются данные, указывающие на улучшение упруго-эластических свойств миокарда на фоне применения различных классов антигипертензивных препаратов. В предшествующих работах были получены данные о положительном влиянии на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [47–50], блокаторов рецепторов ангиотензина II [51] и антагонистов кальциевых каналов [52].

С точки зрения активации С-ВНС как значимого фактора в патогенезе повышения жесткости сердечной

мышцы, потенциально эффективными в данной ситуации могут являться препараты, уменьшающие выраженность гиперсимпатикотонии, в первую очередь  $\beta$ -адреноблокаторы.

$\beta$ -Адреноблокаторы классифицируются в соответствии со своими фармакологическими свойствами и способностью блокировать те или иные подтипы  $\beta$ -адренорецепторов. Выделяют неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые блокируют и  $\beta_1$ , и  $\beta_2$ -адренорецепторы, и селективные, избирательно блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы. Поскольку ткань миокарда содержит в основном  $\beta_1$ -адренорецепторы,  $\beta_1$ -адреноблокаторы являются кардиоселективными препаратами и дают меньшее количество побочных эффектов, обусловленных блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов в легких и в периферических тканях. Эталонным представителем высокоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов является бисопролол [53, 54]. В исследованиях, сравнивающих сродство  $\beta$ -адреноблокаторов, было установлено, что бисопролол обладает максимальной селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов [55, 56], тем самым обеспечивая наибольшую степень защиты от разрушительных последствий симпатической гиперактивации. Бисопролол сочетает в себе оптимальные характеристики с точки зрения гидро- и липофильности, объединяя преимущества как липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов (например, высокую скорость абсорбции), так и гидрофильных  $\beta$ -адреноблокаторов (например, длительный период полувыведения из плазмы, небольшой эффект первого прохождения) без соответствующих фармакокинетических недостатков. Считается, что именно эта фармакокинетическая особенность бисопролола лежит в основе его кардиопротективных эффектов.

Следует отметить, что в литературе имеются данные, указывающие на способность  $\beta$ -адреноблокаторов, в частности высокоселективных, снижать жесткость миокарда посредством влияния на метаболизм коллагена [57]. В частности, S. Xiang и соавт. [58] на модели грызунов с индуцированной ГЛЖ показал, что бисопролол интенсифицирует деградацию коллагеновых волокон в миокарде и угнетает их синтез. Кроме того, авторами обнаружена способность бисопролола ингибировать образование тканевого фактора роста  $\beta_1$  – одного из главных медиаторов активации фибробластов миокарда [59], который рассматривается как профиброгенный цитокин, потенцирующий различные типы избыточной соединительнотканной перестройки в тканях, в том числе кардиальный фиброз, ассоциированный с ХСН [60]. Кроме того, в этой работе бисопролол снижал образование коллагена 1a типа и фактора роста соединительной ткани – субстанций, занимающих центральное положение в процессах синтеза белков внеклеточного вещества

и активации пролиферации фибробластов в миокарде. Сходные результаты получены М. Fukui и соавт. [57], которые изучали влияние биспролола на обмен коллагена у 62 пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Авторы пришли к выводу, что функциональное восстановление ЛЖ на фоне лечения данным  $\beta$ -адреноблокатором, помимо снижения частоты сердечных сокращений, тесно связано со способностью биспролола изменять метаболизм коллагена в сердце.

Нами также изучалось влияние биспролола на параметры жесткости миокарда ЛП и ЛЖ [61]. По нашим данным, у пациентов в возрасте 45–65 лет с АГ 1–2-й степени, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, 12-недельная терапия, основанная на биспрололе в разных дозах (2,5, 5 и 10 мг), привела к статистически значимому улучшению упруго-эластических параметров сердечной мышцы: выявлено увеличение стрейна ЛП ( $p < 0,001$ ) с  $47,9 \pm 1,7$  до  $52,5 \pm 1,8\%$ ; индекса растяжимости ЛП с  $1,2 \pm 0,1$  до  $1,4 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ ; ГПС ЛЖ с  $-17,1 \pm 0,5$  до  $-17,4 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,05$ ; а также статистически значимое уменьшение КСЭ ЛЖ с  $3,8 \pm 0,2$  до  $3,4 \pm 0,2$  мм рт. ст./мл;  $p < 0,001$ ; и КДЖ ЛЖ с  $0,15 \pm 0,01$  до  $0,14 \pm 0,01$  мм рт. ст./мл;  $p < 0,01$ .

#### Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pavlopoulos H., Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. *Hellenic J Cardiol* 2008;49 (2):92–99.
- Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension* 2012;30 (4):685–687. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e5db.
- Díez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ J* 2008;72 Suppl A: A8–12. DOI: 10.1253/circj. CJ-07–1067.
- Osadchii O. E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev* 2007;12 (1):66–86. DOI: 10.1007/s10741-007-9007-4.
- Briest W., Homagk L., Rassler B. et al. Norepinephrine-induced changes in cardiac transforming growth factor-beta isoform expression pattern of female and male rats. *Hypertension* 2004;44 (4):410–418. DOI: 10.1161/01. HYP. 0000141414.87026.4d.
- Masson S., Arosio B., Luvàrà G. et al. Remodelling of cardiac extracellular matrix during beta-adrenergic stimulation: upregulation of SPARC in the myocardium of adult rats. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30 (8):1505–1514. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0714.
- Heymans S., González A., Pizard A. et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail* 2015;17 (8):764–771. DOI: 10.1002/ejhf. 312.
- El-Armouche A., Eschenhagen T.  $\beta$ -Adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2009;14:225–241. DOI: 10.1007/s10741-008-9132-8.
- Karakas M., Haase T., Zeller T. Linking the sympathetic nervous system to the inflammasome: towards new therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease. *European heart journal*. *Eur Heart J* 2018;39 (1):70–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx374.
- Xiao H., Li H., Wang J.J. et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon  $\beta$ -adrenergic insult. *Eur Heart J* 2018;39:60–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx261.
- Leavy O. Inflammasome: NAIPs: pathogen-sensing proteins. *Nat Rev Immunol* 2011;11:644. DOI: 10.1038/nri3069.
- Maceira A.M., Mohiaddin R.H. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:28. DOI: 10.1186/1532-429X-14-28.
- de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J. et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259–265.
- Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198–207. DOI: 10.1016/j.jacc. 2006.08.050
- Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L. et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410–418. DOI: 10.1016/j.jacc. 2009.05.013.
- Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for



- regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1138–1144. DOI: 10.1016/j.echo.2008.07.016.
17. Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A. et al. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness—new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ J* 2013;77:1490–1498. DOI: 10.1253/circj. CJ-12–1260.
  18. Morris D.A., Gailani M., Vaz Pérez A. et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:651–662. DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.004.
  19. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L. et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:898–908. DOI: 10.1016/j.echo.2011.04.014.
  20. Manaka M., Tanaka N., Takei Y. et al. Assessment of regional myocardial systolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy using harmonic myocardial strain imaging. *J Cardiol* 2005;45:53–60.
  21. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J. et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21 (8):907–911. DOI: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
  22. Krämer J., Niemann M., Liu D. et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013;34 (21):1587–1596. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs098.
  23. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y. et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2014;63 (3):500–506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
  24. Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E. et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2215–2223. DOI: 10.1093/rheumatology/kes213
  25. Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2013;6:944–952. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
  26. Alekhin M.N. Ultrasonic methods of assessment of myocardial strain and their clinical significance. M: Viadar 2012, 88 pp. Russian (Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М: Виадар, 2012, 88 с).
  27. Boyd A.C., Lo Q., Devine K. et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1415–1423. DOI: 10.1016/j.echo.2013.08.024
  28. Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (2):89–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.047.
  29. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J. et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10 (3). pii: e005521. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
  30. Di Bello V., Talini E., Dell’Omo G. et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens* 2010;23 (4):405–412. DOI: 10.1038/ajh.2009.258.
  31. Monaster S., Ahmad M., Braik A. Comparison between strain and strain rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: a speckle-tracking study. *Menoufia Medical Journal* 2014;27 (2):322–322.
  32. Imbalzano E., Zito C., Carerj S. et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28 (6):649–657. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x.
  33. Nahum J., Bensaïd A., Dussault C. et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3 (3):249–256. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.910893.
  34. Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L. et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5 (3):383–391. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970434.
  35. Lee W.H., Liu Y.W., Yang L.T., Tsai W.C. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens* 2016 Jun;34 (6):1195–200. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000903.
  36. Wakami K., Ohte N., Asada K. et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22 (7):847–851. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.026.
  37. Miyoshi H., Mizuguchi Y., Oishi Y. et al. Early detection of abnormal left atrial-left ventricular-arterial coupling in preclinical patients with cardiovascular risk factors: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12 (6):431–439. DOI: 10.1093/ejehocard/jer052.
  38. Miyoshi H., Oishi Y., Mizuguchi Y. et al. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Exp Hypertens* 2015;37 (2):155–165. DOI: 10.3109/10641963.2014.933962.
  39. Abdel Rahman H., Hassan A.K., Abosetta A.H., Kishk Y.T. Increased left atrial stiffness in patients with atrial fibrillation detected by left atrial speckle tracking echocardiography. *The Egyptian Heart Journal* 2015;3 (67):217–223.
  40. Cameli M., Lisi M., Focardi M. et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2012;110 (2):264–269. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.022.
  41. Her A.Y., Kim J.Y., Kim Y.H. et al. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2013;29 (3):377–383. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.006.
  42. Kim D., Shim C.Y., Cho I.J. et al. Incremental Value of Left Atrial Global Longitudinal Strain for Prediction of Post Stroke Atrial Fibrillation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24 (1):20–27. DOI: 10.4250/jcu.2016.24.1.20.
  43. Hwang H.J., Choi E.Y., Rhee S.J. et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26 (2):127–132. DOI: 10.1007/s10840-009-9410-y.
  44. Saha S.K., Anderson P.L., Caracciolo G. et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24 (5):506–512. DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.012.
  45. Costa C., González-Alujas T., Valente F. et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. *Echo Res Pract* 2016;3 (2):45–52. DOI: 10.1530/ERP-16-0009.
  46. Kadappu K.K., Abhayaratna K., Boyd A. et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29 (4):359–367. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
  47. Teplova N.V. Clinical efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2004;9:523–528. Russian (Теплова Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Российский медицинский журнал* 2004;9:523–528).

48. Brilla C. G., Funck R. C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102 (12):1388–1393. DOI: 10.1161/01. CIR. 102.12.1388.
49. Tsang T. S., Barnes M. E., Abhayaratna W. P. et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol* 2006;97 (6):916–920. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2005.09.143.
50. Diez J., Laviades C., Mayor G. et al. Arterial Disease/hypertension/angiotensin System: Increased Serum Concentrations of Procollagen Peptides in Essential Hypertension. *Circulation* 1995;91 (5):1450–1456.
51. Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Serbul V. M., Belenkov Ju. N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;7 (2):98–108. Russian (Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (2):98–108).
52. Xing S. S., Tan H. W., Bi X. P. et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med* 2008;14 (7–8):395–402. DOI: 10.2119/2008–00024.
53. Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu. The bisoprolol – a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6 (1):103–107. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6 (1):103–107).
54. Oganezova L. G. Bisoprolol – optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal* 2012;11:560–562. Russian (Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно – сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2012;11:560–562.)
55. Wellstein A., Palm D., Belz G. G. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11: S36–40.
56. Wellstein A., Palm D., Belz G. G. et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:3–8.
57. Fukui M., Goda A., Komamura K. et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels* 2016;31 (2):173–182. DOI: 10.1007/s00380-014-0597-1.
58. Xiang S., Zhang N., Yang Z. et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exp Ther Med* 2016;12 (4):2027–2038. DOI: 10.3892/etm. 2016.3570.
59. Porter K. E., Turner N. A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther* 2009;123 (2):255–278. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2009.05.002.
60. Bujak M., Frangiogiannis N. G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2007;74 (2):184–195. DOI: 10.1016/j.cardiores. 2006.10.002.
61. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Lopukhina M. V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13 (4):443–453. Russian (Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций аmlодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13 (4):443–453. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.)

Поступила 04.06.18 (Received 04.06.18)