

# Артеріальна жорсткість, шлуночково-артеріальне сполучення і пульсуюче навантаження на лівий шлуночок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з початковою і фульмінантною хронічною серцевою недостатністю з фракцією викиду за даними оцінки $E/e'$ у спокої та при фізичному навантаженні

К.М. Амосова<sup>1</sup>, О.В. Василенко<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, А.Б. Безродний<sup>1</sup>, Г.В. Мостбауер<sup>1</sup>, К.І. Черняєва<sup>1</sup>, І.В. Прудкий<sup>1</sup>, Н.В. Шишкіна<sup>1</sup>, Ю.О. Сиченко<sup>2</sup>, Д.М. Сербін<sup>2</sup>, Б.В. Гуськов<sup>2</sup>, А.В. Саблін<sup>2</sup>, Н.В. Мельніченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

**Мета дослідження:** оцінювання кардіальної структури, внесок артеріальної та шлуночкової жорсткості у механізм порушення серцевої гемодинаміки та розвиток клінічних симптомів серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріали та методи.** До проспективного дослідження було залучено 103 гемодинамічно стабільних хворих від 43 до 85 років (середній вік –  $65,4 \pm 10,8$  року) з клінічними симптомами та ознаками хронічної серцевої недостатності (ХСН) II–III ФК, артеріальною гіпертензією не вище 1 ступеня на тлі антигіпертензивної терапії та ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ , ознаками ДД за даними доплерЕхоКГ. Хворим визначали рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), крім стандартних лабораторних показників. Швидкість поширення пульсової хвилі (каротидно-феморальної) і показники гемодинаміки визначали за допомогою апланатійної тонометрії. За допомогою ЕхоКГ визначали стандартні показники, проводили діастолічний стрес-тест. За наявністю або відсутністю критеріїв діагнозу СНзФВ ЛШ за рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів (2016) та наявністю або відсутністю  $E/e' > 13$  у спокої  $> 13$  у.о. у додаток до структурних критеріїв хворих було розподілено на три групи. У групу 1 увійшли хворі з рівнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл та наявними структурними критеріями, у групу 2 – пацієнти зі структурними критеріями з рівнем NTproBNP  $> 125$  пг/мл, у групу 3 – пацієнти з рівнем NTproBNP  $> 125$  мг та показником  $E/e' > 13$  у.о.

**Результати.** До групи 1 (без СН) увійшли 11 (10,6%) пацієнтів, до групи 2 – 28 (27,18%), до групи 3 – 64 (62,1%). Ознаки NYHA II ФК були наявні у всіх пацієнтів групи 1 та у 78,5% – групи 2 ( $p > 0,05$ ), тоді як у групі 3 переважала NYHA III ФК (64,0%) ( $p < 0,01$ ). Рівень NTproBNP прогресивно збільшувався від групи 1 до групи 3 ( $p < 0,01$ ). За даними ЕхоКГ спостерігалось збільшення КДІ і КСІ у пацієнтів групи 3 порівняно з такими у групі 1, що супроводжувалося зменшенням ФВ ЛШ (на 11,5%;  $p < 0,05$ ) при прогресивному збільшенні ІММЛШ і ІОЛШ ( $p < 0,01$ ). Під час оцінювання показників діастолічної функції ЛШ відзначено збільшення показників активного розслаблення міокарда ЛШ  $e'$  латеральне,  $e'$  септальне та їхнє середнє значення від групи 1 до групи 3 ( $p < 0,01$ ). Під час оцінювання показників брахіального і центрального АТ рівні брахіального і центрального ПАТ у трьох групах не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Аналіз показників аугментації САТ в аорті продемонстрував суттєве підвищення AP і Alx 75 лише у пацієнтів групи 3 порівняно з двома іншими групами, що супроводжувалося збільшенням у ній ШПХкф (порівняно з показниками у групах 1 і 2;  $p < 0,01$ ). У той самий час ендотелійзалежна вазодилатація (ЕДЗВ) була зменшеною вже у пацієнтів групи 2 з початковою СН (порівняно з групою 1 на 38,5%;  $p < 0,01$ ) за відсутності суттєвих відмінностей порівняно з пацієнтами із СН і  $E/e' > 13$  у спокої ( $p > 0,05$ ). Хворі усіх груп були зіставні за величиною  $Ea$  ( $p > 0,05$ ). У хворих групи 2 відзначалося зменшення показника  $Ees$  порівняно з хворими групи 1 на 12,8% ( $p < 0,01$ ), що супроводжувалося збільшенням  $Ea/Ees$  (на 21%;  $p < 0,01$ ). У той самий час у групі 3 величини обох показників не відрізнялися від таких у групі 2 з початковою СН ( $p > 0,05$ ).

**Заключення.** 1. У пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ, порівняно з такими без СН, відзначається порушення шлуночково-артеріального сполучення за рахунок зниження кінцево-систолическої жорсткості ЛШ. При початковій СН із підвищенням ТНЛШ за даними  $E/e' > 13$  у.о. лише при ФН ці зміни супроводжуються збільшенням ІММЛШ і ІОЛШ на 7,7% і 5,1% і помірним зменшенням розслаблення міокарда ( $e'$  середнє на 23%).

2. Прогресування СН із  $E/e' > 13$  у спокої не супроводжується подальшими змінами шлуночково-артеріального сполучення, однак асоціюється з підвищенням пульсового навантаження на ЛШ за даними показників аугментації, пульсової хвилі AP, Alx і ШПХ<sub>кф</sub>, розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ і зниженням ФВ ЛШ на 11,5%.

**Ключові слова:** серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, тиск наповнення лівого шлуночка, шлуночково-артеріальне сполучення.

На відміну від серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), виживаність хворих, яка згідно з науковими дослідженнями останніх років значно зростає, щодо ведення хворих СН зі збереженою ФВ (СНзФВ) ЛШ не відбулось відчутного прогресу, а ефективні методи лікування наразі не запропоновані [34].

Перешкодою для покращення результатів у лікуванні цієї категорії хворих є певна невизначеність щодо патофізіологічних механізмів розвитку цього патологічного стану. Ключовою у патофізіології СН зі СНзФВ ЛШ більшість до-

слідників (Zille M., Borlaug B.). Проте не всі (Kawaguchi M., 2003) вважають діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ внаслідок порушення активного розслаблення і підвищення пасивної жорсткості міокарда. Однак ДД відзначають і у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією з незмінним тиском наповнення (ТН) ЛШ, тобто без СН [12].

Останніми роками аналізуються інші патофізіологічні механізми, зокрема підвищення жорсткості аорти внаслідок старіння, у тому числі передчасного, і як наслідок – післянавантаження ЛШ, що викликає підвищення систолічної жорсткості ЛШ, спрямованої на забезпечення оптимального шлуночково-артеріального сполучення, погіршує діастолічне розслаблення і спричинює ішемію міокарда. Обговорюється також певне зниження систолічної функції ЛШ, особливо при фізичному навантаженні (ФН) при незмінній ФВ (Kraigher-Krainer E., 2014) [25]. Для інтегральної оцінки артеріальної жорсткості, яка визначає післянавантаження ЛШ, використовують показник ефективного артеріального еластансу  $E_a$ , який закономірно підвищується з віком, а також за наявності АГ, ЦД [28]. Для забезпечення ефективного функціонування серцево-судинної системи (ССС) з постачання тканинам крові, артеріальна жорсткість має перебувати у відповідності з кінцево-систоличною жорсткістю ЛШ  $E_{es}$ , так званім шлуночковим еластансом.  $E_{es}$  (end systolic elastance), характеризує кінцево-систоличну залежність «тиск-об'єм» ЛШ і залежить як від інотропного стану, так і від геометрії ЛШ, а також пасивної систолічної жорсткості міокарда (Chantler P., 2008, Borlaug B., 2006) [5, 11]. Для підтримки оптимального шлуночково-артеріального сполучення збільшення  $E_a$ , яке відбувається з віком, при АГ потребує відповідного підвищення  $E_{es}$  за рахунок, зокрема, підвищення скоротливості міокарда і ремоделювання ЛШ за для нормалізації систолічної напруги (stress) стінки.

Роботи, присвячені оцінюванню змін  $E_a/E_{es}$ , у пацієнтів з АГ при розвитку СНзФВ ЛШ незначні і в більшості мають суттєві обмеження, пов'язані з гетерогенністю пацієнтів та їхнє залучення до них у невеликій кількості [5, 11].

Величини співвідношення  $E_a/E_{es}$  характеризують таким чином шлуночково-артеріальну взаємодію, яка визначає механічну ефективність і продуктивність роботи ССС для забезпечення тканин кров'ю і киснем [28]. Емпіричним шляхом було встановлено, що найбільш ефективною є робота серця у разі величини показника  $E_a/E_{es}$  у діапазоні від 0,5 до 1,2 у.о [6, 26].

Однак подібні дослідження нечисельні і в більшості мають суттєві обмеження, пов'язані з відсутністю верифікації діагнозу СН за сучасними діагностичними критеріями щодо рівня натрійуретичних пептидів і показників структурних і функціональних змін ЛШ (ЄТК 2016) [35]. Дослідження на етапах формування СНзФВ ЛШ від підвищення кінцево-діастолічного тиску (КДТ) у ЛШ та тиску в лівому передсерді (ЛП) лише при ФН за відсутності змін у спокої до наявності підвищення тиску у спокої взагалі відсутні.

**Мета дослідження:** оцінювання кардіальної структури, внесок артеріальної та шлуночкової жорсткості у механізм порушення серцевої гемодинаміки та розвиток клінічних симптомів СНзФВ ЛШ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проспективного дослідження було залучено 103 гемодинамічно стабільних хворих від 43 до 85 років (середній вік –  $65,4 \pm 10,8$  року) з клінічними симптомами та ознаками ХСН II–III ФК, артеріальною гіпертензією не вище 1 ступеня на тлі антигіпертензивної терапії та ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ , ознаками ДД за даними доплерЕхоКГ, які знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у кардіологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з січня 2015 року по квітень 2017 року.

*Критеріями виключення з дослідження були:*

- вік старше 85 років,
- резистентна АГ,
- тахісистоличний варіант ФП,
- атріо-вентрикулярна блокада II–III ступенів,
- органічні ураження клапанів серця,
- інфаркт міокарда (ІМ) або порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 міс,
- постромбоемболічна легенева гіпертензія та інші прояви венозного тромбоемболізму,
- хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III–IV стадії за GOLD,
- хронічна анемія з рівнем гемоглобіну  $< 80$  г/л,
- хронічна хвороба нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/(хв $\cdot$ 1,73 м $^2$ ).

Діагноз СН встановлювали за алгоритмом Європейського Товариства кардіологів (ЄТК) [35], за даними визначення рівня NTproBNP структурних: індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) та індексованого об'єму лівого передсердя (ІОЛП) і функціональних ( $E/e'$  і  $e'$ ) критеріїв. Обстеження окрім клінічного і рутинних лабораторних методів включало доплерехокардіографію (доплерЕхоКГ) та дослідження сироваткового рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) імуноферментним методом (ІФА).

Аналіз пульсової хвилі та ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали за допомогою сонографічної манжеткової проби [4].

ЕхоКГ виконували на апараті Aloka ProSound F 75 (Aloka, Японія) за стандартним протоколом з визначенням товщини задньої стінки (ТЗС) ЛШ і міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцево-діастолічного (КДО) і кінцево-систоличного об'ємів (КСО) ЛШ за Simpson, нормалізованих у вигляді індексів – кінцево-діастолічного (КДІ) та кінцево-систоличного (КСІ), ІММЛШ, ІОЛП і ФВ ЛШ.

За допомогою доплерЕхоКГ визначали:

- максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ ( $E$ ),
- швидкість діастолічного руху септальної ( $e'$ септ) та латеральної ( $e'$ лат) ділянок фіброзного кільця мітрального клапана,
- середнє значення  $e'$ ,
- співвідношення  $E/e'$ ,
- швидкість трикуспідальної регургіації (ШТР),
- час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT),
- час ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT),
- систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) [33].

Також визначали відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ і тип його ремоделювання [29].

Хворим із СН з показником  $E/e'$  у межах 9–13 у.о. у стані спокою проводили діастолічний стрес-тест із субмаксимальним або пороговим навантаженням на велоергометрі Siemens Sicard вранці натщесерце з відміною  $\beta$ -блокаторів за 24 год з оцінкою рівня  $E/e'$  на останньому етапі тесту [2].

Усім хворим визначали показники гемодинаміки та жорсткості артерій методом неінвазивної об'ємної сфігмографії з використанням системи SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) [28] з оцінюванням центрального систолічного, діастолічного і пульсового артеріального тиску (цСАТ, цДАТ, цПАТ, тиск аугментації АР та індексу аугментації з розрахунку на частоту серцевих скорочень (ЧСС) 75 (Alx 75) і каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі (ШПХ $_{\text{фр}}$ ) [28].

Показники шлуночково-артеріальної взаємодії визначали наступним чином [11]:

$$E_a = KCT : YO,$$

де КСТ – кінцево-систоличний тиск у ЛШ; YO – ударний об'єм, як різниця між КДО і КСО ЛШ

Клінічна характеристика пацієнтів трьох груп і рівні NTproBNP

Показник	Група 1, n=11	Група 2, n=28	Група 3, n=64
Вік, M±SD років	61,0±9,1	62,8±10,4	66,0±15,2
Жінки, n (%)	4 (36,3%)	10 (35,7%)	32 (50%)
ІМТ M±SD кг/м <sup>2</sup>	27,4±4,6	30,7±3,5	30,3±5,1
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	2 (18,2%)	12 (42,8%)	22 (34,3%)
У тому числі Q-ІМ, n (%)	2 (18,2%)	10 (35,7%)	12 (18,7%)
ФП, n (%)	0	2 (7,1%)	29 (45,3%)*
ЦД 2-го типу, n (%)	3 (27,2%)	13 (46,2%)	21 (32,8%)
ХОЗЛ, n (%)	2 (18,2%)	22 (78,5%)**	19 (29,6%)#
Анемія, n (%)	0	1 (3,5%)**	15 (23,4%)*
ФК СН за NYHA			
II ФК, n (%)	11 (100%)	22 (78,5%)	23 (35,9%)*
III ФК, n (%)	0	6 (21,4%)	41 (64,0%)*
NTproBNP пг/мл	99,7±41,0	438,4±97,2**	1057±746,0***
Лікування:			
Петльові діуретики	0	7 (25%)**	52 (81,2%)*
іАПФ	8 (72,7%)	21 (75%)	48 (75%)*
БРА	0	8 (28,5%)**	15 (23,4%)*
Блокатори Са <sup>2+</sup>	1 (9,1%)	12 (42,8%)**	20 (31,2%)*
β-АБ	11 (100%)	28 (100%)	58 (90,6%)

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з пацієнтами групи 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 – порівняно з пацієнтами групи 2.

Таблиця 2

Ехокардіографічні і доплерЕхоКГ показники структурно-функціонального стану серця (M±SD) у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n=11)	Група 2 (n=28)	Група 3 (n=64)
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	60,2±5,3	69,5±6,2	79,6±10,3**
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	24,3±7,2	31,5±4,3	32,5±7,6**
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	126,5±9,2	137,1±13,7*	153,3±29,9***
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,4±0,3	37,3±1,2**	45,7±7,4***
ФВ ЛШ, %	60,4±2,1	56,2±5,8	53,5±0,7*
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,03	1,2±0,06*	1,3±0,1***
ВТС ЛШ, у.о.	0,45±0,02	0,44±0,01*	0,40±0,03**
Тип геометрії ЛШ n (%)			
Норма	0	0	0
Концентрична гіпертрофія	35 (54,6%)	24 (100%)*	15 (100%)*
Ексцентрична гіпертрофія	29 (45,2%)	0	0**
Систолічний тиск в ЛА	25,6±2,6	28,3±4,7*	47,3±14,3***
ШТР, м/с	2,55±0,18	2,8±0,1*	3,87±0,7***
Е/Е' у спокої, у.о.	10,1±0,34	11,24±0,96	16,1±1,8***#
е' септал, см/с	7,25±0,76	5,61±0,9**	4,0±0,2***
е'лат, см/с	9,14±1,15	6,75±1,3**	4,8±0,8***
Середнє е', см/с	8,4±1,04	6,7±1,25**	4,4±0,6***

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 – порівняно з пацієнтами групи 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з пацієнтами групи 2.

КСТ розраховували за формулою:

$$\text{КСТ} = 0,9 \cdot \text{бСАТ},$$

де бСАТ – брахіальний систолічний артеріальний тиск

$$E_{es} = \text{КСТ} : (\text{КСО} - V_0),$$

де  $V_0 \approx 0$ , що відображує умовну точку перетину кривої  $E_{es}$  з віссю x [11].

За наявністю або відсутністю критеріїв діагнозу СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК (2016) [35] та наявністю або відсутністю  $E/e'$  у спокої >13 у.о. у додаток до структурних критеріїв (ІММЛШ для чоловіків  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup>, для жінок  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> та/або збільшення ЮЛП >34 мл/м<sup>2</sup>) хворих було розподілено на три групи. У групу 1 увійшли хворі з рівнем NTproBNP

Показники артеріального тиску пульсової хвилі, артеріальної і шлуночкової жорсткості, шлуночково-артеріальної взаємодії і ендотеліязалежної вазодилатації (M±SD) у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n=11)	Група 2 (n=28)	Група 3 (n=64)
бСАТ, мм рт.ст.	133,86±9,7	137,3±6,9	148,7±5,7****
цСАТ, мм рт.ст.	123,36±1,7	125,78±4,9	136,8±11,2***
бПАТ, мм рт.ст.	66,7±6,4	67,5±7,4	72,4±6,8
цПАТ, мм рт.ст.	47,4±7,5	54,3±10,1	56,1±9,7
ЧСС, уд/хв	75,4±8,3	71,4±5,6	67,8±4,3#
AP, мм рт.ст.	16,24±2,41	17,6±5,3	21,65±5,92**
Alx 75%, n (%)	18,9±2,53	21,3±6,3*	36,8±4,87****
ШПХ <sub>кф</sub> , м/с	10,8±1,3	11,9±3,2	13,7±4,58****
Ea, мм рт.ст.	1,9±0,39	1,74±0,48	2,3±0,12
Ees, мм рт.ст.	3,12±0,81	2,8±0,9**	2,5±0,7**
Ea/Ees, у.о.	0,64±0,08	0,81±0,49**	0,9±0,26**
ЕЗВД, %	10,23±0,07	7,3±0,05**	8,4±0,05**

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з пацієнтами групи 1; # – p<0,05, \*\* – p<0,01 – порівняно з пацієнтами групи 2.

<125 пг/мл та наявними структурними критеріями, у групу 2 – пацієнти із структурними критеріями з рівнем NTproBNP >125 пг/мл, у групу 3 – пацієнти з рівнем NTproBNP >125 пг/мл та показником E/e' >13 у.о.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel, пакета статистичного аналізу SPSS 22.0. Статистичну достовірність відмінностей показників середніх величин у групах порівняння оцінювали з використанням непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували  $\chi^2$  тест.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До групи 1 (без СН) увійшли 11 (10,6%), до групи 2 – 28 (27,18%), до групи 3 – 64 (62,1%) пацієнтів, клінічну характеристику яких наведено у табл. 1. Усі хворі були співставні за віком, статтю, частотою збільшення ІМТ, інфарктом міокарда в анамнезі, ЦД 2-го типу та ХХН (p>0,05). У пацієнтів групи 2 частіше діагностували ХОЗЛ, ніж у хворих двох інших груп, анемію – у пацієнтів групи 3. Фібриляція передсердь (ФП) була відсутня у хворих групи 1, а серед пацієнтів із СН була значно більшою у групі 3, ніж 2 (45,3%) проти 7,1% (p<0,01). Ознаки NYHA II ФК були наявні у всіх пацієнтів групи 1 та 78,5% – групи 2 (p>0,05), тоді як у групі 3 переважала NYHA III ФК (64,0%) (p<0,01). Рівень NTproBNP прогресивно збільшувався від групи 1 до групи 3 (p<0,01).

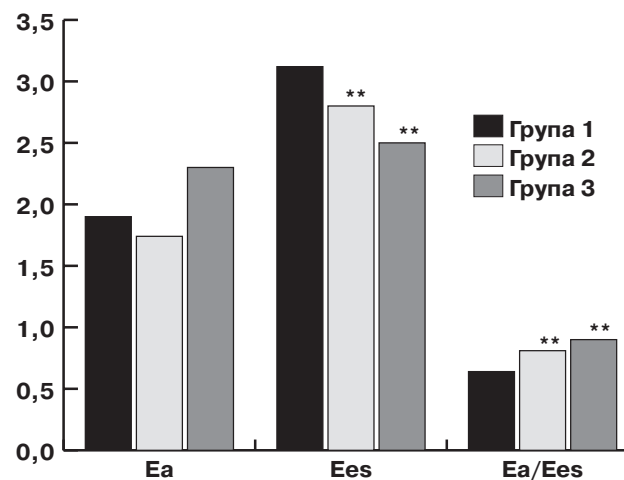
За даними ЕхоКГ, що наведені у табл. 2, зафіксовано збільшення КДІ і КСІ у пацієнтів групи 3 порівняно з групою 1, що супроводжувалося зменшенням ФВ ЛШ (на 11,5%; p<0,05) при прогресивному збільшенні ІММЛШ і ІОЛП (усі міжгрупові відмінності p<0,01). Величини відносної товщини стінок (ВТС) у групах 1 і 2 не відрізнялися і зменшувалися у групі 3 порівняно з групами 1 і 2 (p<0,05 та p<0,01). Варти уваги є особливості ремоделювання ЛШ у хворих з різною вихідною величиною E/e'. У той час як у всіх хворих без СН і пацієнтів групи 2 виявлено концентричну гіпертрофію ЛШ, у групі СН із E/e' у спокої >13 її частота була суттєво меншою (p<0,01) внаслідок появи ексцентричної гіпертрофії у 45,2% (<0,01).

Під час оцінювання показників діастолічної функції ЛШ відзначено прогресивне збільшення показників активного розслаблення міокарда ЛШ e' латеральне, e' септальне та їхнє середнє значення від групи 1 і групи 3 (усі міжгрупові відмінності достовірні з p<0,01), у той час як E/e' у спокої у групах 1 і 2 не відрізнялися, суттєво збільшуючись у групі 3 (на 37,3% і 30,2%; p<0,01). Це супроводжувалося підвищенням СТЛА у

групі 3 порівняно з групою 1 на 45,9% і з групою 2 на 40,2% (p<0,05).

Під час оцінювання показників брахіального і центрального АТ (табл. 3), незважаючи на більші рівні бСАТ і цСАТ у групі 3, порівняно з двома першими (p<001) рівні брахіального і центрального ПАТ у трьох групах не відрізнялися (p>0,05). Аналіз показників аугментації САТ в аорті продемонстрував суттєве підвищення AP і Alx 75 лише у пацієнтів СН із E/e' у спокої >13 у.о. порівняно з двома іншими групами, що супроводжувалося збільшенням у групі 3 ШПХ<sub>кф</sub> (порівняно з показниками у групах 1 і 2; p<0,01). У той самий час ендотеліязалежна вазодилатація (ЕЗВД) за даними манжеткової проби була зменшеною вже у пацієнтів групи 2 із початковою СН (порівняно з групою 1 на 38,5%; p<0,01) за відсутності суттєвих відмінностей порівняно з пацієнтами з СН і E/e' >13 у спокої (p>0,05).

Дані табл. 3 і малюнок свідчать про те, що хворі усіх груп були зіставні за величиною Ea (p>0,05). У хворих групи 2 із СН з незмінним E/e' у спокої відзначали зменшення показника Ees порівняно з хворими групи 1 (без СН) на 12,8% (p<0,01), що супроводжувалося збільшенням Ea/Ees (на 21%; p<0,01). У той самий час у групі 3 з підвищенням E/e' у спокої величини обох показників не відрізнялися від таких у групі 2 з початковою СН (p>0,05).



Показник шлуночково-артеріальної взаємодії та його зміна у пацієнтів трьох груп

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 – порівняно з пацієнтами групи 1.

Кореляційний аналіз артеріальної та шлуночкової жорсткості для хворих с СНзФВ ЛШ (n=92)

	NTproBNP		Вік		Ees		ШПХкф		e' середнє		E/e' спокою		цПАТ		Alx75		ЕДЗВ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ea	0,242	0,02	0,05	0,05	0,636	0,01	0,405	0,01	-0,315	0,01	0,339	0,01	0,56	0,05	0,175	0,05	0,035	>0,05
Ees	0,129	0,05	0,149	0,05			0,215	0,05	0,007	0,05	0,028	0,05	0,035	0,05	0,095	0,05	0,180	>0,05
Ea/Ees	0,022	0,05	-0,097	0,05	-0,599	0,01	0,243	0,05	-0,307	0,01	0,251	0,02	0,043	0,05	0,227	0,03	0,022	0,04

Як демонструють результати кореляційного аналізу, у пацієнтів із верифікованою СН відзначена тісна кореляція Ea з Ees ( $r=0,636$ ,  $p<0,01$ ), а також ШПХкф ( $r=0,405$ ;  $p<0,01$ ), цПАТ ( $r=0,560$ ;  $p<0,05$ ), NTproBNP ( $r=0,242$ ;  $p<0,02$ ), e' середнє ( $r=-0,315$ ;  $p<0,01$ ) і E/e' у спокої ( $r=0,339$ ;  $p<0,01$ ) за відсутності такої з віковим Alx 75 та ЕДВД ( $p>0,05$ ). Під час оцінювання кореляційних зв'язків Ees з показниками гемодинаміки, аугментації, NTproBNP, віком і діастолічної функції (e' середнє і E/e') вони були відсутні.

Для Ea/Ees виявлена тісна кореляція з показниками діастолічної функції e' середнє ( $r=-0,307$ ;  $p<0,01$ ) і E/e' у спокої ( $r=0,251$ ;  $p<0,02$ ), а також Alx 75 ( $r=0,227$ ;  $p<0,03$ ), ЕДВД ( $r=0,22$ ;  $p<0,04$ ) (табл. 4).

Більшість досліджень з вивчення патофізіології СНзФВ ЛШ зосередженні на виявленні ДД ЛШ, проте вони не є єдиним механізмом розвитку цього синдрому та не завжди пояснюють наявні клінічні ознаки СН [26].

СНзФВ ЛШ зазвичай розвивається у похилому віці і при АГ, які супроводжуються збільшенням жорсткості аорти і, як наслідок, після навантаження на ЛШ, що спричинює відповідне підвищення кінцево-систолическої жорсткості ЛШ Ees задля забезпечення оптимальної ефективності взаємодії серця і судин [18].

Водночас спеціальні дослідження з оцінювання артеріальної жорсткості і шлуночково-артеріального сполучення у таких пацієнтів порівняно з пацієнтами АГ без СН поодинокі, виключають невелику кількість обстежених без належної верифікації СН, що може пояснювати протиріччя результатів [5, 7, 21].

У першій такій роботі Kawaguchi M. та співавтори [21] відзначили, що СНзФВ асоціюється з підвищенням як Ea, так і Ees порівняно з АГ без СН зі збереженням незміненого шлуночково-артеріального сполучення за даними Ea/Ees, який становив 0,6 у.о. і був нижчим, ніж у здорових осіб молодого віку (1 у.о.). Проте два більш пізні дослідження [8, 30] не виявили суттєвої різниці між усіма трьома показниками у пацієнтів з АГ без СН та з такою, водночас у пацієнтів з АГ без СН Ea і Ees були вищими, ніж у здорових при однакових величинах Ea/Ees у всіх трьох групах (0,68–0,69 у.о.).

Отримані дані у пацієнтів із АГ і верифікованою СНзФВ ЛШ порівняно із співставними за віком, статтю, бСАТ і більшістю коморбідностей пацієнтами з АГ без СН, продемонстрували зниження Ees за відсутності різниці в Ea вже при початковій СНзФВ ЛШ із підвищенням E/e' як показника тиску наповнення ЛШ [36, 37] тільки при ФН, що призвело до суттєвого підвищення Ea/Ees з верифікованою за останніми рекомендаціями ЄТК (2016) СНзФВ ЛШ [35]. Дослідження у такій групі хворих із СН було виконано нами вперше. Відмінність отриманих нами результатів із даними інших авторів (Kawaguchi M., Borlaug V., Lam C.) можна пояснити різними характеристиками груп обстеження. Зниження Ees і як наслідок підвищення Ea/Ees щодо пацієнтів із АГ, симптомами СН, але за відсутності її верифікації, зберігалось і у наших пацієнтів із фюльмінантною СН із E/e' >13 у спокої.

Відомо, що підвищення рівня Ees, яке розвивається у пацієнтів з неускладненою АГ у відповідь на підвищення Ea,

асоціюється з підвищенням кінцево-систолическої скоротливості у стані спокою [6], що призводить до зниження скоротливого резерву, оскільки свідчить про обмеження здатності до його подальшого зростання. Можна припустити, що отримане нами зменшення Ees у пацієнтів з АГ та СН, порівняно з такими без СН, відбулося внаслідок вичерпання скоротливого резерву і компенсаторних можливостей підвищення пасивної систолічної жорсткості ЛШ в умовах довготривалого підвищення АТ і Ea [6]. Відомо також, що такі структурні зміни, як гіпертрофія та фіброз міокарда ЛШ, можуть спричинити зростання Ees, але чи впливає останнє на скоротливість ЛШ наразі невідомо [26].

Іншим наслідком високої шлуночкової та артеріальної жорсткості може бути збільшення енергетичної потреби міокарда. Оскільки артеріальна жорсткість збільшує споживання кисню міокарда для підтримання систолічного об'єму, а систолічна жорсткість шлуночків посилює цей ефект [20].

За даними Chirinos J. [14], насправді Ea не відображає податливість крупних артерій, а залежить від периферичного судинного опору, який визначають дрібні артерії та ЧСС. Сучасні рекомендації Американської асоціації серця не радять використовувати Ea як головний показник артеріальної жорсткості [39]. На користь цього свідчать наші дані про відсутність кореляції Ea з AP, Alx, ШПХ<sub>кф</sub>.

Хоча Ea прийнято вважати інтегральним показником післянавантаження ЛШ, який враховує як середньогемодинамічне навантаження, так і його пульсуючий компонент, що підтверджується у декількох дослідженнях [8, 30], але з цим згодні не всі [21]. Тому інтерес мала окрема оцінка показників пульсуючого навантаження ЛШ та їхнього зв'язку з вираженістю діастолічної дисфункції і ремоделювання ЛШ на етапах розвитку СНзФВ ЛШ.

Зв'язок діастолічної функції і СНзФВ ЛШ з підвищеною жорсткістю аорти за даними ШПХ<sub>кф</sub> та аугментації систолічного тиску у вихідній аорті за показниками AP і Alx75 порівняно з такими у пацієнтів з АГ без СН описаний в деяких роботах [13].

За даними Karagodin I. та співавторів [23], підвищення жорсткості аорти є попередником розвитку СНзФВ ЛШ у пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією. Проте нами вперше встановлено його відсутність при початковій СНзФВ ЛШ за наявності чітких, хоча і помірних ознак діастолічної дисфункції (підвищення E/e' при ФН, зменшення e' середнього у спокої на 23% і збільшення ІОЛП на 5,1% ( $p<0,01$ ) порівняно з пацієнтами з АГ без СН). Це може свідчити, що внесок підвищення пульсового навантаження на ЛШ у патофізіології СНзФВ ЛШ у пацієнтів з АГ відбувається не на початку формування СН, а вже на фоні суттєвої діастолічної дисфункції, можливо, сприяючи її суттєвому поглибленню із підвищенням E/e' у спокої і розвитком адаптивного ремоделювання ЛШ [13].

Водночас підвищена жорсткість аорти, за даними ШПХ<sub>кф</sub>, не відображається на середній величині Ea, із збільшенням пульсуючого навантаження на ЛШ викликає порушення мікроциркуляції перш за все в головному мозку і нирках та у міокарді [13, 23, 30].

На користь зв'язку зменшення Ees у наших пацієнтів з СН із зниженням скоротливості у фазу вигнання може свідчити зменшення ФВ ЛШ у пацієнтів з фульмінантною СН (група 3) на 11,5% із збільшенням КДІ на 24,4% порівняно з пацієнтами без СН за відсутності відмінностей в Ea, тобто післянавантаження ЛШ. Про скоротливість ЛШ у спокої у пацієнтів із СНзФВ ЛШ свідчать зменшення показників фракції скорочення, скоригованого на величину міокардіального стресу [18, 23].

Слід зауважити, що зниження Ees при початковій СН у наших хворих асоціювалося із зменшенням ЕЗВД, порівняно із співставними пацієнтами без СН (на 38,4%;  $p < 0,01$ ), що свідчить про зменшення вазодилатаційного резерву, у тому числі в коронарних артеріях. Подібні результати під час оцінювання ЕЗВД у хворих СНзФВ ЛШ отримали Borlaug B., проте розходилися з результатами Nauckowsky M. та Hundley W. [19, 20]. Проведення діастолічного стрес-тесту дало нам змогу верифікувати підвищення кінцево-діастолічного тиску (КДІ) за зростанням  $E/E' > 13$  у пацієнтів групи 2 у відповідь на ФН.

Отримані нами результати підтримують ідею деяких авторів, що зниження артеріальної жорсткості і зменшення аугментації пульсової хвилі доцільно розглядати як перспективні терапевтичні цілі лікування СНзФВ ЛШ, зокрема, щодо потенційного покращення діастолічної функції ЛШ [14].

Щодо першої ідеї є попередні дані ефективності неорганічних нітратів і нітрітів задля корекції зменшеного вмісту цГМФ

в умовах оксидантного стресу, пов'язаного з віком коморбідностями [9, 14, 15, 41]. Зменшення амплітуди хвиль відбиття і AP, Alx у пацієнтів і пульсуючого перенавантаження ЛШ у пацієнтів з АГ можна досягнути шляхом використання з антигіпертензивною метою блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і утримання від терапії  $\beta$ -адреноблокаторами [13].

Обмеженням нашого дослідження є те, що відсутність тривалого спостереження за пацієнтами з АГ не дозволяє з упевненістю судити про наявність причинно-наслідкових зв'язків змін показників жорсткості із прогресуванням діастолічної і систолічної дисфункції ЛШ.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ, порівняно із такими без СН, відзначається порушення шлуночково-артеріального сполучення за рахунок зниження кінцево-сistolічної жорсткості ЛШ. При початковій СН із підвищенням ТНЛШ за даними  $E/e' > 13$  у.о. лише при ФН ці зміни супроводжуються збільшенням ІММЛШ і ІОЛП на 7,7% і 5,1% і помірним зменшенням розслаблення міокарду ( $e'$  середнє на 23%).

2. Прогресування СН із  $E/e' > 13$  у спокої не супроводжується подальшими змінами шлуночково-артеріального сполучення, однак асоціюється із підвищенням пульсового навантаження на ЛШ за даними показників аугментації, пульсової хвилі AP, Alx і ШПХ<sub>ср</sub>, розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ і зниженням ФВ ЛШ на 11,5%, яка водночас залишається більшою за 50%.

## Артериальная жесткость, желудочково-артериальное сообщение и пульсирующая нагрузка на левый желудочек у пациентов с артериальной гипертензией с начальной и фульминантной хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса по данным оценки $E/e'$ в покое и при физической нагрузке

**Е.Н. Амосова, О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродный, Г.В. Мостбауэр, Е.И. Черняева, И.В. Прудкой, Н.В. Шишкина, Ю.А. Сыченко, Д.М. Сербин, Б.В. Гуськов, А.В. Саблин, Н.В. Мельниченко**

**Цель исследования:** оценка кардиальной структуры, вклад артериальной и желудочковой жесткости в механизм нарушения сердечной гемодинамики и развитие клинических симптомов сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).

**Материалы и методы.** К проспективному исследованию были привлечены 103 гемодинамически стабильных больных от 43 до 85 лет (средний возраст –  $65,4 \pm 10,8$  года) с клиническими симптомами и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–III ФК, артериальной гипертензией не выше 1 степени на фоне антигипертензивной терапии и ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , признаками диастолической дисфункции (ДД) по данным доплероэхоКГ. Больным определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (НТргоBNP), кроме стандартных лабораторных показателей. Скорость распространения пульсовой волны (каротидно-фemorального) и показатели гемодинамики определяли с помощью апланационной тонометрии. С помощью ЭхоКГ определяли стандартные показатели, проводили диастолический стрес-тест. По наличию или отсутствию критериев диагноза СНсФВ ЛЖ по рекомендациям Европейского Общества кардиологов (2016) и наличию или отсутствию  $E/e' > 13$  у.е. в покое  $> 13$  у.е. в дополнение к структурным критериям, больные были разделены на три группы. В группу 1 вошли больные с уровнем НТргоBNP  $< 125$  пг/мл и структурными критериями, в группу 2 – пациенты при наличии структурных критериев уровнем НТргоBNP  $> 125$  пг/мл, в группу 3 – пациенты с уровнем НТргоBNP  $> 125$  мг и показателем  $E/e' > 13$  у.е.

**Результаты.** В группу 1 (без СН) вошли 11 (10,6%), в группу 2 – 28 (27,18%), в группу 3 – 64 (62,1%) пациентов. Признаки NYHA II ФК отмечены у всех пациентов группы 1 и у 78,5% – группы 2 ( $p > 0,05$ ),

тогда как в группе 3 преобладала NYHA III ФК (64,0%) ( $p < 0,01$ ). Уровень НТргоBNP прогрессивно увеличивался от группы 1 к группе 3 ( $p < 0,01$ ). По данным ЭхоКГ отмечалось увеличение КДИ и КСИ у пациентов группы 3 по сравнению с такими группы 1, что сопровождалось уменьшением ФВ ЛЖ (на 11,5%;  $p < 0,05$ ) при прогрессивном увеличении ІММЛЖ и ІОЛП ( $p < 0,01$ ). При оценке показателей диастолической функции ЛЖ отмечено увеличение показателей активного расслабления миокарда ЛЖ,  $e'$  латеральное,  $e'$  септальное и их среднее значение от группы 1 до группы 3 ( $p < 0,01$ ). При оценке показателей брахиального и центрального АД уровни брахиального и центрального ПАД в трех группах не отличались ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей аугментации САТ в аорте показал существенное повышение AP и Alx 75 только у пациентов группы 3 по сравнению с двумя другими группами, что сопровождалось увеличением в ней СРПВкф (по сравнению с показателями в группах 1 и 2;  $p < 0,01$ ). В то же время эндотелийзависимая вазодилатация (ЕЗВД) была уменьшенной у пациентов группы 2 с начальной СН (по сравнению с группой 1 на 38,5%;  $p < 0,01$ ) при отсутствии существенных различий по сравнению с пациентами с СН и  $E/e' > 13$  в покое ( $p > 0,05$ ). Больные всех групп были сопоставимы по величине Ea ( $p > 0,05$ ). У больных группы 2 отмечалось уменьшение показателя Ees по сравнению с больными группы 1 на 12,8% ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось увеличением Ea/Ees (на 21%;  $p < 0,01$ ). В то же время в группе 3 величины обоих показателей не отличались от таковых в группе 2 с начальной СН ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** 1. У пациентов с АГ и СНсФВ ЛЖ, по сравнению с таковыми без СН, отмечается нарушение желудочково-артериального сообщения за счет снижения конечного систолической жесткости ЛЖ. При начальной СН с повышением ТНЛШ по данным  $E/e' > 13$  у.е. только при ФН эти изменения сопровождаются увеличением ІММЛЖ и ІОЛП на 7,7% и 5,1% и умеренным уменьшением расслабления миокарда ( $e'$  среднє на 23%).

2. Прогрессирование СН с  $E/e' > 13$  в покое не сопровождается последующими изменениями желудочково-артериального сообщения, однако ассоциируется с повышением пульсовой нагрузки на ЛЖ по данным показателей аугментации, пульсовой волны AP, Alx и СРПВкф, развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ на 11,5%.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, давление наполнения левого желудочка, желудочково-артериальное сообщение.

**Arterial stiffness and ventricular arterial coupling and pulsative load on the left ventricle in patients with hypertension with initial and fulminant heart failure and preserved ejection fraction according to E/e' estimates at rest and with exercise stress.**

**K.M. Amosova, O.V. Vasylenko, Yu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyy, G.V. Mostbayer, K.I. Cherniaieva, I.V. Prydkiy, N.V. Shishkina, Yu.O. Sychenko, D.N. Serbin, B.V. Guskov, A.V. Sablin, N.V. Melnichenko**

**The objective:** was to evaluate the cardiac structure and the contribution of arterial and ventricular stiffness to the mechanism of impaired cardiac hemodynamics and the development of clinical symptoms of HFpEF

**Materials and methods.** We attracted to the study prospectively 103 haemodynamically stable patients 43 to 85 years (mean age 65,4±10,8 years) with clinical signs and symptoms of HF with NYHA II–III with hypertension 1 degree that treated with antihypertensive therapy and EF LV ≥50%, signs of DD according to Doppler echoCG. Patients were tested for the levels of the NTproBNP, in addition to standard laboratory parameters. The pulse wave velocity (carotid-femoral) and hemodynamic indices were determined using aplanation tonometry. Echocardiography was determined standard values and diastolic stress test was obtained. HFpEF was diagnosis according to the recommendations of ESC 2016. In case of presence or absence of elevation of E/e' at rest >13 in addition to the structural criteria, patients were divided into three groups. Group 1 consisted of patients with levels of NTproBNP <125 pg/ml and having the structural criteria and group 2 allocated to the patient's in the presence of structural criteria level NTproBNP > 125 pg/ml, patients that with levels of NTproBNP >125 mg including elevated levels of E/e' > 13 made group 3.

**Results.** The groups 1 (without HF) consisted of 11 (10,6%) group 2 – 28 (27,18%), the groups have 3 – 64 (62,1%) patients. Signs of NYHA II were present in all patients of the 1st group and in 78,5% – 2 groups (p>0,05), whereas in group 3 NYHA III (64,0%) prevailed (p<0,01). The NTproBNP level progressively increased from 1 to 3 groups (all

p<0,01). According to EchoCG, there was an increase in end diastolic index and end systolic index in patients of group 3, compared with those in group 1, was accompanied to decrease in LV EF (by 11,5%; p<0,05), with a progressive increase in LVMI and LAVI (p<0,01). In evaluating the indicators of diastolic LV function, an increase in the indicators of active relaxation of the LV myocardium was observed, e' lateral, e' septal and their average value from 1 to 3 groups (p<0,01). When evaluating the performance brachial and central arterial pressure level brachial central pulsative arterial pressure in the three groups were not different (p>0,05).

The analysis of SAP indices augmentation in the aorta showed a significant increase in AP and Alx 75 only patients in group 3 as compared with the other two groups, that noted as increase of PWV (as compared with those in groups 1 and 2; p<0,01). At the same time, the endothelial dependent vasodilation was already reduced in patients of group 2 from initial HF (compared with group 1 by 38,5%; p<0,01) in the absence of significant differences compared to patients with HF and E/e' > 13 at rest (p>0,05). Patients of all groups were comparable in Ea (p>0,05). Patients in Group 2 have decrease Ees index compared with patients in Group 1 12,8% (p<0,01), which was accompanied by an increase Ea/Ees (21%; p<0,01). At the same time, in group 3, the values of both indicators did not differ from those in group 2 from the initial HF (p>0,05).

**Conclusions.** 1. In patients with AH and HFpEF, compared with those without HF, a violation of the ventricular-arterial coupling is noted by reducing the final systolic stiffness of the LV. With an initial HF with an increase of left ventricular pressure according to E/e' > 13 only with exercise, these changes are accompanied by an increase in LVMI and LAVI by 7,7% and 5,1% and a moderate decrease in myocardial relaxation (e' average by 23%).

2. The progression of heart failure with E/e' > 13 at rest is not accompanied by subsequent modifications of ventricular –arterial coupling, but is associated with increased augmentation pulse wave, AP, Alx 75 and PWV and development of eccentric LV hypertrophy and a decrease in LV EF by 11,5%.

**Key words:** heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular filling pressure, ventricular –arterial coupling.

### Сведения об авторах

**Амосова Екатерина Николаевна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: katelyna.amosova@gmail.com

**Василенко Ольга Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: ola.vasylenko@gmail.com

**Руденко Юлия Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: msjuliavr@gmail.com

**Безродный Андрей Борисович** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: andreybezrodny@hotmail.com

**Мостбауер Галина Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: mostbauer@gmail.com

**Черняева Екатерина Игоревна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: katcher.work@gmail.com

**Прудкой Игорь Васильевич** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: prudkiy@ukr.net

**Сыченко Юрий Александрович** – Александровская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: yuriysyichenko@gmail.com

**Саблин Андрей Владимирович** – Александровская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: avsablin@ukr.net

**Мельниченко Наталия Валентиновна** – Александровская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: medicalservicepost@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. an Heerebeek L, Borbely A, Nissen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966–1973

2. AHA Scientific Statement. Exercise standart for testing and training / G. F.

Fletcher, G. J. Balady, A. Ezra // *Cir.* – 2001. – Vol. 4. – P. 1694–1740.

3. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.

4. Andreas J. Flammer, Todd Anderson, David S. Celermajer, Mark A. Creager, John Deanfield et al. The Assessment of Endothelial Function

From Research into Clinical Practice. *Circulation*. 2012 August 7; 126(6): 753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

5. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2006 Nov;16(8):273-9. doi: 10.1016/j.tcm.2006.05.003

6. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vas-

cular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*. 2011 Aug;29(3):447-59.

7. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. 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

- Jul 28;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
8. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
9. Borlaug B, Melenovsky V, Koepp K. Inhaled Sodium Nitrite Improves Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*. 2016 Sep 16;119(7):880-6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309184. Epub 2016 Jul 25.
10. Channer KS, Culling W, Wilde P, Jones JV. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by pulsed Doppler ultrasound. *Lancet*. 1986 May 3;1(8488):1005-7
11. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Oct;105(4):1342-51.
12. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1221-1227
13. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HF-pEF (Part 2): Clinical and Therapeutic Considerations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017 Jun;10(3):261-274. doi: 10.1007/s12265-017-9736-2. Epub 2017 Apr 11.
14. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HF-pEF (Part 1): Physiologic and Technical Considerations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017 Jun;10(3):245-259. doi: 10.1007/s12265-017-9735-3. Epub 2017 Feb 16.
15. Chirinos J, Zamani P. The Nitrate-Nitrite-NO Pathway and Its Implications for Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2016 Feb;13(1):47-59. doi: 10.1007/s11897-016-0277-9
16. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000 Dec;5(4):345-55.
17. Claessens TE, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Gillebert TC, Verdonck PR, Segers P. Noninvasive assessment of left ventricular and myocardial contractility in middle-aged men and women: disparate evolution above the age of 50? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Feb;292(2):H856-65.
18. Faconti L, Bruno R. M., Buralli S., Barzacchi M., Canto E. D., et al., Arterial-ventricular coupling and parameters of vascular stiffness in hypertensive patients: Role of gender. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017 Jan-Dec; 6: 2048004017692277. Published online 2017 Feb 1. doi: [10.1177/2048004017692277]
19. Haykowsky MJ, Herrington DM, Brubaker PH, Morgan TM, Hundley WG, Kitzman DW. Relationship of flow-mediated arterial dilation and exercise capacity in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Feb;68(2):161-7. doi: 10.1093/gerona/gls099. Epub 2012 Apr 20.
20. Hundley WG, Bayram E, Hamilton CA, Hamilton EA, Morgan TM, Darty SN, Stewart KP, Link KM, Herrington DM, Kitzman DW. Leg flow-mediated arterial dilation in elderly patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Mar;292(3):H1427-34. Epub 2006 Nov 3.
21. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107:714-720.
22. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng* 1992;20(1):41-62. [PubMed: 1562104]
23. Karagodin I., Omer A., Sparapani R., Strande J. Aortic stiffening precedes onset of heart failure with preserved ejection fraction in patients with asymptomatic diastolic dysfunction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17: 62. Published online 2017 Feb 14. doi: [10.1186/s12872-017-0490-9]
24. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function in situ canine left ventricle. *Circ Res*. 1992;71:490-502.
25. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A1, Claggett B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):44756. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052. Epub 2013 Oct 30. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.052
26. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1165-72.
27. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:447-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052; PMID: 24184245
28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
29. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.
30. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):1982-90. Epub 2007 Apr 2
31. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1999;43:344-353.
32. Melenovsky V, Borlaug B, Rosen B, Hay I, Ferrucci L, Morell C, Lakatta E, Najjar S, Kass D. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non-failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198-207
33. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60 Epub 2017 Oct 27.
34. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-259
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw128
36. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:617-26. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044; PMID: 20682947
37. Sorajja P, Borlaug BA, Dimas W, et al. SCAI/HFSA clinical expert consensus document on the use of invasive hemodynamics for the diagnosis and management of cardiovascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:E233-E247. doi:10.1002/ccd.26888
38. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation* 2015;132:402-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884; PMID: 26130119
39. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.000000000000033. Epub 2015 Jul 9.
40. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, et al. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92:47-53.
41. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, Geraci S, Bhuvra R, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):371-80; discussion 380. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012957. Epub 2014 Dec 22.

Статья поступила в редакцию 08.11.2018