

УДК: 616-005.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Основные моменты. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из основных причин смертности. Эндотелиальная дисфункция и миокардиальный фиброз занимают одно из центральных положений в патогенезе ХСН и могут являться факторами, отягощающими клинический исход. Раннее выявление данных состояний может способствовать достижению оптимальных результатов лечения. Замещающий фиброз, ассоциированный с ИМ, в меньшей степени подвержен ремоделированию. Из воспалительных биомаркеров только растворимый ST2-рецептор и галектин-3 являются рекомендованными для использования в клинических условиях.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из основных причин смертности. По прогнозам, её распространенность будет расти по мере старения населения. В Российской Федерации за период с 1998 по 2017 г. данный показатель увеличился с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV функционального класса – с 1,8 до 3,1%. На сегодняшний день перспективным направлением определения прогноза ХСН и ее дальнейшего клинического течения является изучение предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности.

Эндотелиальная дисфункция является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день становится более очевидным, что миокардиальный фиброз играет значительную роль в патогенезе ХСН у больных с ИМ. МФ коррелирует с усилением аритмий, госпитализацией и смертностью при сердечной недостаточности.

Существуют две основные гистологические формы реактивного фиброза – интерстициальный и периваскулярный, которые часто сосуществуют. Интерстициальный фиброз ассоциирован с хроническими стрессорами. Периваскулярная фиброзная ткань богата воспалительным клеточным инфильтратом и более выражена при состояниях с преобладанием эндотелиального повреждения. Дифференцировать эффекты интерстициального и периваскулярного фиброза сложно, поскольку данные процессы

обычно сосуществуют.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, миокардиальный фиброз, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Highlights. Chronic heart failure (CHF) is currently one of the main causes of death. Endothelial dysfunction and myocardial fibrosis occupy one of the central positions in the pathogenesis of CHF and may be factors aggravating the clinical outcome. Early detection of these conditions can help achieve optimal treatment results. The replacement fibrosis associated with IT is less susceptible to remodeling. Of the inflammatory biomarkers, only the soluble ST2 receptor and galectin-3 are recommended for use in clinical settings.

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is currently one of the main causes of mortality. Its prevalence is predicted to increase as the population ages. In the Russian Federation, over the period from 1998 to 2017, this figure increased from 6.1 to 8.2%, and CHF of functional class III–IV - from 1.8 to 3.1%.

Today, a promising direction for determining the prognosis of CHF and its further clinical course is the study of predictors that reflect the pathogenesis of heart failure.

Endothelial dysfunction is an independent predictor of the risk of cardiovascular events. Today, it is becoming more obvious that myocardial fibrosis plays a significant role in the pathogenesis of CHF in patients with MI. MF is correlated with increased arrhythmias, hospitalization, and mortality in heart failure.

There are two main histological forms of reactive fibrosis, interstitial and perivascular, which often coexist. Interstitial fibrosis is associated with chronic stressors. Perivascular fibrotic tissue is rich in inflammatory cell infiltrate and is more pronounced in conditions with predominant endothelial damage. Differentiating the effects of interstitial and perivascular fibrosis is difficult because these processes usually coexist.

Key words: endothelial dysfunction, myocardial fibrosis, chronic heart failure, myocardial infarction.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ - внеклеточный матрикс

ИМ – инфаркт миокарда

МФ - миокардиальный фиброз

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

BNP - мозговой натрийуретический пептид

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из основных причин смертности. По прогнозам, её распространенность будет расти по мере старения населения. В Российской Федерации за период с 1998 по 2017 г. данный показатель увеличился с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV функционального класса – с 1,8 до 3,1% [1].

На сегодняшний день перспективным направлением определения прогноза ХСН и ее дальнейшего клинического течения является изучение предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности. Определение очага и размеров фиброза миокарда является одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение ХСН и определять риск развития осложнений. Эндотелиальная дисфункция также является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. Между тем вопрос о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции, миокардиального фиброза и ХСН у больных с инфарктом миокарда (ИМ) остается малоизученным.

В связи с вышесказанным представляется актуальным выявление прогностического значения дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза при ХСН.

Целью обзора явился анализ прогностического значения дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с ХСН, перенесших ИМ.

На сегодняшний день становится более очевидным, что миокардиальный фиброз (МФ) играет значительную роль в патогенезе ХСН у больных с ИМ. Среди множества факторов, способствующих развитию ХСН, МФ является распространенным путем, который существует независимо от этиологии. У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью более выражена корреляция МФ с диастолической дисфункцией, чем с жесткостью кардиомиоцитов [2]. Кроме того, МФ коррелирует с усилением аритмий [3], госпитализацией и смертностью при сердечной недостаточности [4], что делает его привлекательной терапевтической мишенью.

Обратим внимание на то, что фиброзная ткань преимущественно состоит из фибриллярных коллагенов, таких как коллаген I и III типа, сильно влияющих на биомеханические свойства внеклеточного матрикса (ВКМ). Фибриллярные коллагены обладают высокой прочностью на растяжение, обеспечивая структурную поддержку миокарда, однако их избыток приводит к снижению податливости миокарда. Подтипы

коллагена обладают различными эластичными свойствами, следовательно, их соотношение важно для физиологических эффектов, наблюдаемых при МФ. Коллаген I типа составляет 85-90% коллагена в здоровом сердце, а коллаген III типа - 5-10%. Доля других подтипов коллагена значительно меньше. I тип коллагена менее податлив при воздействии напряжения по сравнению с коллагеном III типа, который обладает более эластичными свойствами [5]. Высокое соотношение коллагенов I и III типа наблюдается в моделях перегрузки давлением как у животных, так и у человека [6] и коррелирует с ухудшением диастолической функции и усилением выраженности симптомов [7].

Материал и методы

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «эндотелиальная дисфункция», «миокардиальный фиброз», «хроническая сердечная недостаточность», «endothelial dysfunction», «myocardial fibrosis», «myocardial infarction», «chronic heart failure». Все работы были опубликованы в период с 2009 по 2024 год. При необходимости авторы проводили дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся прогностических значений эндотелиальной дисфункции. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего реализовывалось извлечение полного текста релевантных исследований.

Результаты и обсуждение

Миокардиальный фиброз

МФ можно разделить на отдельные, но не взаимоисключающие категории: замещение и реактивный фиброз. Замещающий фиброз обычно ассоциируется с ИМ, когда погибшие кардиомиоциты и потерянная мышечная масса замещаются белками внеклеточного матрикса с целью поддержания структурной целостности сердечной стенки. Данный процесс важен для укрепления участков ослабленных участков миокарда предотвращения его разрыва. Фиброзный рубец, образованный в данной области представляет собой несократительную, неэластичную ткань, которая не способствует систолической активности. Таким образом, размер, состав и физические свойства фиброзного рубца имеют большое значение для развития ХСН.

Так называемый «реактивный фиброз» представляет собой альтернативную форму сердечного фиброза, которая возникает при отсутствии крупномасштабной гибели кардиомиоцитов. Существуют две основные гистологические формы реактивного фиброза – интерстициальный и периваскулярный, которые часто сосуществуют. Интерстициальный фиброз включает отложение богатого коллагеном ВКМ в интерстициальном пространстве между клетками и, чаще всего, ассоциирован с хроническими стрессорами, включающими

патологические нагрузки (гипертонию, постинфарктный синдром или патологию клапана) или профибротические системные состояния. Периваскулярная фиброзная ткань богата воспалительным клеточным инфильтратом и более выражена при состояниях с преобладанием эндотелиального повреждения, таких как гипертоническая болезнь или сахарный диабет.

Продукция ВКМ при периваскулярном фиброзе может играть большую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [8], фибробластной дифференцировке перицитов [9] и инфильтрации воспалительными клетками [10]. Периваскулярный фиброз также связан с аномалиями коронарного кровотока, а увеличение диффузионного расстояния от эндотелия до кардиомиоцитов снижает степень диффузии кислорода, жирных кислот, глюкозы и сигнальных молекул, таких как оксид азота [10], который играет важную роль в патогенезе дисфункции эндотелия. Однако дифференцировать эффекты интерстициального и периваскулярного фиброза сложно, поскольку данные процессы обычно сосуществуют.

Важно отметить, что клинические проявления интерстициального МФ обычно проявляются через несколько лет после его первичного возникновения, что обуславливает актуальность ранней диагностики данного процесса. Участок фиброза постоянно ремоделируется благодаря активности фибробластов, иммунных клеток и протеолитических ферментов. Исследования на животных, изучившие устранение перегрузки давлением, пришли к выводу, что это приводит к положительному ремоделированию миокарда с уменьшением интерстициального коллагена [11]. Аналогичным образом исследования у пациентов с аортальным стенозом продемонстрировали постепенное уменьшение интерстициального МФ после замены аортального клапана [12]. Было показано, что замещающий МФ, в отличие от реактивного фиброза, не проходит после лечения аортального стеноза [12], что может быть обусловлено повышенным перекрестным связыванием коллагена в областях замещающего МФ, что делает ткань устойчивой к деградации, опосредованной коллагеназой. Таким образом, замещающий фиброз, ассоциированный с ИМ, в меньшей степени подвержен ремоделированию.

Диагностика МФ

В связи с вышесказанным актуальным является диагностика и мониторинг МФ. Золотым стандартом измерения МФ является гистологический анализ образцов эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). Однако наличие ряда ограничений делают ЭМБ непрактичной для рутинного использования. Во-первых, при ЭМБ исследуется только небольшая часть миокарда, что может привести к ошибке отбора. Во-вторых, ЭМБ является инвазивной процедурой. В-третьих, наиболее безопасным и доступным местом для ЭМБ является правая часть межжелудочковой перегородки, состояние которой может не отражать

изменения в левом желудочке.

В связи с этим были разработаны маркеры для неинвазивной количественной оценки МФ и преодоления некоторых ограничений ЭМБ. Так, во время синтеза ВКМ коллаген высвобождается в виде промолекулы, требующей расщепления amino- и карбоксильных концов коллагеновой пептидазой для образования зрелых коллагеновых фибрилл. Степень концентрации отщепленных терминальных пептидов можно измерить в сыворотке с целью выявления образовавшегося коллагена. На сегодняшний день, исследования участия C-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) оказались наиболее результативными. PICP связан с повышенным содержанием коллагена на ЭМБ, диастолической дисфункцией и прогнозом при сердечной недостаточности [13,14].

Альтернативные маркеры синтеза коллагена, в том числе amino-концевые проколлагены I (PINP) и III (PIINP) имели повышенный уровень концентрации в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией. Тем не менее, значения PINP и PIINP не коррелируют с гистологическими изменениями сердечного коллагена, возникающими при сердечной недостаточности [13,14].

Кроме того, C-концевой телопептид, продуцируемый во время деградации коллагена I (CITP), может быть измерен в сыворотке крови для определения степени деградации коллагена, продемонстрировавшей связь с симптомами сердечной недостаточности [15].

Однако степень, в которой вышеуказанные биомаркеры репрезентативны для изменения содержания коллагена в миокарде, неясна. Периферические измерения биомаркеров коллагена, с большей долей вероятности, отражают системное профибротическое или воспалительное состояние, нежели конкретно отражают уровень МФ. Однако, учитывая мультисистемный характер ХСН, вышесказанное не исключает роли данных биомаркеров в прогнозировании заболевания или назначении терапии. Следует проявлять осторожность, делая выводы о содержании сердечного коллагена в результате использования PICP, PINP, PIINP и CITP.

Кроме того, недавно появились такие биомаркеры, как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), которые, по-видимому, представляют собой важный инструмент для диагностики, стратификации риска и определения прогноза данной патологии [16,17]. Однако на уровни BNP и NT-proBNP могут влиять такие факторы, как возраст, ожирение, анемия и нарушение функции почек. Кроме того, натрийуретический пептид высвобождаются в результате стресса миоцитов, вызванного перегрузкой давлением или объемом, поэтому их отличает низкая специфичность. Также отметим, что у BNP и NT-proBNP есть «серая зона», которая мешает достоверно интерпретировать их показатели. Все это приводит к необходимости поиска

новых маркеров. Сейчас активно изучаются такие вещества, как эндотелин-1, тропонины, хромофанин, адипонектин, растворимый ST2-рецептор, матриксные металлопротеиназы, остеонрогерип, белки-лектины, апелин, галектин-3 и другие.

Однако на сегодняшний день, согласно рекомендациями по сердечной недостаточности из воспалительных биомаркеров только растворимый ST2-рецептор и галектин-3 являются рекомендованными для использования в клинических условиях [18]. Тем не менее, сывороточные значения других маркеров также коррелируют с неблагоприятным течением сердечной недостаточности.

Отметим, что достижения в области магнитно-резонансной томографии (МРТ) сделали возможной неинвазивную количественную оценку МФ. МРТ имеет много потенциальных преимуществ по сравнению с оценкой на основе ЭМБ. А именно, МРТ - неинвазивная методика, ассоциируемая с меньшим количеством ошибок при выборке, что обусловлено визуализацией всего миокарда. МРТ также позволяет проводить серийные сканирования одного и того же пациента для отслеживания прогрессирования или разрешения МФ с течением времени.

Кроме того, недавно стало возможным МРТ измерение интерстициального компонента МФ благодаря появлению T1-картирования. T1-картирование использует предконтрастные и постконтрастные магнитно-резонансные измерения миокарда для количественной оценки внеклеточного объема в области миокарда. Внеклеточный объем сильно коррелирует с содержанием коллагена, измеренным гистологически [19], функциональными показателями диастолической функции [20] и прогнозом при сердечной недостаточности [21].

Более выраженная степень фиброзирования миокарда, выявленная при использовании МРТ, может ассоциироваться с менее благоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса [22]. Данной группе пациентов может быть рекомендована оценка степени очагового фиброза или внеклеточного объёма миокарда, целью которой будет являться стратификация риска и определение дальнейшей тактики лечения.

Эндотелиальная дисфункция

Ряд авторов отмечают, что эндотелиальная дисфункция тесно связана с развитием сердечной недостаточности и может являться фактором, отягощающим клинический исход, а также предиктором диастолической дисфункции и последующей сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов [23,24]. Здоровый эндотелий высвобождает оксид азота (NO), который является ключевым гомеостатическим медиатором, воздействующим на гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты и фибробласты,

считаясь краеугольным камнем патофизиологии сердечной недостаточности [25].

Гипертрофия кардиомиоцитов, повышенная жесткость миокарда и сердечный фиброз связаны со снижением передачи сигналов через NO за счет угнетения продукции циклического гуанозинмонофосфата и ингибирования активности протеинкиназы G в различных типах клеток [26]. Дисфункциональные эндотелиальные клетки также экспрессируют высокие уровни молекул сосудистой адгезии, которые способствуют миграции воспалительных клеток в миокард [27].

Воспалительная инфильтрация усиливается локальным высвобождением медиаторов воспаления, включающих TNF- α , IL-1 и IL-6 в ответ на гипоксию и локальное повреждение тканей. Системные воспалительные состояния, в том числе патологии ревматологического профиля, сахарный диабет или метаболический синдром, связанные с ХСН, активируют иммунные клетки, инициируя воспалительные и фибротические реакции в ткани.

Воспаление в миокарде усиливает окислительный стресс, снижает выработку циклического гуанозинмонофосфата, повреждает эндотелий и ухудшает работу кардиомиоцитов [28].

Сохранение воспалительного процесса может быть связано с появлением профибротических макрофагов [29] и инфильтрацией Т-клеток Th1 [10]. Эти клетки экспрессируют трансформирующий фактор роста β , интерферон- α , галектин-3, фактор роста соединительной ткани и ангиотензинпревращающие ферменты, которые активируют сердечные фибробласты, тем самым способствуя отложению ВКМ и возникновению фиброза.

На уровне кардиомиоцитов механическое растяжение, нейрогормональная активация и окислительный стресс приводят к гипертрофической реакции с увеличением числа саркомеров, площади кардиомиоцитов, массы миокарда и нарушением кинетики релаксации. Посттрансляционная модификация саркомерных белков, такая как фосфорилирование тайтина, происходит в ответ на воспалительные и профибротические сигналы, снижающие податливость кардиомиоцитов во время релаксации [30]. Окислительный стресс в сердце повышается при сердечной недостаточности, что особенно выражено при таких состояниях, как ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет, которые могут вызывать митохондриальную дисфункцию, разъединять цепь переноса электронов, повышать активность ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, и снижать антиоксидантную активность [31-33]. При этом окислительный стресс приводит к повышенной жесткости миокарда, нарушению энергетического метаболизма и повышению профиброзных, провоспалительных продуктов секреции клеток [23,34].

Premer C. et al. [34] отмечают, что существует множество методов измерения функции эндотелия, коррелирующих с исходами сердечно-сосудистых заболеваний – это, прежде

всего, внутрикоронарные артериальные инфузии в сочетании с количественной коронарной ангиографией и доплеровской визуализацией, потоко-опосредованная вазодилатация, периферическая артериальная тонометрия, анализ эндотелиальных прогениторных клеток (ЕРС) -колониеобразующей единицы и циркулирующих ЕРС. Данные методы можно использовать для анализа и прогнозирования дисфункции эндотелия.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция и миокардиальный фиброз занимают одно из центральных положений в патогенезе ХСН и могут являться факторами, отягощающими клинический исход. Раннее выявление данных состояний может способствовать достижению оптимальных результатов лечения.

Было определено, что замещающий фиброз, ассоциированный с ИМ, в меньшей степени подвержен ремоделированию.

Из воспалительных биомаркеров только растворимый ST2-рецептор и галектин-3 являются рекомендованными для использования в клинических условиях, однако сывороточные значения других маркеров также коррелируют с неблагоприятным течением сердечной недостаточности. К одним из наиболее информативных методов диагностики и прогнозирования МФ можно отнести ЭМБ, определение P1NP, а также T1-картирование, количественно оценивающий внеклеточный объём в области миокарда, сильно коррелирующий с функциональными показателями диастолической дисфункции, содержанием коллагена и прогнозом при сердечной недостаточности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Список литературы/ References:

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. Circulation. 2015 Apr 7;131(14):1247-59.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
3. Yuyun MF, Kinlay S, Singh JP, Joseph J. Are arrhythmias the drivers of sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction? A review. ESC Heart Fail. 2023

Jun;10(3):1555-1569. doi: 10.1002/ehf2.14248.

4. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;12(11 Pt 2):2291-2301. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.031

5. Asgari M., Latifi N., Heris H.K.et al. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – P. 1-10. DOI: 10.1038/s41598-017-01476-y.

6. Echegaray K, Andreu I, Lazkano A, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Oct;70(10):832-840. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.038.

7. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024.

8. Okayama K, Azuma J, Dosaka N, Iekushi K, Sanada F, Kusunoki H, Iwabayashi M, Rakugi H, Taniyama Y, Morishita R. Hepatocyte growth factor reduces cardiac fibrosis by inhibiting endothelial-mesenchymal transition. *Hypertension*. 2012 May;59(5):958-65. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183905.

9. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell stem cell*. 2015; 16(1): 51-66. DOI: 10.1016/j.stem.2014.11.004.

10. Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, Ngwenyama N, Carrillo-Salinas FJ, Aronovitz M, Blanton RM, Alcaide P. Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure. *J Exp Med*. 2017 Nov 6;214(11):3311-3329. DOI: 10.1084/jem.20161791.

11. Szardien S, Nef HM, Voss S, et al. Regression of cardiac hypertrophy by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated interleukin-1 β synthesis. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(5):595-605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr434.

12. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):860-871. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.035.

13. López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr;17(4):385-92. doi: 10.1002/ejhf.246. DOI: 10.1002/ejhf.246.

14. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65(22): 2449-2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.

15. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):191-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfn036.
16. Ontario Health (Quality). Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021 May 6;21(2):1-125.
17. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022 Oct;9(5):3198-3209. doi: 10.1002/ehf2.14019.
18. Chaikijurajai T., Tang W. H. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure //Current heart failure reports. 2020; 17(1): 9-19. DOI: 10.1007/s11897-019-00450-1
19. Diao K. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2017; 18(1) P: 1-11. DOI: 10.1186/s12968-016-0313-7.
20. Rommel K.P., Von Roeder M., Latuscynski K. et al. Extracellular volume fraction for characterization of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (15). 1815–1825.cDOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.018.
21. Schelbert EB, Fridman Y, Wong TC, et al. Temporal Relation Between Myocardial Fibrosis and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Baseline Disease Severity and Subsequent Outcome. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep 1;2(9):995-1006. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2511.
22. Zhang X, Yang S, Hao S, et al. Myocardial fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Eur Radiol.* 2024 Mar;34(3):1854-1862. doi: 10.1007/s00330-023-10218-w.
23. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar;22(3):432-441.DOI: 10.1002/ejhf.1671.
24. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2024 Mar;29(2):405-416.
25. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med.* 2020 Oct 7;12(10):e10865. DOI: 10.15252/emmm.201910865.
26. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular

endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23;62(4):263-71.. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

27. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011 Jan;4(1):44-52.. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.

28. Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Dec;137:119-131.. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.10.005.

29. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1101-1112.. DOI: 10.1093/cvr/cvz336.

30. Krüger M, Kötter S, Grützner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM, Butt E, dos Remedios CG, Linke WA. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res.* 2009 Jan 2;104(1):87-94.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.184408.

31. Vitiello D, Harel F, Touyz RM, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Ducharme A, Racine N, O'Meara E, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, de Denus S, White M. Changes in cardiopulmonary reserve and peripheral arterial function concomitantly with subclinical inflammation and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:917271. DOI: 10.1155/2014/917271.

32. Klimczak-Tomaniak D, Haponiuk-Skwarlińska J, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and Oxidative Stress in Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 30;23(23):15013. doi: 10.3390/ijms232315013.

33. Anusruti A, Xuan Y, Gào X, et al. Factors associated with high oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohort studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Feb;8(1):e000933. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000933

34. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2019;3(1):1–13. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006

References

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

2. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015 Apr 7;131(14):1247-59.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.

3. Yuyun MF, Kinlay S, Singh JP, Joseph J. Are arrhythmias the drivers of sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction? A review. *ESC Heart Fail.* 2023 Jun;10(3):1555-1569. doi: 10.1002/ehf2.14248.
4. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Nov;12(11 Pt 2):2291-2301. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.031
5. Asgari M., Latifi N., Heris H.K.et al. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – P. 1-10. DOI: 10.1038/s41598-017-01476-y.
6. Echegaray K, Andreu I, Lazkano A, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017 Oct;70(10):832-840. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.038.
7. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024.
8. Okayama K, Azuma J, Dosaka N, Iekushi K, Sanada F, Kusunoki H, Iwabayashi M, Rakugi H, Taniyama Y, Morishita R. Hepatocyte growth factor reduces cardiac fibrosis by inhibiting endothelial-mesenchymal transition. *Hypertension.* 2012 May;59(5):958-65. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183905.
9. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell stem cell.* 2015; 16(1): 51-66. DOI: 10.1016/j.stem.2014.11.004.
10. Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, Ngwenyama N, Carrillo-Salinas FJ, Aronovitz M, Blanton RM, Alcaide P. Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3311-3329. DOI: 10.1084/jem.20161791.
11. Szardien S, Nef HM, Voss S, et al. Regression of cardiac hypertrophy by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated interleukin-1 β synthesis. *Eur Heart J.* 2012 Mar;33(5):595-605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr434.
12. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Feb 27;71(8):860-871. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.035.
13. López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail.* 2015 Apr;17(4):385-92. doi: 10.1002/ejhf.246. DOI: 10.1002/ejhf.246.
14. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the

need for a reappraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65(22): 2449-2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.

15. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb;11(2):191-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfn036.

16. Ontario Health (Quality). Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021 May 6;21(2):1-125.

17. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct;9(5):3198-3209. doi: 10.1002/ehf2.14019.

18. Chaikijurajai T., Tang W. H. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure //Current heart failure reports. 2020; 17(1): 9-19. DOI: 10.1007/s11897-019-00450-1

19. Diao K. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017; 18(1) P: 1-11. DOI: 10.1186/s12968-016-0313-7.

20. Rommel K.P., Von Roeder M., Latuscynski K. et al. Extracellular volume fraction for characterization of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (15). 1815–1825.cDOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.018.

21. Schelbert EB, Fridman Y, Wong TC, et al. Temporal Relation Between Myocardial Fibrosis and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Baseline Disease Severity and Subsequent Outcome. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):995-1006. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2511.

22. Zhang X, Yang S, Hao S, et al. Myocardial fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Eur Radiol*. 2024 Mar;34(3):1854-1862. doi: 10.1007/s00330-023-10218-w.

23. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):432-441.DOI: 10.1002/ejhf.1671.

24. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2024 Mar;29(2):405-416.

25. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med*. 2020 Oct 7;12(10):e10865. DOI: 10.15252/emmm.201910865.

26. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23;62(4):263-71.. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
27. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011 Jan;4(1):44-52.. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
28. Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Dec;137:119-131.. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.10.005.
29. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1101-1112.. DOI: 10.1093/cvr/cvz336.
30. Krüger M, Kötter S, Grützner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM, Butt E, dos Remedios CG, Linke WA. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res.* 2009 Jan 2;104(1):87-94.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.184408.
31. Vitiello D, Harel F, Touyz RM, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Ducharme A, Racine N, O'Meara E, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, de Denus S, White M. Changes in cardiopulmonary reserve and peripheral arterial function concomitantly with subclinical inflammation and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:917271. DOI: 10.1155/2014/917271.
32. Klimczak-Tomaniak D, Haponiuk-Skwarlińska J, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and Oxidative Stress in Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 30;23(23):15013. doi: 10.3390/ijms232315013.
33. Anusruti A, Xuan Y, Gào X, et al. Factors associated with high oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohort studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Feb;8(1):e000933. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000933
34. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2019;3(1):1–13. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006