

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
"ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА"

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ВАСИЛЕНКО ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

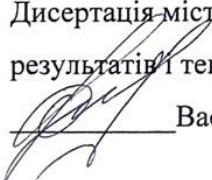
УДК 616.12-008.46-036.12-092-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ФЕНОТИПИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ
ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА. КЛІНІЧНЕ ТА
ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

14.01.11 - Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Василенко О.В.

Науковий керівник:

Амосова Катерина Миколаївна
Член-кореспондент НАМН України,
Доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Василенко О.В. «Фенотипи хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Клінічне та діагностичне значення». Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, МОЗ України, Київ, 2019.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України, Київ, 2019.

У дисертаційній роботі запропоновано удосконалення діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВ ЛШ) відповідно до кардіальних фенотипів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на основі оцінки гетерогенності морфо-функціонального стану серця та судин, шлуночково-артеріального сполучення та пульсуючого навантаження на лівий шлуночок (ЛШ). Актуальність поставленої мети обумовлена тим, що розповсюдження СНзФВ ЛШ, не поступається такою серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду ЛШ, при настільки ж несприятливому прогнозі.

Робота ґрунтується на аналізі результатів обстеження 103 гемодинамічно стабільних пацієнтів з АГ, клінічним симптомами і ознаками СН, фракцією викиду (ФВ) ЛШ ≥ 50 % та ознаками діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ за даними ЕхоКГ. Вік хворих склав від 40 до 85 років (середній вік $65,4 \pm 10,8$ роки).

Функціональні критерії діастолічної дисфункції СНзФВ ЛШ в спокої відмічались у 62 % пацієнтів з СН і жодного пацієнта з АГ без СН ($p < 0,01$).

Пацієнти АГ з СНзФВ ЛШ без критеріїв діастолічної дисфункції в спокої були співставні із такими без СН обмеженням толерантності до фізичного навантаження за даними проби з шести хвилиною ходьбою і E/e' в спокої при зниженні e' середнє на 20,2 %

Фенотип СНзФВ ЛШ з діастолічною дисфункцією в спокої за даними $E/e' > 13$ у.о. асоціюється із наявністю ФП в 45 %, ЛГ в 81,2 %, ексцентричною гіпертрофією ЛШ в 45 % із збільшенням КДІ на 12,7 % і зменшенням ФВ на 5,2 % порівняно з пацієнтами з СН без діастолічної дисфункції в спокої.

При застосування алгоритму ASE/EACVI (2016), серед 72 обстежених пацієнтів без ФП, нормальний тиск наповнення лівого шлуночка визначений у 14 (19,4 %), а підвищений - у 42 (58,8 %) хворих. Визначити тиск наповнення ЛШ не вдалося у 16 (22,2 %) пацієнтів, зокрема через неможливість оцінити швидкість трикуспідальної регургітації внаслідок відсутності регургітації крові через трикуспідальний клапан.

Практично у всіх пацієнтів, не тільки групи з підвищеним тиском наповнення ЛШ, але і групи з нормальним тиском наповнення ЛШ та невизначеним була наявна дилатація ЛП, яку вважають структурною ознакою підвищеного тиску в ЛП, (за величиною індексу об'єму лівого передсердя). Погіршення діастолічного розслаблення (в спокої) e' середнє < 9 см/с виявлене у 50 % пацієнтів групи з нормальним тиском наповнення, 81,3 % групи з невизначеним і 100 % в групі з підвищеним тиском наповнення ЛШ. Зростання тиску наповнення лівого шлуночка в спокої за показником $E/e' > 13$ у.о., не встановлене у жодного із пацієнтів з нормальним та невизначеним тиском і у 35 (83,3 %) пацієнтів групи з підвищеним.

Хворі групи з нормальним та невизначеним тиском наповнення ЛШ не мали відмінностей за середніми величинами показників систолічної функції ЛШ і його ремоделювання, а також частотою гіпертрофії лівого шлуночка (всі $p > 0,05$), тоді, як в групі хворих з підвищенням тиску наповнення лівого шлуночка в спокої, порожнина ЛШ, товщина задньої стінки (ТЗС), індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ були достовірно більшими, а ФВ ЛШ, відносна товщина стінки (ВТС) – меншими ($p < 0,01$ та $p < 0,05$). Аналогічна закономірність відмічалась, при порівнянні індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП),

систоличного тиску в легеневій артерії (СТЛА), дилатація правого шлуночка, та швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР) ($p < 0,01$).

При оцінці показників брахіального і центрального АТ, незважаючи на більші рівні бСАТ і цСАТ в групі 3, порівняно з двома першими ($p < 0,001$), рівні брахіального і центрального пульсового артеріального тиску (ПАТ) в трьох групах не відрізнялися (всі $p > 0,05$). Аналіз показників аугментації САТ в аорті показав суттєве підвищення AP і AIx 75 лише у пацієнтів СН групи 3 із $E/e' > 13$ у.о. порівняно з двома іншими групами, що супроводжувалося збільшенням в цій групі ШПХ_{кф} (порівняно з показниками в групах 1 і 2, всі $p < 0,01$). В той же час ендотелій залежна вазодилатація за даними манжеточної проби була зменшеною вже у пацієнтів групи 2 СН без суттєвої діастолічної дисфункції в спокої (порівняно із групою 1 без СН - на 38,5%, $p < 0,01$) за відсутності суттєвих відмінностей порівняно з пацієнтами з СН і $E/e' > 13$ в спокої ($p > 0,05$).

Для оцінки змін Ea/Ees у пацієнтів з АГ при розвитку СНзФВ ЛШ, хворі були розділені за показником NTproBNP та наявністю структурних та функціональних критеріїв СНзФВ ЛШ. Групу 1 склали пацієнти, які мали значення NTproBNP < 125 пг/мл ($n=11$), СН встановлена лише за двома структурними критеріями (група 2, $n=28$) та наявністю СН із структурними і функціональними критеріями - e' середнє < 9 см/с і $E/e' > 13$ у.о. (група 3, $n=35$).

За отриманими нами даними, у пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ, порівняно із такими без СН, відзначається порушення шлуночково – артеріальної взаємодії за рахунок зниження кінцево-систоличної жорсткості ЛШ. Ці зміни супроводжуються збільшенням ІММ ЛШ і ІОЛП на 7,7 % і 5,1 % та помірним зменшенням розслаблення міокарду (e' середнє на 23 %). Прогресування СН із розвитком діастолічної дисфункції в спокої не супроводжується подальшими змінами шлуночково-артеріального сполучення, однак асоціюється із підвищенням пульсового навантаження на ЛШ за даними показників аугментації пульсової хвилі AP, AIx і ШППХ_{кф}, розвитком ексцентричної

гіпертрофії ЛШ і зниженням ФВ ЛШ на 11,5%, яка водночас залишається більшою за 50 %.

В пацієнтів з АГ та ознаками СНзФВ ЛШ і незмінним E/e' в спокої, порівняно з такими з АГ без СН, зниження толерантності до фізичного навантаження на 25,14 % асоціюється зі зменшенням хронотропного резерву на 38,23 %.

Фенотип СНзФВ ЛШ без критеріїв діастолічної дисфункції в спокої визначається зростанням $E/e' > 13$ у.о. в ВЕМ- пробі з дозованим фізичним навантаженням в 78,5 % випадків проти 18 % у пацієнтів АГ з незмінним NTproBNP.

Вперше була визначена значущість діастолічного тесту для діагностики СНзФВ ЛШ при її початковій стадії за відсутності чітких ознак діастолічної дисфункції в спокої.

Вперше визначені внесок патофізіологічних механізмів не пов'язаних з діастолічною дисфункцією, в формування кардіальних фенотипів початкової і клінічно вираженої СН, верифікованої за сучасними критеріями ЄТК 2016 року. Встановлено внесок порушення шлуночково - артеріальної взаємодії за рахунок зниження кінцево - систолічної жорсткості ЛШ і зниження хронотропного резерву при початковій СН за відсутності підвищення E/e' в спокої і збільшення пульсуючого навантаження на ЛШ внаслідок зменшення еластичності аорти і збільшення аугментації пульсової хвилі при формуванні клінічно вираженої СН із підвищенням тиску наповнення ЛШ в спокої.

Визначення частоти виявлення діагностичних критеріїв СНзФВ ЛШ за різних фенотипічних проявів, зокрема початкової та клінічно вираженої СНзФВ ЛШ, дозволяє удосконалити оцінку структурно-функціонального стану серця, в тому числі в пробі з фізичним навантаженням та підвищити точність діагностики початкової СН в спірних випадках шляхом визначення E/e' при ФН і спростити діагностику клінічно вираженої СН. В останньому

випадку за наявності ІІ ФК за NYHA, підвищення NTproBNP, гіпертрофії ЛШ і дилатації ЛП за ІОЛП >34 мл/м², для діагностики можливо не визначати показники діастолічної функції ЛШ.

Зменшення хронотропного резерву в пробі з дозованим фізичним навантаженням у пацієнтів із початковою СНзФВ ЛШ і підвищенням показників пульсового навантаження, за даними аналізу пульсової хвилі обґрунтовує обережність використання β -АБ з метою лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова:серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, хронотропний резерв, шлуночково-артеріальне сполучення.

SUMMARY

Vasylenko O.V. "Phenotypes of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Clinical and diagnostic value." Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 "cardiology" – Bogomolets National medical university, Kyiv, 2018.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «cardiology». – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

This dissertation work proposes to improve diagnostic of heart failure with the preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) according to cardiac phenotypes in patients with arterial hypertension (AH) and based on the evaluation of the heterogeneity of the morphofunctional state of the heart and blood vessels, ventricular - arterial coupling and pulsating load on left ventricle (LV). The relevance of stated goal is due to the fact that prevalence of HFpEF is not inferior to such heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction with unequally unfavorable prognosis.

The work is based on an analysis of survey results of 103 hemodynamic stable patients with hypertension, clinical symptoms and signs of heart failure, ejection fraction (EF) of LV $\geq 50\%$ and signs of diastolic dysfunction (DD) according LV echocardiography. The age of the patients ranged from 43 to 85 years (average age $65,4 \pm 10,8$ years).

In the majority of patients with hypertension and signs of HFpEF having I-III functional classes of NYHA, LV hypertrophy and left atrium dilatation, as structural criteria for HFpEF, are noted in all patients with hypertension, which does not allow them to be used for diagnosis of HF, without taking value of NTproBNP.

Functional criteria for diastolic dysfunction in patients with HFpEF were observed at rest in 62 % of patients with HF and none of the patients with hypertension without HF ($p < 0.01$).

Patients with AH and HFpEF and without criteria for diastolic dysfunction at rest were compared with those without HF and no limitation of exercise according to a six-minute test and E/E at rest with a decrease of average e' by 20.2 %

Phenotype of HFpEF with diastolic dysfunction at rest according to $E/e' > 13$ is associated with the presence of AF in 45 %, lung hypertension in 81.2 %, eccentric hypertrophy of LV in 45 % with an increase of end-diastolic index by 12.7 % and a decrease of EF by 5.2 % compared to patients with HF without diastolic dysfunction at rest.

According to algorithm ASE/EACVI (2016), among 72 patients without AF, normal left ventricular filling was detected in 14 (19.4 %) and elevated in 42 (58.8 %) patients. 16 (22.2 %) patients failed to determine the left ventricular filling pressure, in particular due to the inability to estimate the rate of tricuspid regurgitation due to the lack of blood regurgitation through the tricuspid valve.

In fact, in all patients, not only groups with high left ventricular filling pressure, but also in groups and with normal LV filling pressure and undetermined left atrium dilatation, which is considered as a structural sign of elevated pressure in the LV, is available (by the size of the index to the left atrium). The deterioration of the diastolic relaxation (at rest) is e' average < 9 cm/s detected at 50% of patients with normal filling group, 81.3% of the group with undetermined and 100% in the group with high pressure of incomplete LV. The growth of the left ventricular filling pressure alone at the $E/e' > 13$ index is not established in any of the patients with normal and uncertain pressure and in 35 (83.3 %) patients in the group with elevated ones.

Patients of the group with normal and uncertain left ventricular filling pressure had no differences in mean values of the systolic function of the lungs and its

remodeling, as well as the frequency of left ventricular hypertrophy (all $p > 0,05$), whereas in the group of patients with increased left ventricular filling pressure LV cavity, posterior wall thickness (PWT), myocardial mass index (MMI) were significantly higher. LVEF, relative wall thickness (RWT) - lower ($p < 0.01$ and $p < 0.05$). A similar pattern was observed when comparing left atrium volume index (LAVI), pulmonary artery systolic pressure (PASP), right ventricular dilation, and tricuspid regurgitation (TR) ($p < 0.01$).

When evaluating indicators brachial and central blood pressure, despite higher levels of brachial systolic arterial pressure (bSAT) and central systolic arterial pressure (cSAT) in group 3, compared to the first two ($p < 0.001$), the levels of brachial and central pulsative arterial pressure (PAT) in the three groups did not differ (all $p > 0,05$). Analysis of SAT augmentation in the aorta showed a significant increase in AP and Δx 75 only in patients with HF group 3 with $E/e' \text{ at rest} > 13$ compared to the other two groups, which was accompanied by an increase in this group of PWV carotid-femoral (compared with the indicators in groups 1 and 2, all $p < 0.01$). At the same time, the endothelium dependent vasodilation according to the cuff sample was reduced already in patients with group 2 HF without significant diastolic dysfunction alone (compared with the group 1 of the HF - by 38.5 %, $p < 0.01$) in the absence of significant differences compared with patients with HF and $E/e' > 13$ at rest ($p > 0.05$).

With a data obtained from us, in patients with arterial hypertension and HFpEF, compared to those without HF, there is a violation of the ventricular -arterial interaction by reducing the end systolic stiffness. At HF without significant diastolic dysfunction alone, the diagnostic criteria of the European Society of Cardiologists (ESC 2016). These changes are associated with an increase in the LVMI of LV and LAVI by 7.7 % and 5.1 %, and a moderate decrease in myocardial relaxation (E/e' mean by 23 %). Consequently, in patients with arterial hypertension and signs of HFpEF and in the rest, compared to those with hypertension without HF, the

decrease in exercise tolerance by 25.14 % is associated with a decrease in chronotropic reserve by 38.23%.

We find the significance of the diastolic stress test for the diagnosis of HFpEF in initial stage in the absence of clear signs of diastolic dysfunction at rest.

For the first time, the contribution of pathophysiological mechanisms not related to diastolic is determined dysfunction, in the formation of cardiac phenotypes of the initial and significant HF, verified according to the current criteria of ESC 2016. The contribution of the violation of ventricular - arterial interaction by reducing the end - systolic elastance of LV and reduction of the chronotropic reserve in the initial HF in the absence of increasing E/e' at rest and increasing the pulsating load on the LV due to reduction of aortic elasticity and increase of pulse wave augmentation in the formation of initial HF with increase left ventricular fillin pressure.

Determination of the frequency of detection of diagnostic criteria of HFpEF for various phenotypic manifestations allows to improve the assessment of the structural and functional state of the heart, including in a sample with physical activity and improve the accuracy of diagnostics of the initial CH in controversial cases by determining E/e' at SET and to simplify the diagnosis of HF. In the latter case, if the third functional class according to NYHA, improving NTproBNP, LV hypertrophy and left atrium dilatation according to $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$ for the diagnosis may not determine the parameters of diastolic LV function.

Reducing the chronotropic reserve in a sample with dosed physical activity in patients with early stage of HFpEF and increasing pulse rate, according to the pulse wave analysis, justifies the inappropriateness of using β -AB.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction, chronotropic reserve, ventricular- articular coupling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Василенко ОВ. Зв'язок індукованого фізичним навантаженням підвищення тиску наповнення лівого шлуночка зі змінами рівня NTproBNP та гіпертрофією лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018; (2): 77–82.

2. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарєва КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. 2018; (4): 64–74. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).

3. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Ярема ТО, Єрошкін ЮМ, Кононенко НО. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті. Український терапевтичний журнал. 2018; (2): 5–13. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних, та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).

4. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарєва КП, Прудкий ІВ, Андрєєв ЄВ, Лазарєв ПО, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Солощенко АВ. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних

критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. Серце і судини. 2018; (3): 41–51. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).

5. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Лазарєва КП, Прудкий ІВ, Бурлаченко ІІ, Сиченко ЮО, Саблін АВ, Мельниченко НВ. Хроноторопна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Сімейна медицина. 2018; (4): 74–79. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).

6. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Сербін ДМ, Гуськов БВ, Саблін АВ, Мельниченко НВ. 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 лівого шлуночка за даними оцінки E/E' у спокої та при фізичному навантаженні. Сімейна медицина. 2018; (5): 89–95. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).

7. Amosova K., Vasylenko O., Rudenko J., Bezrodniy A., Mostbauer G., Prydkiy I., Lazarev P., Khodakivska O., Gorda I., Lazarieva K., Shishkina N., Burlachenko I. Interrelationship between changes of E/E' at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnea. Journal of Hypertension. 2018; (36): 30. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував тези до друку. Конфлікту інтересів немає).

8. Vasylenko O., Prudkyi I., Katsytadze I. Case of acute decompensation in patient with diastolic left ventricul dysfunction and extraordinary obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2017; (19): 194. (Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував тези до друку. Конфлікту інтересів немає).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1.	24
ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури)	
1.1. Діагностика СНЗФВ ЛШ : еволюція критеріїв і проблемні питання	25
1.2. Патофізіологічні механізми СНЗФВ ЛШ та зміни центральної і периферичної гемодинаміки	28
1.3. Неінвазивне визначення тиску наповнення ЛШ у пацієнтів з СНЗФВ ЛШ	33
1.4. Ймовірні причини незадовільних результатів і перспективні напрямки з урахуванням терапевтичних цілей	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень	42
2.2. Методи дослідження	48
РОЗДІЛ 3. ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА КЛІНІЧНИМ ПРОФІЛЕМ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ – 2016 РОКУ	57
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ НЕІНВАЗИВНОЇ ОЦІНКИ ТИСКУ НАПОВНЕННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ГІПЕРТРОФІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, СИМПТОМАМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЗА АЛГОРИТМОМ ASE/EACVI У ЗІСТАВЛЕННІ З ОЦІНКОЮ ДІАСТОЛІЧНОЇ	68

	ФУНКЦІЇ ЛШ В СПОКОЇ І ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ	
РОЗДІЛ 5.	АРТЕРІАЛЬНА І ШЛУНОЧКОВА ЖОРСТКІСТЬ, АРТЕРІАЛЬНО-ШЛУНОЧКОВЕ СПОЛУЧЕННЯ І ПУЛЬСУЮЧЕ НАВАНТАЖЕННЯ НА ЛШ У ПАЦІЄНТІВ З АГ І СНЗФВ ЛШ З УРАХУВАННЯМ ВИРАЖЕНОСТІ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ	80
РОЗДІЛ 6.	ХРОНОТРОПНИЙ РЕЗЕРВ І ЗМІНИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛШ ЗА ДАНИМИ Е/Е' У ПАЦІЄНТІВ З АГ ТА СНЗФВ ЗА ВІДСУТНОСТІ КРИТЕРІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В СПОКОЇ В УМОВАХ ПРОБИ З ДОЗОВАНИМ ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ	89
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	98
	ВИСНОВКИ	136
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	139
	ДОДАТКИ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

бДАТ – брахіальний діастолічний артеріальний тиск

бПАТ – брахіальний пульсовий артеріальний тиск

бСАТ – брахіальний систолічний артеріальний тиск

ЄТК – Європейське товариство кардіологів

ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІА 75 – індекс аугментації, розрахований на частоту серцевих скорочень 75 уд./хв

ІМТ – індекс маси тіла

КДІ – кінцево-діастолічний індекс

КСІ – кінцево-систолічний індекс

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СНзФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

ФВ – фракція викиду

ТМШП – товщина мішлуночкової перегородки

ТЗС – товщина задньої стінки

ЦАТ – центральний артеріальний тиск

ЦД – цукровий діабет

цСАТ – центральний (аортальний) систолічний артеріальний тиск

цДАТ – центральний (аортальний) діастолічний артеріальний тиск

цПАТ – центральний (аортальний) пульсовий артеріальний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

$\text{ШПІХ}_{\text{кф}}$ – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно-феморальна

A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E_a – артеріальний еластанс

E_{es} – шлуночковий еластанс

E/e' – співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана

e' – рання діастолічна швидкість кільця мітрального клапана

NTproBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

ВСТУП

Актуальність теми. За оцінками, 1-2 % дорослого населення розвинених країн мають серцеву недостатність (СН) [1]. Серед хворих із клінічними симптомами СН у вигляді задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження та набряками нижніх кінцівок 31–49 % мають збережену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [1]. Ця патологія є актуальною проблемою громадського здоров'я. Частка пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та збереженою ФВ ЛШ у популяції більша, ніж частка осіб, які страждають на СН зі зниженою ФВ ЛШ, але смертність пацієнтів із СН та збереженою ФВ ЛШ (СНзФВ ЛШ) висока, що є важливою клінічною проблемою [3]. Початкові стадії розвитку СНзФВ ЛШ всебічно не вивчено, оскільки більшість досліджень зосереджені на визначенні прогресування захворювання після госпіталізації з приводу гострої декомпенсації СН [3]. Більшість пацієнтів скаржаться на зниження толерантності до фізичного навантаження та задишку задовго до декомпенсації СН. Зазначені симптоми характерні для більш ранньої фази СНзФВ ЛШ, але вони не специфічні [4]. Діагностика СНзФВ ЛШ є складною та суперечливою. Європейське товариство кардіологів (ЄТК) рекомендує проводити оцінку діастолічної функції ЛШ з використанням тканинної доплерографії, трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) з визначенням індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ та індексу об'єму (ІО) лівого передсердя (ЛП), а також рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), окрім катетеризації серця [5]. Запропоновано діагностичні критерії, не можуть бути застосовані у пацієнтів, які мають підвищений тиск наповнення (ТН) ЛШ лише при фізичному навантаженні (ФН). Ці особи потребують проведення діастолічного стрес-тесту для верифікації діагнозу СНзФВ ЛШ. Актуальним є визначення основних фенотипів СНзФВ ЛШ та виявлення особливостей їх клінічного перебігу для встановлення їх діагностичних критеріїв. У літературі згадки про такі дослідження відсутні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Нові патогенетичні підходи до діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду» (номер державної реєстрації 0116U004320).

Мета і завдання дослідження – вдосконалити діагностику серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та різними фенотипами серцевої недостатності на основі оцінки гетерогенності морфофункціонального стану серця і судин, шлуночково-артеріального сполучення та пульсуючого навантаження на лівий шлуночок.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту комбінацій критеріїв серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за рекомендаціями ЄТК (2016) та зв'язок фенотипів серцевої недостатності зі структурно-функціональним станом серця у пацієнтів із симптомами серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії в поєднанні з ішемічною хворобою серця.
2. Оцінити значущість тиску наповнення лівого шлуночка для встановлення діагнозу серцевої недостатності за алгоритмом Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації ASE/EACVI (2016) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця та ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Порівняти алгоритм ASE/EACVI (2016) з алгоритмом діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за рекомендаціями ЄТК (2016) з урахуванням стану діастолічної функції лівого шлуночка при фізичному навантаженні.

3. Визначити жорсткість стінки артерії та міокарда лівого шлуночка, шлуночково-артеріальне сполучення і пульсуюче навантаження на лівий шлуночок у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, залежно від стану діастолічної функції лівого шлуночка.
4. Оцінити хронотропний резерв і зміни діастолічної функції лівого шлуночка за величиною співвідношення максимальних швидкостей раннього діастолічного наповнення трансмітрального потоку та ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, без критеріїв діастолічної дисфункції в умовах спокою за результатами проби з дозованим фізичним навантаженням.

Об'єкт дослідження: серцева недостатність з фракцією викиду лівого шлуночка $\geq 50\%$

Предмет дослідження: діастолічна функція лівого шлуночка, показники брахіального та центрального артеріального тиску, відбиття і швидкості поширення пульсової хвилі, жорсткість стінки шлуночка та артерій.

Методи дослідження: загальноклінічні, доплер-ЕхоКГ і тканинний доплер для оцінки структурно-функціонального стану серця, апінаційна тонометрія, діастолічний стрес-тест, визначення рівня NTproBNP у плазмі крові, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено значущість діастолічного тесту для діагностики СНзФВ ЛШ на початковій стадії за відсутності чітких ознак діастолічної дисфункції (ДД) у спокої.

Вперше встановлено внесок патофізіологічних механізмів, не пов'язаних із ДД, у формування фенотипів СН на початковій стадії (СНзФВ ЛШ без ДД у спокої) і клінічно вираженої СН (СНзФВ ЛШ з ДД у спокої), верифікованої за критеріями ЄТК (2016). Виявлено роль порушення

шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок зниження кінцево-сistolічної еластичності міокарда ЛШ і зниження хронотропного резерву при початковій СН за відсутності підвищення величини співвідношення максимальних швидкостей раннього діастолічного наповнення трансмітрального потоку та ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця (E/e') в спокої і збільшення пульсуючого навантаження на ЛШ унаслідок зменшення еластичності аорти та збільшення аугментації пульсової хвилі при формуванні клінічно вираженої СН із підвищенням ТНЛШ у спокої.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення частоти діагностичних критеріїв СНзФВ ЛШ за різних клінічних виявів СНзФВ ЛШ, зокрема початкової та клінічно вираженої СН, дає змогу вдосконалити оцінку структурно-функціонального стану серця, зокрема в пробі з ФН та підвищити точність діагностики початкової СН у спірних випадках шляхом визначення E/e' при ФН та спростити діагностику клінічно вираженої СН. В останньому випадку за наявності III функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), підвищення рівня NTproBNP, гіпертрофії ЛШ і дилатації ЛП за ЮЛП >34 мл/м² для діагностики можна не визначати показники діастолічної функції ЛШ.

Зменшення хронотропного резерву в пробі з дозованим ФН у пацієнтів із початковою СНзФВ ЛШ і підвищенням показників пульсового навантаження за даними аналізу пульсової хвилі обґрунтовує обережне використання β -адреноблокаторів.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі впроваджено на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, клінічну практику кардіологічних відділень (I та II інфарктне, кардіологічне відділення та відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, на клінічних базах та в

навчальний процес підготовки слухачів Української військово-медичної академії, медичного центру ТОВ «Полі-Клініка».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційну роботу виконано особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дисертації, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено наукові публікації, рукописи дисертації та автореферату. Здобувачем не були запозичені ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертант самостійно виконав неінвазивне вимірювання центрального артеріального тиску (АТ), показників відбиття хвилі та швидкості поширення пульсової хвилі, забір крові для визначення рівня NTproBNP.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження представлено на XIX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2018), Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Барселона, 2018), Європейському конгресі із серцевої недостатності (Париж, 2017).

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 1, пропедевтики внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, внесених до переліку фахових видань України, з них 1 одноосібно (всі статті опубліковано в журналах, які входять до наукометричних баз) і 2 тези доповідей у матеріалах зарубіжних науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 168 сторінках друкованого тексту. Вона містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів досліджень, 4 розділи власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

Список використаних джерел містить 178 джерел, з них 159 – латиницею, 19 – кирилицею. Дисертацію ілюстровано 17 таблицями та 9 рисунками.

РОЗДІЛ 1.

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

(Огляд літератури)

Серцева недостатність (СН) клінічний синдром, який надзвичайно часто зустрічається в рутинній клінічній практиці, оскільки супроводжує майже всі серцево-судинні захворювання, та вражає біля 2 % розвиненого населення світу [8]. За даними літературних джерел, майже половина усіх випадків СН виникає у пацієнтів, які мають збережену ФВ ЛШ. [9].

Клінічний профіль пацієнтів з СНзФВ ЛШ має відмінності від пацієнтів з СН та зниженою ФВ ЛШ. Основними факторами ризику розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією (СНзФВ) ЛШ є – старіння, ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ) та жіноча стать. Найменш характерна наявність у даної категорії хворих хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС), на відміну від цукрового діабету тип 2 (ЦД) та фібриляції передсердь, які є доволі частими [10, 11]. Прогнозується, що з часом частка цих захворювань збільшиться, за рахунок збільшення не кардіальних коморбідностей, таких як: ІХС, АГ, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, ЦД, хронічна хвороба нирок, анемія, а СНзФВ ЛШ буде найбільш частою причиною госпіталізації серед літніх людей [12]. Особливістю СН у людей літнього віку є її поліетіологічний характер, часто наявні декілька вищепереахованих захворювань, які порушують функцію серця [13]. Такі коморбідні стани відіграють важливу роль серед причин госпіталізації і смерті пацієнтів з СНзФВ ЛШ, а з'ясуванні ролі саме СН в зниженні толерантності до фізичного навантаження, все ж як основного клінічного прояву СН, буває доволі складним [14]. За таких умов вікові зміни в серцево-судинній системі

супроводжуються зниженням толерантності до фізичного навантаження, що в першу чергу обумовлено: обмеженням хроно - та інотропного резервів серця, внаслідок зниження чутливості міокардіальних β -адренорецепторів; енергодефіцитом міокарда, як наслідок підвищення кінцево-сistolічного міокардіального стресу, внаслідок зростання артеріального опору; неможливістю реалізації механізму Франка-Старлінга через розвиток енергодефіциту та обмеження діастолічного наповнення ЛШ. Вказані вікові зміни зумовлюють суттєве зростання ролі діастолічної дисфункції в патогенезі серцевої недостатності в таких хворих [15].

Сучасні рекомендації ЄТК 2016 року, визначають СН як «синдром, при якому пацієнти мають типові симптоми (задишка, набряки нижніх кінцівок та втома) та ознаки (розширення яремних вен, латерально зміщений серцевий поштовх, крепітації), обумовлені порушенням серцевої діяльності, структури або функції» [6]. Аналогічне визначення СН викладено в рекомендаціях Американської асоціації серця (ААС)/Американського коледжу кардіології (АКК): «СН – це складний клінічний синдром, що є результатом будь-якого структурного або функціонального порушення функції шлуночків або ФВ» [16]. Для діагностики СН, наявність тільки клінічних ознак не є достатнім, оскільки вони часто не є специфічними, особливо у пацієнтів з СНзФВ ЛШ за наявності у них коморбідних станів, які мають схожу симптоматику з СН. На відміну від СН зі зниженою ФВ ЛШ, де діагностика зосереджена на оцінці систолічної функції, при СНзФВ вона є більш складною.

1.1. Діагностика СНзФВ ЛШ : еволюція критеріїв і проблемні питання

Концепція СНзФВ ЛШ була розроблена Kessler у 1998 році [17]. Згодом були зроблені численні спроби в розробці діагностичних критеріїв, за результатами яких, досягнути консенсусу не вдавалось [18, 19]. Також в 1998 році Paulus та інші розробили Європейські критерії діагностики СНзФВ ЛШ. Ця група дослідників припустила, що повинні бути об'єктивні підтвердження СН з відносно «нормальною» ФВ ЛШ $> 45 \%$ та порушення релаксації ЛШ, а також збільшення рівнів натріуретичних пептидів (НУП). Всі ці критерії

мають бути присутні в пацієнтів з симптомами СН, не залежно від її етіології. Обов'язковим для діагностики в цих рекомендаціях вважали виявлення діастолічної дисфункції ЛШ. Водночас надійність критеріїв її неінвазивної оцінки викликала багато критики [20]. Встановлено, що показники трансмітрального кровотоку та руху мітрального кільця за даними доплерЕхоКГ залежать від умов навантаження серця [21], а збільшення рівня НУП було виявлено неспецифічним, оскільки відбувалося з віком, у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН), ожирінням та з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) без ознак застійної СН [21].

При проведенні аналізу змін діагностичних критеріїв СНзФВ ЛШ, відповідно до рекомендацій ЄТК 2008, 2012 та 2016 років, виявлені відмінності відповідно до діагностичних рівнів НУП. У попередніх настановах з діагностики СН її встановлення рекомендується за більш високих рівнів NTproBNP (> 2000 пг/мл відповідно до рекомендацій ЄТК 2008р), а в рекомендаціях з діагностики та лікування СН 2012 року, оцінку рівня НУП рекомендується проводити з урахуванням стану компенсації пацієнта. Поточна настанова, в діагностичний алгоритм СНзФВ ЛШ включає визначення наявності або відсутності структурних змін ЛШ, проводячи оцінку ІММ ЛШ та ІОЛП, що не враховувалось в попередніх рекомендаціях. Оцінка діастолічної функції та ТНЛШ також піддалась змінам. В попередніх рекомендаціях, оцінку ТНЛШ рекомендувалась проводити з урахуванням показників трансмітрального потоку (Е/А), така оцінка вилучена з поточних рекомендацій, а за показником Е/е', тиск у ЛШ вважався підвищеним за його значень > 15 у.о., при цьому «сіра зона» була в діапазоні значень 8-15 у.о.[23,24].

Громіздкість запропонованих критеріїв значно обмежувала їх використання в практиці і підвищувало вартість. Крім того, відмічався брак досліджень з верифікацією СН, як за ЕхоКГ критеріями, так і НУП, шляхом

безпосереднього вимірювання тиску наповнення ЛШ або тиску заклинювання легеневих капілярів.

Протягом останніх років, міжнародні рекомендації з діагностики СНзФВ ЛШ, були суттєво переглянуті [6]. Останні рекомендації ЄТК 2016 року передбачають визначення наявності структурних ($\text{ІММ ЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ (для чоловіків) та $\geq 95 \text{ г/м}^2$ (для жінок), $\text{ІОЛП} > 35 \text{ мл/м}^2$) та функціональних ознак ураження серця ($E/e' \geq 13$ у.о. та середнє e' для септальної та латеральної стінок $< 9 \text{ см/с}$). Основні загальні діагностичні риси для СНзФВ ЛШ, включають в себе ознаки підвищеного тиску наповнення (ТН) ЛШ, не тільки в спокої, але й при фізичному навантаженні. Визначення ТНЛШ пропонується за допомогою інтегрального показника E/e' , або збільшення об'єму лівого передсердя (ЛП), або наявності структурних змін, у вигляді збільшення маси міокарда ЛШ, або комбінацію даних ознак. В той час, як в ряді робіт виявлений тісний кореляційний зв'язок тиску наповнення ЛШ або тиску заклинювання легеневих капілярів із E/e' [25], e' [26], систолічним тиском в легеневій артерії [26] в спокої, в інших роботах вказують на слабкість цього кореляційного зв'язку через незмінні кінцево-діастолічний тиск і E/e' в спокої при початковій СН [28]. Рекомендації, підкреслюють виключення пацієнтів з не кардіальними причинами появи в них симптомів СН, але на практиці, майже не можливо виявити пацієнтів з СНзФВ ЛШ, які не мають супутньої патології. Наявність коморбідних станів виступає фактором ризику розвитку даного фенотипу СН, що в свою чергу ще більше ускладнює діагностику [29].

Для підвищення точності діагностики СНзФВ ЛШ з нормальним ТНЛШ в спокої (при інвазивному чи не інвазивному вимірюванні), запропоновано проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням і, так званого, діастолічного стрес-тесту [29]. Однак, використання інвазивного вимірювання тиску клінічній практиці нереально. В поодиноких роботах [31, 32, 33] визначена доволі тісна кореляція ТНЛШ та тиску заклинювання в легеневих капілярах з E/e' при фізичному навантаженні. Проте в них були

застосовані застарілі діагностичні критерії СНзФВ ЛШ, що обмежує цінність отриманих результатів.

Натрійуретичні пептиди (НУП) – BNP, NTproBNP широко використовуються в діагностиці СН, а особливо для СН зі зниженою ФВ ЛШ. Вираженість їх підвищення при СНзФВ ЛШ, значно менша, ніж при СН із зниженою ФВ, за відсутності дилатації ЛШ, яке значною мірою визначає діастолічне напруження його стінки [34]. Однак в поодиноких роботах із інвазивним вимірюванням тиску у ЛШ і легневих капілярах, з'ясувалось, що приблизно 30% пацієнтів з СНзФВ ЛШ мають «нормальні» рівні НУП в спокої, що пояснюється відсутністю підвищеного ТНЛШ за таких умов [35]. Поточні рекомендації ЄТК 2016 року з діагностики СН, рекомендують встановлювати діагноз СНзФВ ЛШ при значно нижчих рівнях НУП [6]. Водночас є роботи, які вказують на недостатню специфічність цих чисельних критеріїв у пацієнтів з коморбідностями, зокрема, з ФП [36]. Є також дані щодо хибно-низьких рівнях НУП у пацієнтів з ожирінням [37].

Саме тому у пацієнтів з початковою СНзФВ ЛШ виникає потреба у співставленні діагнозу за рекомендаціями ЄТК 2016 року, які базуються на вимірюванні в стані спокою, з оцінкою змін маркерів ТНЛШ при фізичному навантаженні. Такі дослідження не проводились, але практично відсутні роботи з частоти наявності підтвердженої останніми рекомендаціями СНзФВ ЛШ в реальному житті і розповсюдженості окремих структурних і функціональних критеріїв у таких хворих.

1.2 Патолофізіологічні механізми СНзФВ ЛШ та зміни центральної і периферичної гемодинаміки

При аналізі основних механізмів розвитку симптомів, що пов'язані з СНзФВ ЛШ, велика увага віднесена наявній ДД у цих хворих. Патогенез ДД в значній мірі пов'язаний з розвитком фіброзу в міокарді [4]. Щодо підвищення жорсткості міокарду, то традиційно її пов'язували з інтерстійним фіброзом

[38]. В розвитку останнього основну роль спочатку відводили нейрогуморальній активації [39], за аналогією із СН зі зниженою ФВ ЛШ [40]. Однак відсутність ефекту терапії β -адреноблокаторами, іАПФ і БРА, які довели спроможність зменшувати смертність у хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ [41, 42, 43], у пацієнтів з СН із ФВ ЛШ $> 50\%$, спонукали переглянути значущість цього механізму.

Нещодавно, було запропоновано, що розвитку фіброзу, у таких хворих сприяє властиве їм хронічне запалення. Його роль у розвитку фіброзу доведена при проведенні гістологічного дослідження, при якому виявлено збільшення макрофагів в міокарді пацієнтів з СНзФВ ЛШ, а також підвищення рівня запальних маркерів у венозній крові [29]. Вважають, що такий механізм може бути, опосередкований активацією мінералокортикоїдних рецепторів, а також впливом «прозапальних» захворювань, таких як ожиріння та цукровий діабет, які запускають запальну реакцію з високим рівнем циркулюючих факторів запалення, таких як: інтерлейкін 6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин α (ФНП α) [5].

Така запальна реакція призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції в коронарних артеріях зі зниженням вазодилатуючої відповіді на ацетилхолін в результаті низької продукції оксиду азоту (NO) [44]. Низька продукція оксиду азоту (NO) призводить до зменшення активності G-протеїн кінази та циклін гуанозин монофосфату (цГМФ), активність яких призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів та розвитку фіброзу, призводячи до зростання жорсткості та розвитку ДД ЛШ. [5, 29]. Підвищення жорсткості саме кардіоміоцитів пов'язане зі збільшенням частки ізоформи N2BA титину, білку, який зв'язує саркомери з Z-дисками [44].

Іншим механізмом є збільшення екстрацелюлярного матриксу, який визначається кількістю колагену та його «зшиванням» [46].

У хворих з СНзФВ ЛШ відмічається підвищення вмісту в міокарді колагену типу I, що є результатом збільшення його синтезу через активацію

специфічних генів, та вторинно призводить до зниження регуляції матричних протеїназ [47].

Порушення релаксації пов'язують з порушенням внутрішньоклітинного обміну кальцію та збільшенням його концентрації в клітині [47].

Останніми роками з'явилися окремі дослідження щодо значущості *підвищення жорсткості аорти*, яка зростає з віком, а також при АГ і ЦД.

Збільшення жорсткості аорти, призводить до зростання систолічного навантаження на ЛШ [49] та може слугувати предиктором розвитку СН [50]. Крім того існують свідчення того, що артеріальна жорсткість – сильний прогностичний чинник ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті у хворих з АГ [51]. Щоб забезпечити адекватну взаємодію між серцем та артеріальною системою, у відповідь на збільшення жорсткості аорти зростає й кінцево-систолічна жорсткість ЛШ, яка пов'язана із його скоротливістю, що має забезпечувати оптимальну робочу ефективність [52].

За нормальних показників жорсткості артерій та ЛШ, забезпечується максимальна взаємодія між серцем та артеріальною системою. Така взаємодія також забезпечує оптимальний серцево-судинний резерв, не впливаючи на артеріальний тиск з мінімально можливим споживанням енергії [47].

Як правило, оптимальна взаємодія між ЛШ з нормальною жорсткістю та еластичною аортою забезпечується при шлуночково-артеріальній взаємодії E_a/E_{es} в межах 0,5-1,2 у.о. [53]. За даними поодиноких досліджень, у хворих з СНзФВ ЛШ, в яких спостерігається одночасне зростання кінцево-систолічного еластансу (E_{es}) та артеріального еластансу (E_a), в порівнянні зі здоровими суб'єктами, коефіцієнт E_a/E_{es} залишається в межах норми (М. Kawaguchi, В. Borlaug) [53], та вказує на те, що серцево-судинна система вже працює при її максимальній ефективності. При цьому за даними М. Kawaguchi, В. Borlaug, показники артеріальної і кінцево-систолічної жорсткості (так

званого еластансу) у обстежених нами пацієнтів з АГ та СНзФВ ЛШ, не відрізнялися від такої величини у пацієнтів з АГ без СН. Слід відзначити, що при встановленні діагнозу СН дослідники користувалися застарілими рекомендаціями [53], які не відповідають сучасним [6]. Отже, діагноз СН в цих роботах є недостатньо обґрунтованим, що викликає запитання до отриманих висновків. У хворих з ознаками СН та зниженою ФВ ЛШ, коефіцієнт шлуночково-артеріальної взаємодії є набагато вищим, ніж у пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ, завдяки чому зниження післянавантаження за допомогою периферичних вазодилататорів, супроводжується збільшенням ударного об'єму без суттєвих змін АТ [53]. В той же час, у пацієнтів з СНзФВ ЛШ, навіть незначні зміни з боку кінцево-сistolічного еластансу, призводять до суттєвих змін АТ, без суттєвої зміни ударного об'єму, що впливає на потребу міокарду у кисні [55]. Ці відмінності в шлуночково-артеріальної взаємодії призводять до різних наслідків призначення вазодилататорів і діуретиків хворим з СН в залежності від величини ФВЛШ [56].

Збільшення жорсткості аорти з віком, яке прискорюється при АГ, ЦД [57], супроводжується змінами характеристик пульсової хвилі із збільшенням величини аугментації кінцево-сistolічного тиску в висхідній аорті за рахунок ретроградної пульсової хвилі [58]. Як наслідок, підвищується так зване пульсове навантаження на ЛШ, що сприяє його гіпертрофії [59]. Проте значущість цього механізму в ході формування СНзФВ ЛШ у пацієнтів з АГ залишається практично невизначеною [60]. В літературних джерелах повідомляється про високу поширеність легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів з СНзФВ ЛШ [61]. Важливо зазначити, що розвиток вторинної легеневої гіпертензії у цих хворих є свідченням гіршого прогнозу [61, 62].

При СНзФВ ЛШ підвищення тиску наповнення, яке призводить до посткапілярної ЛГ, може викликати функціональні та морфологічні зміни в судинах легень, до яких відносяться не тільки потовщення гладком'язового шару легневих венул, але і проліферація ендотеліальних клітин у легневих артеріях та їх ремоделювання. Внаслідок такої комбінованої пост- і

прекапілярної ЛГ, навантаження опором на правий шлуночок ще більше зростає і може викликати порушення систолічної функції ПШ і дилатації, що було описано у 21-33 % хворих з СНзФВ ЛШ [63]. Наявність дисфункції ПШ у пацієнтів з СНзФВ ЛШ є незалежним предиктором смертності, та робить його можливою терапевтичною мішенню при проведенні лікування цієї категорії хворих [64].

Необхідно зауважити, що оцінка тиску заклинювання легеневих капілярів з використанням не інвазивних методів, не є оптимальною. Це пояснюється тим, що найбільш часто використовуваний ехокардіографічний показник зростання тиску заклинювання легеневих капілярів, E/e' не має сильного кореляційного зв'язку з тиском заклинювання в легеневих капілярах, у пацієнтів з задишкою невідомого генезу та збереженою ФВ ЛШ, особливо при його визначенні в спокої [25]. На противагу цьому, у дослідженні Burgess M. I. та співавторів було доведено, що визначений показник E/e' під час фізичного навантаження корелює з інвазивним визначенням кінцево-діастолічного тиску ЛШ [65]. Відомо, що раннім і постійним симптомом СН у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ є задишка, яка зумовлює зниження толерантності до фізичного навантаження [66]. Висловлюють припущення, що вона може бути пов'язана із зменшенням вазодилататорного резерву системних і коронарних артерій за рахунок дефіциту NO та/або порушення ендотелій залежної вазодилатації [67], яке визначене за даними манжеточної проби у пацієнтів СНзФВ ЛШ [68]. Такі протиріччя в отриманих результатах можуть бути пов'язані із дефектами діагностики СНзФВ ЛШ в обох дослідженнях, що потребує дослідження пацієнтів із верифікованою СНзФВ ЛШ за останніми рекомендаціями ЄТК 2016.

Висловлюється припущення, що ще одним важливим патофізіологічним механізмом в розвитку симптомів у пацієнтів з СНзФВ ЛШ, може бути хронотропна недостатність, тобто недостатнє збільшення ЧСС при фізичному навантаження [69], що було відмічено у пацієнтів із ознаками вираженої СН.

Проте значущість цього механізму при верифікації початкових СНзФВ ЛШ залишається невизначеною.

Можливо, що ХН обумовлена порушенням автоматизму синоатріального вузла [69]. Було висловлено припущення, що ХН, може бути пов'язана з дефіцитом β -адренегічної стимуляції синоатріального вузла у відповідь на фізичне навантаження, не дивлячись на те, що за таких умов відмічається збільшення рівня катехоламінів у крові [69]. Як відомо, збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у відповідь на фізичне навантаження – є компенсаторним механізмом, за для підтримання ударного об'єму. Через наявність ХН у пацієнтів з СНзФВ ЛШ, даний компенсаторний механізм реалізується недостатньо, що призводить до неможливості реалізувати механізм Франка-Старлінга в умовах збільшеної жорсткості ЛШ, при цьому порушення його активної релаксації призводить до обмеження толерантності до фізичного навантаження [71, 72].

Невизначеність внеску різних некардіальних патофізіологічних механізмів при формуванні початкової СНзФВ ЛШ, верифікованої за сучасними рекомендаціями, ймовірно гальмує прогрес в лікуванні таких пацієнтів, яке має базуватись на обґрунтованому виборі вірних терапевтичних цілей.

1.3. Неінвазивне визначення тиску наповнення ЛШ у пацієнтів з СНзФВ ЛШ

У багатьох пацієнтів спостерігається задишка, яка може бути першим симптомом СН. Клінічний огляд, рентгенографія органів грудної клітки та визначення біомаркерів сироватки крові є першим діагностичним етапом в обстеженні цих пацієнтів. Проте при виключенні некардіальних причин появи задишки для підтвердження діагнозу СН, виникає потреба у оцінці тиску наповнення ЛШ. Золотим стандартом є його безпосереднє вимірювання при катетеризації ЛШ або, що практично легше здійснити, вимірювання тиску

заклинювання легеневих капілярів при катетеризації правих відділів серця, через венозний доступ [73].

Найбільш доступний метод визначення тиску наповнення ЛШ або середнього тиску в лівому передсерді в реальній клінічній практиці є доплер ехокардіографічне обстеження (доплерЕхоКГ) з визначенням ряду параметрів діастолічної функції, показників трансмітрального кровотоку, швидкості руху кільця мітрального клапана та їхнього поєднання.

При наявності порушеної релаксації ЛШ, але при нормальному тиску у ЛП наповнення ЛШ в період ранньої діастолі зменшується з переважним наповненням у пізню діастолу [7]. Однак, оскільки збільшується тиск в ЛП, тиск наповнення ЛШ в ранню діастолі знову збільшується. Відповідно до цього, наповнення ЛШ та швидкість мітрального потоку не можуть бути використані окремо для оцінки ТНЛШ без знання статусу релаксації ЛШ [74]. Тому точність оцінки стану тиску в лівому передсерді на основі визначення ступеню діастолічної дисфункції (I, II, III ступеня) за змінами показників E, A, E/A, IVRT, DT, які суттєво залежать від навантаження, зараз є предметом критики [74]. Крім того, цей підхід не дозволяє достатньо точно віддиференціювати нормальний від псевдонормального типу діастолічного наповнення ЛШ [7].

Визначення швидкості току в легеневих венах може підвищити точність визначення підвищеного кінцево-діастолічного тиску ЛШ [75]. Під час скорочення ЛП в період пізньої діастолі, попередній потік, який проходив через мітральний клапан в ЛШ та зворотній потік з легеневих вен виникають в один і той же час. При зростанні КДТ ЛШ тривалість ретроградного потоку до легеневих вен перевищує тривалість антеградного потоку у ЛШ, і різниця в тривалості зворотного току із передсердя у легеневі вени разом із максимальною швидкістю піку A трансмітрального кровотоку величиною ≥ 30 мс являються гарним індикатором підвищеного КДТ ЛШ. Такий параметр є

досить надійним у визначенні КДТ ЛШ, однак основним обмеженням його застосування – є низька можливість визначення у хворих з фібриляцією або тріпотінням передсердь, тахікардією або атріовентрикулярною блокадою серця [75].

Протягом останніх 15-20 років були введені нові показники релаксації ЛШ, в тому числі швидкість розповсюдження раннього діастолічного потоку, рання діастолічна швидкість мітрального кільця (e') та діастолічна деформація, які визначаються за допомогою доплерЕхоКГ [7].

Найбільше розповсюдження отримав показник E/e' . За даними численних досліджень, він корелює з інвазивним визначенням тиску заклинювання легеневих капілярів та/або кінцево-діастолічним тиском [77, 78, 79, 80]. Серед параметрів оцінки діастолічної дисфункції, які приведені в поточних рекомендаціях ASE/EACVI [6], саме визначення E/e' має найбільшу доказовість, щодо відображення тиску наповнення ЛШ, але існують деякі фактори, що обмежують його використання. Відомо, що з віком швидкість піку E , так як і e' зменшується, а також визначення швидкості руху латеральної чи септальної частини фіброзного кільця мітрального клапану обмежене у пацієнтів з механічними клапанами серця, перикардитом та при стенозі мітрального клапану [81].

За результатами останніх досліджень, які підтвердили діагностичну точність оцінки діастолічної функції за алгоритмом ASE/EACV 2016 року проти золотого стандарту інвазивної оцінки кінцево-діастолічного тиску ЛШ [82, 83, 84, 85]. За цими даними застосування рекомендацій ASE/EACVI 2016 (алгоритм В) діагностувати підвищений тиск наповнення ЛШ було можливо в 78 %, а "невизначений" у 17 % випадків, що означає що тиск не може бути оцінений за допомогою ЕхоКГ [81]. В дослідженні Andersen O. та співавторів, були залучені 450 пацієнтів з кардіологічним захворюваннями, яким була проведена катетеризація серця, виявили підвищений тиск наповнення ЛШ у 78 %, що в 87 % випадків відповідало його неінвазивному визначенню за

рекомендаціями ASE/EACVI 2016 [83]. Balaney В. з співдослідниками, проводили оцінку тиску наповнення ЛШ у 90 хворих, за допомогою ЕхоКГ перед проведенням катетеризації серця. Результати такого аналізу виявили точність оцінки тиску наповнення ЛШ неінвазивним шляхом в 75 % випадків, після виключення 10% випадків вірогідності невизначеного результату [84].

Першим кроком для оцінки тиску наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI 2016 є вивчення параметрів трансмітрального кровотоку, а також виявлення двох груп пацієнтів за цим показником. Пацієнтам з коефіцієнтом $E/A < 0,8$ та швидкістю мітрального $E < 50$ см/с, визначення додаткових параметрів не потрібно, так само як і тим, які мають співвідношенням $E/A > 2$. Для значень, які не входять до однієї з цих двох груп, необхідно визначати середнє значення E/e' , ІОЛП та ШТР [7].

Особливої уваги заслуговує категорія пацієнтів в яких тиск наповнення ЛШ в спокої залишається нормальним, тобто з початковою СН. У цих пацієнтів фізичне навантаження, яке зазвичай супроводжується зростанням АТ і ЧСС, часто призводить до підвищення ТН ЛШ. Це пов'язано з впливом підвищеного АТ на уповільнення та затримку релаксації ЛШ, таким чином, зростає ранній діастолічний тиск ЛШ та в свою чергу збільшується тиск у ЛП для забезпечення наповнення ЛШ та підтримки УО. За рахунок підвищення ЧСС скорочується тривалість зниження тиску у ЛШ та підтримує вплив підвищеного АТ. Проте алгоритм ASE/EACVI 2016 не дозволяє виявити цю категорію пацієнтів з початковою СН.

Діастолічний стрес-тест є важливим методом в діагностики, який може бути проведений для цих пацієнтів, в ідеалі, з використанням напівлежачого велоергометра, хоча тестування на біговій доріжці також можливе [86, 86]. ДопплерЕхоКГ проводять в стані спокою та під час фізичного навантаження, або після нього у випадку застосування тред-мілу. Визначають швидкості мітральних потоків, швидкості ділянок фіброзного кільця мітрального клапану та ШТР. При необхідності визначення ШТР може

бути посилено за допомогою внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. Тест вважається позитивним, коли швидкість діастолічного руху септальної та латеральної e' ділянок фіброзного кільця мітрального клапану зменшується в стані спокою, і коли обидва значення E/e' та ШТР збільшуються на фоні фізичного навантаження. Хоча специфічність діастолічного стрес-тесту зменшується, при визначенні тільки співвідношення E/e' , для практики це є більш реальним [65, 78].

1.4. Ймовірні причини незадовільних результатів і перспективні напрямки з урахуванням терапевтичних цілей

Відсутність позитивних результатів проведених досліджень, щодо клінічної ефективності різних підходів до лікування СНЗФВ ЛШ пояснюють декількома причинами [88]. По – перше це відсутність у частини залучених пацієнтів «справжньої» СНЗФВ внаслідок відсутності до недавнього часу надійних і доступних для клінічної практики діагностичних критеріїв з виключенням НУП і показників морфо-функціонального стану серця, які з'явилися лише в 2016 році. По-друге, це ймовірно, гетерогенність пацієнтів з СНЗФВ ЛШ за фенотипами відповідно до ведучих патофізіологічних механізмів, а також їхня неоднорідність за вираженістю порушень кардіогемодинаміки. По-третє, це ймовірно, невірний вибір терапевтичних цілей, і їхня гетерогенність відповідно до фенотипів. Так, проведені дослідження показали, що гальмування активації ренін - ангіотензинової та симпатoadреналової систем, не може бути універсальною терапевтичною ціллю у таких хворих.

Тому існуючі міжнародні рекомендації лікування СНЗФВ ЛШ передбачають емпіричне застосування діуретиків за наявності симптомів венозного застою, контроль АТ, як одного з основних факторів ризику, перш за все за допомогою іАПФ/БРА, які реклмендуються також всім пацієнтам з ІХС та цукровим діабетом (клас рекомендацій Іа) [89].

Використання β -АБ рекомендовано хворим з СНзФВ ЛШ при наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда або фібриляції передсердь (ФП) [90]. Всі керівництва наголошують на важливості інтенсивного лікування коморбідних станів.

Пошук ефективних методів лікування СНзФВ ЛШ і здатних покращувати прогноз таких пацієнтів, розпочався з досліджень клінічної ефективності класів препаратів зданих гальмувати активність ренін - ангіотензинової і симпатoadреналової систем з доведеним прогноз модифікуючим ефектом при СН із зниженою ФВ ЛШ [91].

В багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження PER-CHF (The perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure), залучили 850 літніх хворих з СНзФВ ЛШ, яких рандомізували на дві групи: групу іАПФ периндоприлу 4 мг та плацебо. За його результати у відмічалось зменшення госпіталізацій протягом 12 місяців, та значне покращення результатів тесту з шестихвилинною ходою в групі периндоприлу, однак такі ефекти при 3-річному спостереженні не спостерігались [9].

В дослідженні CHARM-Preserved, до якого було залучено 3023 пацієнта з СН II-IV ФК за NYHA, з ФВ ЛШ $> 50 \%$ не було виявлено переваг застосування блокатора рецептора ангіотензину II, кандесартану, перед плацебо, відносно впливу на клінічні кінцеві точки (кардіоваскулярна смертність та госпіталізація з приводу застійної СН). Схожі результати отримані в дослідженні I-PRESERVE, до якого було залучено 4128 пацієнтів з симптомами СН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ $> 45 \%$, які зберігались протягом попередніх 6 місяців. Хворі були рандомізовані до групи ірберсартану в дозі 300 мг та плацебо. За оцінкою результатів дослідження не було виявлено переваг застосування ірберсартану в порівнянні з плацебо по відношенню до всіх клінічних кінцевих точок. [92].

В багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження TOPCAT (treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With Aldosterone Antagonist), увійшли 3445 хворих з СНзФВ ЛШ II-IV ФК за NYHA, які отримували інгібітор рецепторів мінералокортикоїдів - спіроналуктон (15-45 мг щоденно) або плацебо [93]. Загалом результати аналізу, були нейтральними, щодо первинної кінцевої точки, зниження ризику серцево-судинної смертності. Однак, було відзначено значну регіональну неоднорідність. Пацієнти, які були залучені в дослідження в центрах Північної та Південної Америки, мали меншу частоту госпіталізацій з приводу СН у post hoc аналізах в групі спіроналуктону порівняно з плацебо, за відсутності подібних відмінностей у пацієнтів, які були рандомізовані в Східно Європейських центрах [93]. Така відмінність в ефективності асоційована з регіональними особливостями діагностики СН. В центрах Америки це було первинне підвищення НУП, а в Європі – госпіталізація з приводу СН в анамнезі, тобто діагноз СН не був належним чином верифікований. Оскільки при цьому частота кінцевих точок в групах плацебо в двох регіонах також суттєво відрізнялась, було висловлено припущення, що неефективність спіроналуктону в загальній групі пацієнтів може бути пов'язана з їхньою гетерогенністю щодо наявності СН [93].

Результати цього аналізу в підгрупах дослідження, TOPCAT поставили питання щодо важливості належної верифікації діагнозу СНзФВ ЛШ, зокрема за допомогою НУП, яка до останнього часу доволі часто була відсутньою і можливо, клінічної значущості фенотипічної гетерогенності таких пацієнтів для диференційного вибору терапевтичних цілей.

Щодо застосування β -АБ з метою лікування хворих з СНзФВ ЛШ в літературі не виявлено переконливих даних щодо доцільності їх призначення цій категорії хворих [94]. В перше невелике дослідження увійшли 158 пацієнтів з СН і ФВ ЛШ ≥ 40 % (в середньому ФВ 56 %), які були рандомізовані на дві групи. Пацієнтам основної групи призначався

пропранолол в дозі 30 мг тричі на добу, що супроводжувалось зниженням частоти смерті або нефатального інфаркта міокарда в порівнянні з такою в групі без лікування пропранололом (56 % проти 76 % $p < 0,007$). Однак, відмінностей частоти смерті від кардіальних причин між двома групами не було виявлено [94].

Суттєвим недоліком цього дослідження була невелика кількість пацієнтів. Обґрунтуванням застосування β -АБ було те що, вони можуть покращувати діастолічне наповнення ЛШ за рахунок зменшення ЧСС.

У дослідженні SWEDIC було оцінено вплив шести місячної терапії карведіолом (по 25 мг двічі на день) порівняно з плацебо на показники діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з СНзФВ ЛШ ($n=113$). В групі карведіолу відмічалось зростання середньої величини співвідношення Е/А від початку лікування до 6 місяця порівняно з групою плацебо з 0,72 до 0,83 у.о. проти 0,71 і 0,76 у.о. в групі плацебо, ($p < 0,046$). Цікавим, є те що отримані дані також аналізували за початковим рівнем ЧСС у досліджуваних групах. Пацієнти, з вихідною ЧСС < 71 уд/хв не мали значного збільшення співвідношення Е/А, що відмічалось в пацієнтів з ЧСС >71 уд/хв. Передбачувані результати дослідження не були отримані, тому їх слід інтерпретувати з обережністю [96].

Спроба диференційованого вибору терапевтичної цілі відповідно до фенотипу СНзФВ ЛШ була зроблена в невеликому дослідженні . В нього були залучені пацієнти з початковою СНзФВ ЛШ, з задишкою тільки під час помірного фізичного навантаження і ЧСС >70 уд/хв, яким призначали Івабрадин. Відповідно до гіпотези, згідно з якою пацієнти з СНзФВ ЛШ можуть мати негативні ефекти від високої ЧСС під час фізичного навантаження, через скорочення часу діастолічного наповнення ЛШ. В це дослідження було залучено 61 пацієнт з ознаками СН та ФВ ЛШ ≥ 50 %, яким проводилась оцінка ефективності впливу івабрадину порівняно з плацебо на

толерантність до фізичного навантаження та функцію ЛШ [97]. Пацієнти отримували івабрадин в дозі 5 мг двічі на добу або плацебо протягом 7 днів. За результатами у хворих групи івабрадину відмічалось покращення переносимості фізичного навантаження в порівнянні з контрольною групою.

Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження RELAX, передбачало вивчення ефективності інгібіторів фосфодіестерази-5 у хворих з СНзФВ ЛШ [98]. Його терапевтичною метою було підвищення вмісту NO в міокарді задля покращення його активного розслаблення [98]. В цьому дослідженні було рандомізовано 216 хворих з клінічними ознаками СН та ФВ ЛШ ≥ 50 % зі зниженою толерантністю до фізичного навантаження, яким призначався силденафіл у дозі 20 мг тричі на добу з поступовим збільшенням дози до 60 мг тричі на добу, або плацебо. За результатами цього дослідження не було встановлено значного покращення в зростанні толерантності до фізичного навантаження, що намагались пояснити відсутністю реактивної ЛГ, як більш перспективною, за думкою деяких дослідників, терапевтичної мети для інгібіторів фосфодіестерази – 5 [99].

Проте наступне дослідження [99], до якого було залучено 52 пацієнта з легеневою гіпертнезією, внаслідок СНзФВ ЛШ, не показало позитивної динаміки зростання толерантності до фізичного навантаження після призначення силденафілу в дозі 60 мг тричі на день.

Все вище перераховане диктує необхідність всебічного вивчення зазначеної проблеми, що в подальшому призведе до покращення підходів до діагностики та виявлення груп ризику пацієнтів з СНзФВ ЛШ, та призведе до більш інтенсивного лікування з наступним попередженням прогресування захворювання та погіршення якості лікування пацієнтів.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів

Робота ґрунтується на аналізі результатів обстеження 103 гемодинамічно стабільних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), клінічними симптомами і ознаками СН, ФВ ЛШ ≥ 50 % та ознаками діастолічної дисфункції ЛШ за даними ЕхоКГ. Залучені хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні реабілітації, I та II інфарктному відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва на базі кафедри внутрішньої медицини №2 в період з 2015–2017 рр. До залучення у дослідження хворі тривало отримували раніше призначену їм антигіпертензивну терапію та яка була відкоригована за час госпіталізації відповідно до клінічного стану. Отримані дані були внесені до спеціально розробленої індивідуальної карти пацієнта. Залучення пацієнтів до дослідження проводилось після ознайомлення з інформацією про дослідження, його процедури, можливі ризики пов'язані з участю в ньому та підписанням інформованої згоди на участь.

Критерії залучення:

- 1) вік 40–85 років,
- 2) Есенціальна АГ II - III стадії, 2-3 ступеня, в тому числі в поєднанні з ІХС,
- 3) Гемодинамічно стабільна СН II А-Б стадії (за класифікацією Стражеско–Василенко) та I-III ФК за NYHA,
- 4) ФВ ЛШ >50 % ,
- 5) Підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення до дослідження: вік старше 85 та молодше 40 років, резистентна АГ, вторинні АГ, атріо-вентрикулярна блокада II-III ступеня, синдром слабкості синусового вузла, часті ектопічні аритмії, визначенні набуті та вроджені вади серця, стабільна стенокардія $> II$ ФК з

потребою в нітрогліцерині > 3 таблеток/тиждень, інфаркту міокарда (ІМ) або порушення мозкового кровообігу впродовж останніх 6 міс., некоранорогенні захворювання міокарда, перикардити, захворювання опорно-рухового апарату, які лімітують фізичне навантаження, постромбоемболічна легенева гіпертензія та інші прояви венозного тромбоемболізму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III-IV стадії за GOLD, легеневе серце, хронічна анемія з рівнем гемоглобіну < 100 г/л, тяжкі захворювання нирок за ШКФ < 30 мл/(хв·1,73 м²), цукровий діабет 1 тип, важкий цукровий діабет 2 тип, який потребував лікування препаратами інсуліну та інші клінічно значущі важкі захворювання.

АГ встановлювали за затвердженим наказом МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 протоколом «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [103] та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування АГ [104]. За діагностичні критерії АГ були взяті: САТ ≥ 140 мм рт.ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., які підтверджувались за результатами повторних вимірювань АТ або прийом антигіпертензивних препаратів. Стадія АГ встановлювалась з використанням класифікації за ураженням органів-мішеней (розроблена експертами ВООЗ (1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 р. згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.92 р., рекомендується до подальшого застосування згідно з наказом МОЗ України № 247 від 1.08.98 р.). Стадію, ступінь АГ, ступінь ризику встановлювали з урахуванням ураження органів-мішеней.

Діастолічна дисфункція визначалась за такими показниками: ІОЛП > 34 мл/м², $E/e' \geq 13$ та середнє значення швидкості діастолічного руху септальної (e') та латеральної ділянок фіброзного кільця мітрального клапану < 9 см/с [101, 102].

СНзФВ ЛШ діагностували за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2016 року та наявності симптомів і ознак СН, ФВ ЛШ ≥ 50 %, рівнем NTproBNP > 125 пг/мл та як мінімум один з наступних

критеріїв: 1) гіпертрофія ЛШ за ІММЛШ для чоловіків ≥ 115 г/м², для жінок ≥ 95 г/м²; 2) збільшення ІОЛП > 34 мл/м²; 3) середнє $e' < 9$ см/с, $E/e' > 13$ у.о. (рис. 2.1).

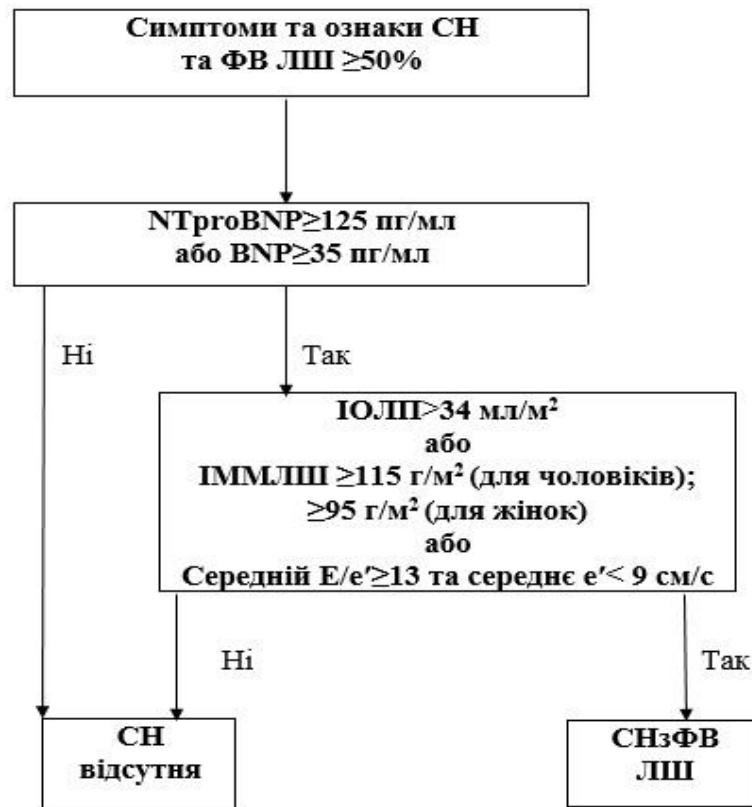


Рисунок 2.1. Алгоритм діагностики СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК (2016) [101].

Ішемічну хворобу серця (ІХС) встановлювали за даними медичної документації, при наявності гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій за даними ангіографії, перенесеного ІМ, аорто-коронарного шунтування, стентування коронарних артерій в анамнезі та за даними навантажувальних тестів.

Цукровий діабет 2 типу встановлювався при рівні глікованого гемоглобіну $\geq 6,5$ %, глюкози в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л та тесту толерантності до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (через 2 год) відповідно до рекомендацій ЄТК [105].

Хронічну хворобу нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКD-EPI [106] меншою 60 мл/(хв·1,73 м²) виявили у 21 (20,38 %) хворих. У 29 (28,1 %) пацієнтів за даними визначення функції зовнішнього дихання був встановлений діагноз ХОЗЛ [107].

За класифікацією СН за NYHA I ФК встановлений у 33 пацієнтів (32,0 %), II ФК – у 48 (46,6 %) пацієнтів, III ФК виявлено у 22 пацієнтів (21,3 %).

Таблиця 2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Вік (M±SD)	65,4±10,8
Старше 70 років (n, %)	34 (31,0 %)
Жінки (n, %)	46 (44,6 %)
Чоловіки (n, %)	57 (55,3 %)
Стабільна ІХС (n, %)	48 (46,6 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі (n, %)	36 (34,9 %)
ФП (n, %)	31 (30,1 %)
ІМТ>30 кг/м² (n, %)	35 (35,9 %)
ЦД 2 тип (n, %)	37 (35,9 %)
ХОЗЛ (n, %)	29 (28,1 %)
Анемія (n, %)	16 (15,5 %)
ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) (n, %)	21 (20,38 %)
NYHA I ФК (n, %)	33 (32,0 %)
NYHA II ФК (n, %)	48 (46,6 %)
NYHA III ФК (n, %)	22 (21,3 %)

Як видно із даних таблиці 2.1, середній вік пацієнтів склав 65,4±10,8 р, переважали чоловіки. Серед коморбідностей найбільш розповсюдженим була стабільна ІХС (46,6 %). Функціональні класи за NYHA були встановлені за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою. При проходженні дистанції > 550 м це свідчило про відсутність явної або прихованої СН. I ФК встановлювався за показника шестихвилинної ходи в межах 426-550 м, II ФК – 301-425 м, III ФК – 150-300 м та IV при проходженні дистанції менше ніж 150 м [19, 109].

При цьому функціональні класи за NYHA у пацієнтів розподілились практично порівну.

На момент залучення в дослідження пацієнти отримували: петльові діуретики 34 (33,0 %), тіазидні діуретики 77 (74,7 %), інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) 103 (100 %), блокатори Ca^{2+} каналів 33 (32,0 %) пацієнтам, β – блокатори отримували 48 (46,6 %) серед яких бісопролол був призначений 27 (26,21 %) хворих, а небівалол 21 (20,38 %).

Для визначення частоти різних комбінацій критеріїв СНзФВ ЛШ за ЄТК 2016 року, у симптомних хворих та АГ в поєднанні з ІХС і зв'язку визначених кардіальних фенотипів з клінічним профілем хворих і структурно-функціональним станом серця, пацієнти з симптомами та ознаками СН, наявністю структурних та функціональних змін серця за даними ЕхоКГ та з урахуванням рівня NTproBNP, були розподілені на три групи. Першу групу склали пацієнти, які за результатами обстеження не мали діагностично значущого підвищення рівня NTproBNP, тобто не мали СН. До другої групи віднесено пацієнтів з NTproBNP > 125 пг/мл, які мали лише 1 або 2 структурні критерії СНзФВ ЛШ за ЄТК 2016 року при $\text{E}/\text{E}' < 13$ у.о. Хворі в яких було виявлено діагностично значуще збільшення рівня NTproBNP та наявні як структурні так і функціональні критерії СНзФВ ЛШ в спокої, склали групу 3. Розподіл пацієнтів на ці три групи і їх порівняльна характеристика надані в розділі 3.

Відповідно до другого завдання роботи, за результатами оцінки ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) (рис. 2.2.) хворих з симптомами СН розподілили на три групи: з нормальним (група 1), невизначеним (група 2), підвищеним (група 3) ТНЛШ. З аналізу ми виключили дані 37 (35,9 %) хворих з ФП, оскільки за алгоритмом ASE/EACVI (2016) оцінити ТНЛШ в такому разі не можливо. Розподіл 72 пацієнтів з синусовим ритмом на ці групи та їхня порівняльна клінічна характеристика представлені в розділі 4. Додатково за

алгоритмом ASE/EACVI (2016) залученим пацієнтам з ФВ ЛШ $> 50\%$ та симптомами СН проводили діагностику діастолічної функції ЛШ [7], (рис. 2.3.).

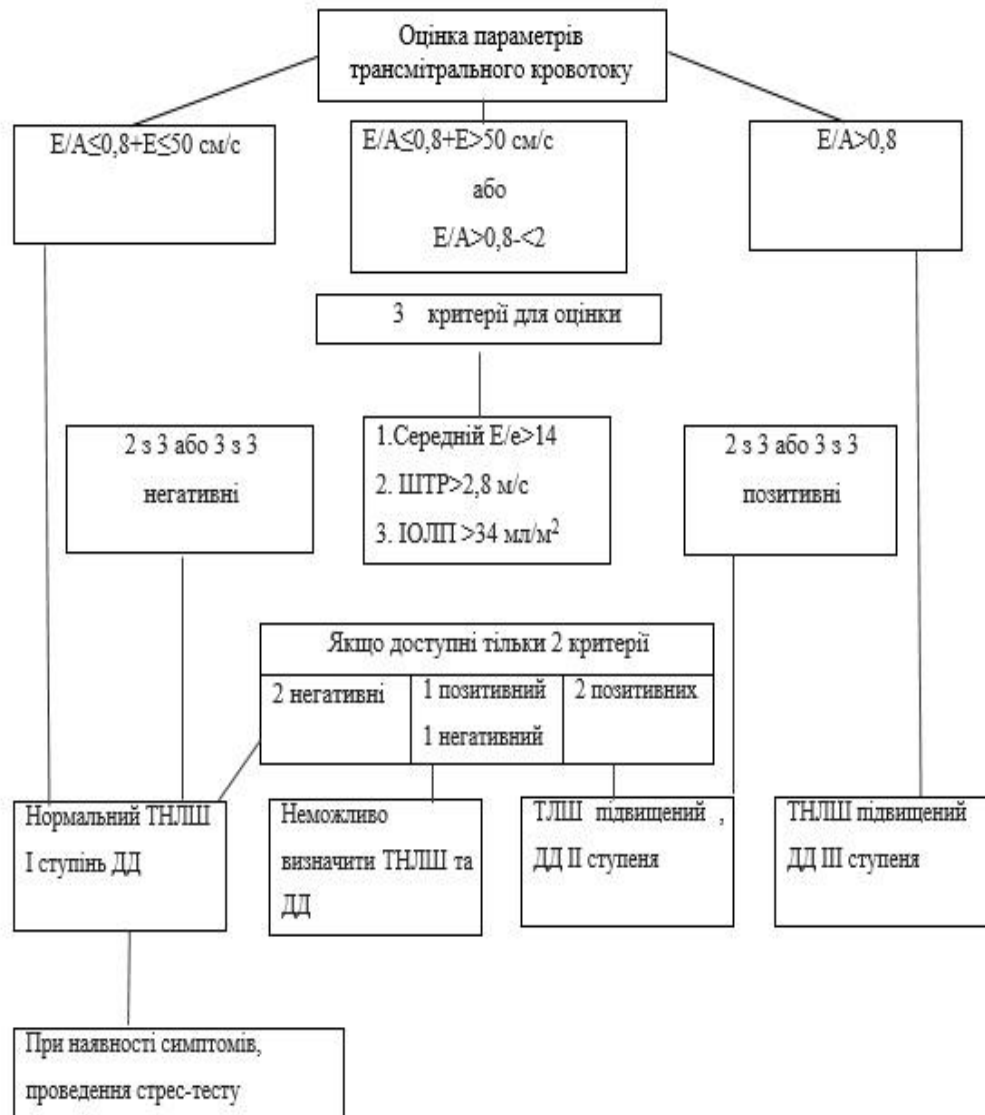


Рисунок 2.2. Алгоритм оцінки тиску наповнення лівого луночка (ТНЛШ) та діастолічної дисфункції (ДД) за ASE/EACVI (2016) [7].

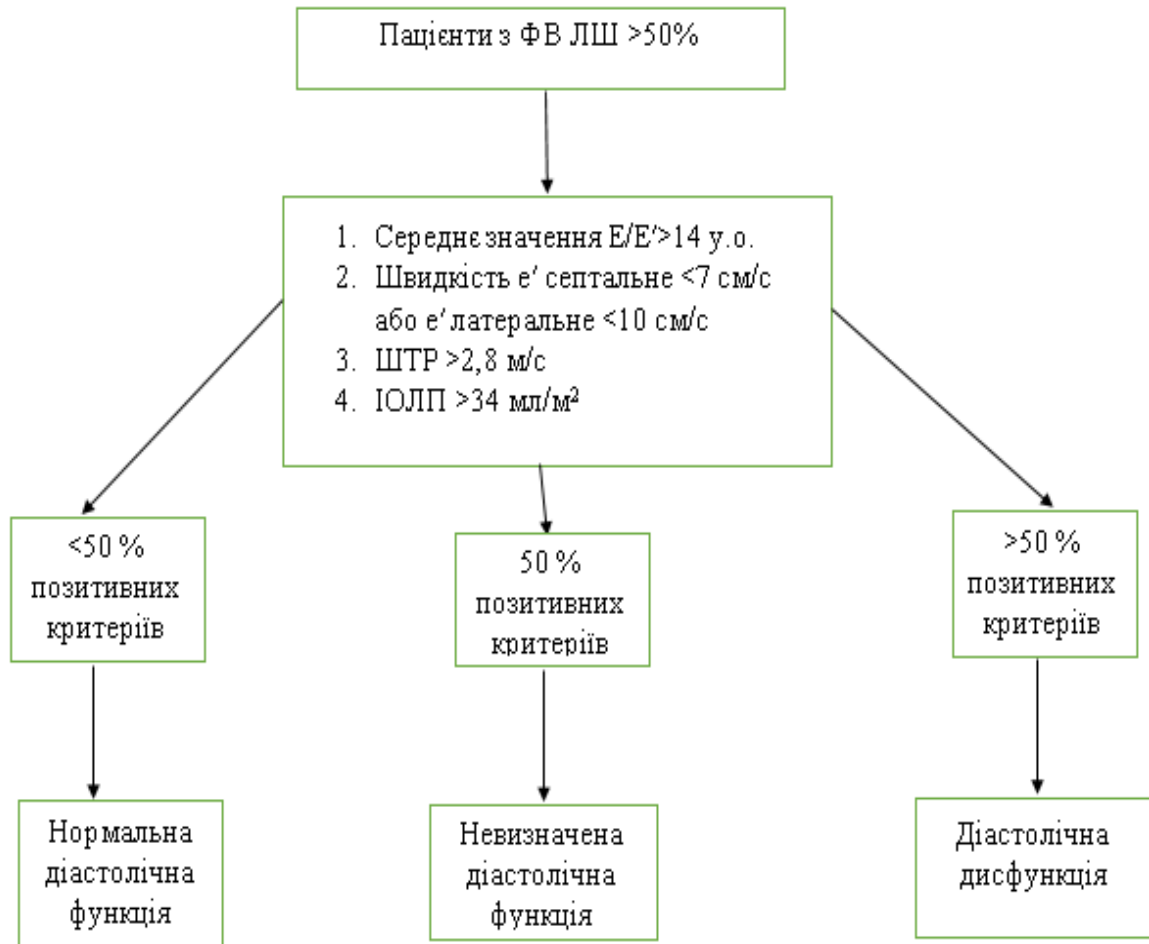


Рисунок 2.3. Алгоритм діагностики діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ФВ ЛШ >50 % за ASE/EACVI (2016) [7].

2.2. Методи дослідження

Відповідно до мети та завдань дослідження використано загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, яке передбачало огляд, збір скарг, анамнезу та встановлення чинників серцево-судинного ризику, визначення та оцінку маси тіла, зросту та ІМТ.

ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де:

- m – маса тіла в кілограмах
- h^2 – зріст в метрах

$IMT \geq 25$ кг/м² свідчив про надмірну масу, а > 30 кг/м² про ожиріння за класифікацією ВООЗ (2017) [108]. Слід зауважити, що при залученні хворих до дослідження, маса тіла залишалась незмінною протягом, щонайменше 4 тижнів.

Всім пацієнтам проводили тест з шести хвилиною ходьбою за методикою рекомендованою Американським торакальним товариством 2002 року [109]. Тест проводився вздовж довгого рівного коридору ≥ 30 м у власному темпі пацієнта. Перед проведенням тесту, протягом 2 годин, пацієнт не виконував інтенсивних фізичних навантажень. Абсолютними протипоказами до проведення були гострий період інфаркту міокарду, нестабільна стенокардія, ендокардит, міокардит, перикардит, тяжкий аортальний стеноз, декомпенсована серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз судин нижніх кінцівок, підозра на розшаровуючу аневризму аорти, неконтрольована бронхіальна астма та інші декомпенсовані некардіальні стани, які можуть впливати на переносимість фізичного навантаження. Відносними протикозами були: трисудинне ураження коронарних артерій або звуження стовбуру лівої коронарної артерії, захворювання опорно – рухового апарату, що унеможлиблює ходу та важкі електролітні порушення.

Ендотелійзалежну вазодилатацію оцінювали з використанням манжеткової проби. Перед початком дослідження хворі протягом 10 хвилин знаходились в положенні лежачи.

Зміни діаметра плечової артерії у відповідь на зростання потоку крові оцінювали при проведенні двомірного ультразвукового сканування. Вимірювання діаметру плечової артерії проводили в стані спокою, після чого накладали манжетку сфігмоманометра та накачували її до 200 мм рт.ст утримуючи протягом 5 хв. Повторне вимірювання діаметра плечової артерії проводили через 90 с після зніття манжети.

При встановленні ультразвукового курсора в двох точках: першої – на межі медіа-адвентиція передньої стінки артерії, другої – на межі медіа-адвентиція задньої, оцінювали діаметр досліджуваної артерії.

ЕЗДВ розраховували, як відношення зміни діаметру плечової артерії після зняття манжети до діаметра артерії в стані спокою. При дилатації артерії більше ніж на 10 % від вихідного стану, було розцінено, як нормальну реакцію артерії [110].

Брахіальний АТ вимірювали осцилометричним методом відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (2013), після 10 хвилин спокою, в сидячому положенні на домінантній руці, з інтервалом в 1-2 хвилини тричі [111].

Хворим з ХОЗЛ оцінювали функцію зовнішнього дихання з використанням спірографа Spirolab III (Італія).

Перед початком дослідження проводили калібровку апарату. Виміряли ріст та вагу пацієнта, отримані дані вносили в спірограф.

Протипоказами до проведення функції зовнішнього дихання були: важкий стан хворого, пневмоторакс, нещодавнє оперативне втручання на органах грудної клітки, черевної порожнини, відмова пацієнта, епілепсія або підозра на неї, гострі респіраторні захворювання, гострий період інфаркта міокарда.

Перед проведенням дослідження пацієнти не палили щонайменше 1 годину, алкоголь не вживали протягом 4 годин, фізичні вправи були виключені за 30 хвилин, останній прийом їжі був за 2 години до початку дослідження.

Хворого всаджували на стілець та просили сидіти з рівною спиною. На вимірювальний блок вдягали мундштук, який міцно утримувався зубами та щільно охоплювався губами, для запобігання витоку повітря.

Протягом 15-20 с хворий дихав спокійно зі звичайною глибиною вдиху та видиху таким чином оцінювали дихальний об'єм, протягом шести циклів. Далі пацієнт за сигналом лікаря виконувала максимально глибокий вдих з подальшим різким тривалим видихом, не менше 6 с. Тест повторювали 3-4 рази. Оцінювали наступні показники: частота дихання, дихальний об'єм, форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1), індекс Тифно. Оцінку результатів проводили шляхом співставлення фактичних величини з нормальними. Добуток частоти дихання на дихальний об'єм визначали як хвилинний об'єм дихання.

Після проведення вимірювання базових показників функції зовнішнього дихання всім пацієнтам проводилась проба з бронхолітиком – інгаляції 400 мкг сальбутамолу. Повторне дослідження функції зовнішнього дихання проводилося пацієнтам через 20 хвилин. При зростанні ОФВ1 більше ніж на 12 % проба вважалась позитивною, а реакція на бронхолітик значною [107].

З інструментальних методів дослідження застосовували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, за показаннями рентгенографію органів грудної клітки, доплер ЕхоКГ, велоергометрію з діастолічним стрес – тестом, аплантаційну тонометрію.

Реєстрацію ЕКГ проводили в 12 стандартних відведення з використанням трьохканального електрокардіографа Юкард (Україна) в стані спокою, лежачи на спині за температури комфорту.

Усім хворим з стнусовим ритмом під час госпіталізації проводили аналіз пульсової хвилі за даними апланаційної тонометрії за допомогою системи SphygmoCorPx (AtCorMedical, Австралія), за стандартних умов з визначенням наступних показників: центральний систолічний артеріальний тиск (цСАТ), центральний діастолічний артеріальний тиск (цДАТ), центральний пульсовий артеріальний тиск (цПАТ), індекс аугментації, розрахований на частоту серцевих скорочень 75 уд./хв ($Alx\ 75\ \%$), тиск аугментації (АР), швидкість пульсової хвилі каротидно-феморальна ($ШПХ_{кф}$) [112].

Хворим з показником E/e' 9-13 у.о. в спокої, проводили діастолічний стрес-тест з визначенням E/e' на останньому етапі тесту за стандартною методикою [112] з використанням велоергометра Siemens Sicard, Німеччина. Велоергометрія проводилась вранці, через 1,5-2 години після легкого прийому їжі. Хворим, яки отримували β -блокатори з приводу супутньої ІХС, були відмінені за 48 годин до проведення діастолічного стрес тесту. Можливість відміни β -блокаторів була оцінена з урахуванням клінічного стану хворого. Початкове навантаження визначалось у 25 Вт з подальшим збільшенням до 45 Вт, 60 Вт та 90 Вт кожні 3 хвилини у відповідності з індивідуальними можливостями хворого. При пробі з дозованим фізичним навантаженням (ДФН), кожні 2 хвилини проводився контроль артеріального тиску (АТ), ЧСС та електрокардіограми (ЕКГ). Тест зупиняли при появі будь-яких скарг у хворого, депресії сегменту $ST \geq 2$ мм або підвищення $AT \geq 200$ мм рт.ст., при досягненні хворим субмаксимальної ЧСС або припинення тесту з будь якої іншої причини. На проміжному етапі, який було визначено у 45 Вт, а також на кінцевому етапі хворим визначали хронотропний резерв та подвійний добуток. Стрес-тест вважали позитивним в разі збільшення після ФН $E/e' > 13$ у.о. і негативним при його значеннях до 13 у.о. включно [101].

Подвійний добуток (ПД) розраховувався на проміжному етапі та після досягнення порогового навантаження шляхом множення систолічного АТ на ЧСС, поділену на 100 [114]. Хронотропний резерв, за досягнення порогового навантаження визначали за формулою: $100 \times (\text{пікова ЧСС} - \text{базальна ЧСС}) / (220 - \text{вік} - \text{базальна ЧСС})$ [115]. Відсутність приросту ЧСС на піковому навантаженні в порівнянні з базальним ЧСС менше ніж на 85 %, розцінювалось, як хронотопна недостатність [115].

Допплер-ЕхоКГ проводили за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та Американської асоціації ехокардіографії [7, 116], трансторакальне ЕхоКГ дослідження проводили на апараті Aloka ProSound F

75 (Aloka, Японія) в стані спокою датчиком 2,5 МГц в горизонтальному положенні хворого (на спині та на лівому боці) За допомогою ЕхоКГ оцінювали наявність гіпертрофії ЛШ та ступінь її вираженості, розміри камер серця, показники систолічної та діастолічної функції міокарда ЛШ, систолічний тиск в легеневій артерії.

Систолічну функцію ЛШ оцінювали з лівого парастернального доступу по довгій осі серця. За для цього курсор спрямовували перпендикулярно до поздовжнього розрізу, відповідно до рівня хорд мітрального клапана. Оцінку кінцево-сistolічного (КСО) і кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів ЛШ, об'єм та індекс об'єму ЛП, ФВ ЛШ проводили за методикою Simpson у двовимірному режимі. Показники об'ємів ЛШ індексували на масу тіла з розрахунком відповідних індексів: кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного.

Товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ в фазу діастолі вимірювали у М-режимі.

Для визначення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) використовували формулу [117].

$$0,8 \cdot 1,04 \cdot [(КДР+ТМШП+ТЗС)^3 - КДР^3] + 0,6,$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ТЗС – товщина задньої стінки.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства з візуалізації та ехокардіографії проводили оцінку ІММЛШ за формулою: ІММЛШ = ММЛШ : площа поверхні тіла [116].

Трансмітральний кровоток оцінювали за рекомендаціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та Американської асоціації ехокардіографії [7]. Для визначення діастолічної функції ЛШ використовували імпульсну доплер-ЕхоКГ і тканинну доплерографію [7]. За допомогою імпульсно-хвильового режиму доплерографії з верхівкового доступу в чотирикамерній позиції проводили оцінку трансмітрального кровотоку. Для реєстрації максимальної швидкості потоків та визначення

показників E (максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ) і A (максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення), E/A, DT (часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ), IVRT (час ізоволюмічного розслаблення ЛШ) контрольний об'єм розташовували на рівні країв стулок мітрального клапана. Також визначали швидкість транстрикуспідальної регургітації.

Максимальні швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана у фазу діастолі, фазу раннього (e') та пізнього (a') наповнення ЛШ, визначали методом тканинної доплерографії [7].

Розрахунок показника E/e' проводили як відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості раннього діастолічного току через латеральний сегмент мітрального кільця. Вважається, що E/e' є інтегральним показником ТНЛШ [118].

Шлуночково-артеріальну взаємодію розраховували як відношення ефективної артеріальної жорсткості, або еластансу (E_a) до кінцево-сistolічної жорсткості (еластансу) ЛШ (E_{es}) [53, 118, 119].

Для визначення цього співвідношення використовували формули [119]

$$1. E_a = KCT : YO,$$

де KCT – кінцево-сistolічний тиск у ЛШ; YO – ударний об'єм.

$$2. KCT \text{ розраховували за формулою:}$$

$$KCT = 0,9 \cdot \text{бСАТ};$$

$$3. E_{es} = KCT : (КСО - V_0),$$

де КСО – кінцево-сistolічний об'єм, $V_0 \approx 0$, що відображує умовну точку перетину кривої E_{es} з віссю x [53, 118, 119].

Емпірично встановлено, що найбільш прийнятною величиною співвідношення E_a/E_{es} для ефективної роботи серцево-судинної системи є 0,5–1,0 [119].

Тиск наповнення лівого шлуночка визначали за алгоритмом ASE/EACVI (2016) (рис. 2.2.), а діастолічну функцію оцінювали за алгоритмом ASE/EACVI (2016), який представлений на рисунку 2.3.

Лабораторне обстеження проводилось з визначенням загального аналізу крові та сечі, аналізу глюкози крові, стандартних біохімічних показників для виключення клінічно значущих супутніх захворювань крові, гепато-біліарної системи та нирок. Враховуючи рівень креатиніну сироватки крові, розраховували ШКФ з використанням формули CKD-EPI [106].

З метою діагностики СНзФВ ЛШ хворим визначали кількісний рівень NTproBNP, за допомогою імуноферментного методу (ELISA), з використанням набору реагентів "NTproBNP 1-96" ("Biomedica", Австрія), за методикою рекомендованою виробником реактивів. Діапазон вимірювання NTproBNP склав 10-5424 пг/мл. Про наявність хронічної СН свідчила величина NTproBNP >125 пг/мл [101, 102].

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням програми пакету Excel Microsoft Office 2013 та пакету статистичного аналізу SPSS Statistics (версія V.22.0). Статистичну достовірність відмінностей показників середніх величин в групах порівняння оцінювали з використанням параметричних і непараметричних критеріїв залежно від характеру розподілу даних. Спочатку проводили попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова–Смирнова. За нормального розподілу значення представляли у вигляді середньої арифметичної величини та їх стандартного відхилення ($M \pm SD$), а для аналізу застосовували параметричний критерій –t-критерій Стьюдента. За умови відмінності розподілу кількісних даних від нормального, використовували непараметричні методи статистики – ранговий тест Манна–Уїтні.

Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 тест (категоріальні змінні було представлено як абсолютні числа, а відносні величини – у %).

Наявність взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, а також щільність і напрям зв'язку визначали за коефіцієнтом кореляції (r).

При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ
ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА
КЛІНІЧНИМ ПРОФІЛЕМ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ
СТАНОМ СЕРЦЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ
КРИТЕРІЇВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ – 2016
РОКУ

Парадигма про ключову роль порушення діастолічної функції ЛШ в розвитку СНзФВ ЛШ існує доволі давно, та підтверджена результатами інвазивного визначення параметрів кривої «тиск-об'єм» [119, 121]. Водночас, її визначення у вигляді діагностичних критеріїв, викликає багато суперечок. Запропонований на Європейському консенсусі 2007 року, доволі складний алгоритм неінвазивної оцінки діастолічної дисфункції ЛШ за численними показниками, клініцисти практично не використовували [55]. Подальші рекомендації 2010-2013 років задекларували повернення до встановлення діагнозу СНзФВ ЛШ методом виключення [90, 122].

Згідно поточного алгоритму діагностики СНзФВ ЛШ, який наведений в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з ведення хворих з СН (2016) [6], першим кроком в діагностиці СНзФВ ЛШ є вимірювання рівня натрійуретичного пептиду (BNP) або N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), з подальшим визначенням чотирьох простих та доступних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників двох структурних і двох функціональних (див. розділ 2.1, рис.2.1).

Водночас, роботи з аналізом результатів використання нового алгоритму ЄТК (2016), з оновленими критеріями діагнозу в «реальному житті», зокрема щодо, оцінки частоти виявлення конкретних діагностичних критеріїв, і їхнього зв'язку з клінічним профілем пацієнтів, толерантністю до

фізичного навантаження і структурно-функціональних змін серця, не тільки в спокої, але і при дозованому фізичному навантаженні, практично відсутні.

Завданням цього розділу було оцінити частоту різних комбінацій критеріїв СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК (2016), у симптомних пацієнтів з АГ з визначенням кардіальних фенотипів СН і оцінити їх зв'язок з клінічним профілем і структурно-функціональним станом серця і артерій [123].

Для вирішення задачі було проведено порівняльну оцінку структурно-функціональних змін серця і показників пульсової хвилі в співставленні з клінічним профілем і функціональним станом пацієнтів з АГ і гіпертрофією ЛШ, збереженою ФВ ЛШ, клінічними симптомами і ознаками СН, залежно від величини E/e' в спокої та після проби з дозованим фізичним навантаженням до дослідження ми залучили 103 гемодинамічно стабільних хворих у віці від 40 до 85 років (середній вік склав $65,4 \pm 10,8$ роки) з клінічними ознаками СН, I-III ФК за класифікацією NYHA та ФВ ЛШ > 50 %. [123]. Слід зазначити, що СНзФВ асоціюється з багатьма коморбідними станами, які можуть мати схожі клінічні ознаки з СН. Саме тому за результатами визначення рівня NTproBNP 11 хворим було виключено СН, а серед 92 обстежених хворих були структурні та/або функціональні зміни за даними ЕхоКГ та відмічалось зростання рівню NTproBNP > 125 пг/мл.

За критеріями ЄТК (2016) СНзФВ ЛШ була відсутня у 11 (10,6 %) пацієнтів з рівнем NTproBNP меншим за 125 пг/мл (група 1). Збільшення цього маркеру міокардіального стресу відмічено у 92 (89,3 %), причому у всіх цих хворих був мінімум 1 із 3 – х структурних і функціональних критеріїв СН, тобто були підстави для діагнозу СН [123]. Як видно, з рисунку 3.1, у 100 % була наявна гіпертрофія ЛШ, у 100 % - також дилатація ЛП, при чому обидва ці структурні критерії були наявні і у пацієнтів з «нормальним» рівнем або NTproBNP < 125 пг/мл, тобто без СН, що свідчить про їхню неінформативність для діагностики СН. Неінформативним був і e' середнє < 9 см/с, що виявлено у 88 % із СН і у 54 % - без СН за даними NTproBNP ($p < 0,01$).

Треба відмітити, що ця ознака ймовірно порушеного діастолічного розслаблення не рекомендована ЄТК, як окремий функціональний критерій, а має враховуватись тільки разом з $E/e' > 13$ у.о., який вважають, практично не залежить від навантаження на ЛШ [124]. Останнє відмічено у 64 (62,0 %) пацієнтів з СН і у жодного без СН ($p < 0,01$, рисунок 3.1).

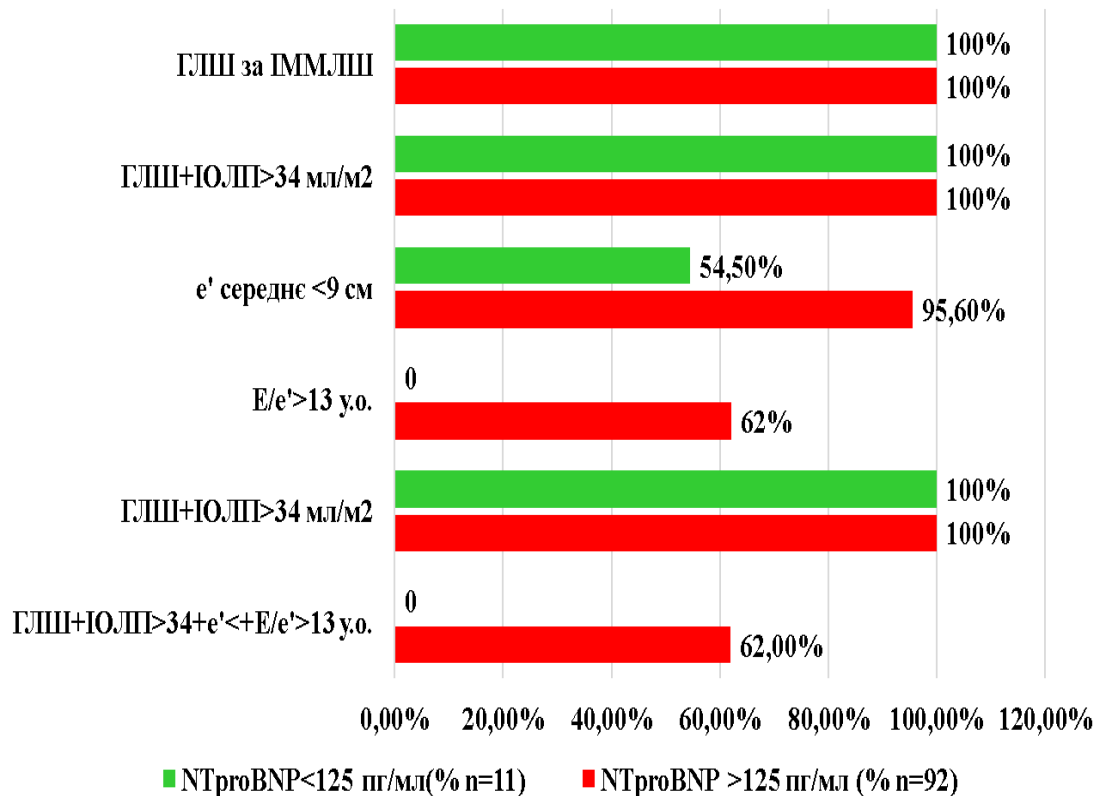


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів з АГ, симптомами СН та ФВ ЛШ > 50 % за наявними структурними і функціональними критеріями діагнозу, де * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Такий розподіл пацієнтів з АГ та симптомами СН і ФВ ЛШ > 50 % із NTproBNP < 125 пг/мл, тобто без СН, із NTproBNP > 125 пг/мл і СН за наявністю окремих структурних і функціональних критеріїв і інших комбінацій, дозволяє виділити два кардіальних фенотипи СНзФВ ЛШ – з наявністю діастолічної дисфункції в спокої за $E/e' > 13$ у.о. (62,0 % пацієнтів) і її відсутності (27,1 % пацієнтів).

Пацієнти, що мали ознаки СН та рівень NTproBNP >125 пг/мл з Е/е' спокою <13 у.о. склали групу 2 (n=28), а з Е/е' спокою >13 у.о. – групу 3 (n=64).

Клінічна характеристика пацієнтів АГ без СН і з СН двох груп наведено в таблиці 3.1. Пацієнти всіх трьох груп не відрізнялись за середнім віком, статтю, частотою хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема післяінфарктного кардіосклерозу (всі $p>0,05$). ФП відмічали переважно в хворих групі 3 (в 45,3 %, $p<0,01$). СН І функціональним класом (ФК) за NYHA встановили у 100 % пацієнтів 1 групи і переважної більшості другої групи (78,5 %, $p<0,01$). Третя група відрізнялась від другої переважанням пацієнтів з II ФК (65,6 %) та наявним III ФК (34,3 %, $p < 0,01$). За середньою дистанцією шестихвилинної ходи пацієнти 1 та 2-ї груп не відрізнялись, однак вона була суттєво меншою в групі 3 (на 52 % та 42,2 %, відповідно, $p<0,01$). Тривалість АГ була найбільшою у пацієнтів групи 3 в порівнянні з двома іншими групами. При цьому, хворі трьох груп отримували постійну антигіпертензивну терапію, яка відповідала тривалості захворювання (табл. 3.2). Серед пацієнтів 2 групи середня тривалість симптомів СН склала $2,76 \pm 1,20$ роки, а в пацієнтів групи 3 – $6,15 \pm 2,17$ років ($p<0,01$). Ознаки СН переважали в пацієнтів групи 3 в порівнянні з 2 групою. Частота збільшення печінки та вираженості периферичних набряків була більшою в пацієнтів групи 3 ($p<0,01$).

При співставленні некардіальних коморбідностей, пацієнти трьох груп не відрізнялися за частотою надлишкової ваги і ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ХОЗЛ та ХХН (всі $p>0,05$), тоді як, частота, анемії була найбільшою в групі 3, порівняно з двома іншими ($p<0,01$, табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Клінічна характеристика пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
Вік (М ± SD)	61,0±9,1	62,8±10,4	66,0±15,2
Жінки (n, %)	4 (36,3 %)	10 (35,7 %)	32 (50 %)
Стабільна ІХС (n, %)	6 (54,5 %)	15 (53,5 %)	27 (42,1 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі (n, %)	2 (18,2 %)	12 (42,8 %)	22 (34,3 %)
ФП (n, %)	0	2 (7,1 %)	29 (45,3 %)***
ІМТ>30 кг/м ² (n, %)	3 (27,2 %)	11 (39,2 %)	23 (35,9 %)
ЦД 2 тип (n, %)	3 (27,2 %)	13 (46,2 %)	21 (32,8 %)
ХОЗЛ (n, %)	1 (9,1 %)	9 (32,1 %)	19 (29,6 %)
Рівень гемоглобіну (г/л) (М ±SD)	131,3±14,5	124,2±13,7	118,9±11,8**
ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²) (n, %)	1 (9,1 %)	4 (14,2 %)	18 (28,1 %)
ШКФ мл/хв/1,73 м ² (М ± SD)	78,7±13,7	80,9±18,0	68,9±17,1***
Тест з шестихвилинною ходьбою (м) (М ± SD)	518,4±25,4	484,8±58,6	340,9±66,9**
НУНА І ФК (n, %)	11 (100 %)	22 (78,5 %)*	0***
НУНА ІІ ФК (n, %)	0	6 (21,4 %)**	42 (65,6 %)***
НУНА ІІІ ФК (n, %)	0	0	22 (34,3 %)***
Збільшення печінки (n, %)	0	7 (25 %)**	56 (87,5 %)***
Периферичні набряки (n, %): Невеликі Помірні Виражені	2 (18,1 %) 0 0	23 (82,1 %)** 5 (17,8 %) 0	0 ^{##} 55 (85,9 %)*** 9(14,0 %)***
ЧСС , уд/хв (М ± SD)	80,4±4,3	71,4±5,6	87,8±6,3
АТ брахіальний, мм. рт. ст (М±SD)	123,86±1,5	134,3±3,1*	143,7±2,4 ^{##}
Давність АГ, роки (М ± SD)	5,34±1,46	7,52±2,61	9,18±2,9**

Продовження таблиці 3.1.

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
АТ брахіальний, мм. рт. ст (M±SD)	123,86±1,5	134,3±3,1*	143,7±2,4 ^{##}
Давність АГ, роки (M ± SD)	5,34±1,46	7,52±2,61	9,18±2,9 ^{**}
Давність СН, роки (M ± SD)	0	2,76±1,20 ^{**}	6,14±2,17 ^{***}

* - p <0,05, ** - p <0,01 при порівнянні з групою 1

- p <0,05, ^{##} - p <0,01 при порівнянні з групою 2

Таблиця 3.2.

Лікування пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
іАПФ та/або БРА (n, %)	8 (72,7 %)	28 (100 %)	64 (100 %)
Блокатори Ca ²⁺ каналів (n, %)	1 (9,1 %)	12 (42,8 %) ^{**}	20 (31,2 %) ^{**}
Тіазидні діуретики (n, %)	9 (81,8 %)	23 (82,1 %)	45 (70,3 %) ^{***}
Петльові діуретики (n, %)	0	7 (25 %) ^{**}	27 (42,1 %) ^{***}
В-блокатори (n, %)	6 (54,5 %)	15 (53,5%)	27 (42,1%)
НОАК/Антагоністи вітаміну К (n, %)	0	2 (7,1 %)	29 (45,3 %) ^{***}
Статини (n, %)	9 (81,8 %)	27 (96,2 %)	57 (89,0 %)
Аспірин (n, %)	8 (72, 7%)	27 (96,2 %)	49 (76,5%)

* - p <0,05, ** - p <0,01 при порівнянні з групою 1

- p <0,05, ^{##} - p <0,01 при порівнянні з групою 2

Пацієнти всіх трьох груп суттєво відрізнялися за середніми величинами ІММЛШ (p<0,05 та p< 0,01), який збільшувався від групи 1 до групи 3, так само, як і ІОЛП (всі p< 0,01). Величина КДІ та КСІ була більшою в пацієнтів групи 3, порівняно з двома іншими (p<0,01 та p< 0,05), що супроводжувалось зменшенням відносної товщини стінок, а ФВ ЛШ – меншою (всі p<0 ,01). При

аналізі типу ремоделювання ЛШ, концентрична гіпертрофія визначалась у всіх хворих групи 1 та 2, і лише у 54,6 % групи 3 ($p < 0,01$), за наявності у решти ексцентричної гіпертрофії ЛШ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.
Показники структурного стану серця і систолічної функції, в
пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
КДІ мл/м ² (M ± SD)	60,2±5,3	69,5±6,2	79,6±10,3 ^{**}
КСІ мл/м ² (M ± SD)	24,3±7,2	31,5±4,3	32,5±7,6 ^{**}
ФВ % (M ± SD)	60,4±2,1	56,2±5,8	53,5±0,7 [*]
	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
ТЗС ЛШ (см) (M ± SD)	1,1±0,02	1,2±0,04 [*]	1,3±0,1 ^{**##}
ІММЛШ г/м ² (M ± SD)	126,5±9,2	137,1±13,7 [*]	153,3±29,9 ^{**##}
Відносна товщина стінок ЛШ у.о. (M ± SD)	0,45±0,02	0,44±0,01	0,40±0,03 ^{##}
Тип ремоделювання ЛШ (n,%)			
Норма	0	0	0
Концентрична гіпертрофія	11 (100 %)	28 (100 %)	35 (54,6 %) ^{**##}
Ексцентрична гіпертрофія	0	0	29 (45,2 %) ^{**##}
ІОЛП мл/м ² (M ± SD)	35,4±0,3	37,3±1,2 ^{**}	45,7±7,4 ^{**##}
Діаметр правого шлуночка (M±SD)	2,4±0,6	2,7±0,28 [*]	3,2±0,41 ^{**##}

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 2

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ в спокої (табл. 4.3), в пацієнтів групи 1 в порівнянні з групою 3, середні показники діастолічного розслаблення e' септ, e' лат і середнє значення e' , були меншими, при цьому

показник E/e' був більшим в групі 3, при цьому величина $E/e' > 13$ у.о відмічалась в спокої при порівнянні з двома іншими групами ($p < 0,01$). Так само спостерігались більші середні величини ШТР ($p < 0,05$ та $p < 0,01$). За відсутності її зростання понад 2,8 м/с в групі 1, частота таких випадків в 2-й групі складала 28,5 % і 68,7 % – в 3-й групі (всі $p < 0,01$).

Відповідним чином, в групі 3 середні величини СТЛА були більшими в порівнянні з групою 1 ($p < 0,01$).

Таблиця 3.4.

Показники діастолічної функції в спокої, пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
e' лат см/с ($M \pm SD$)	9,14 $\pm$ 1,15	6,75 $\pm$ 1,3**	4,8 $\pm$ 0,8***
e' лат < 10 см/с (n,%)	6 (54,5 %)	25 (89,2 %) **	64 (100 %) **
e' септ см/с ($M \pm SD$)	7,25 $\pm$ 0,76	5,61 $\pm$ 0,9**	4,0 $\pm$ 0,2***
e' септ < 7 см/с (n,%)	3 (27,2 %)	21 (75 %) **	64 (100 %) ***
середнє значення e' см/с ($M \pm SD$)	8,4 $\pm$ 1,04	6,7 $\pm$ 1,25**	4,4 $\pm$ 0,6***
середнє значення e' см/с < 9 см/с (n,%)	6 (54,5%)	24 (85,7%) **	64 (100%) **
E/A у.о. ($M \pm SD$)	0,73 $\pm$ 0,12	1,15 $\pm$ 0,56**	1,62 $\pm$ 0,33***
DT мсек ($M \pm SD$)	234,2 $\pm$ 3,2	169,5 $\pm$ 10,4**	151,2 $\pm$ 8,4***
E/e' в спокої ($M \pm SD$)	10,1 $\pm$ 0,34	11,24 $\pm$ 0,96	16,1 $\pm$ 1,8***
ШТР м/с ($M \pm SD$)	2,55 $\pm$ 0,18	2,8 $\pm$ 0,1*	3,87 $\pm$ 0,7***
ШТР > 2,8 м/с (n, %)	0	8 (28,5 %) **	44 (68,7 %) ***
СТЛА мм рт. ст. ($M \pm SD$)	25,6 $\pm$ 2,6	28,3 $\pm$ 4,7**	47,3 $\pm$ 14,3***
СТЛА > 35 мм рт. ст. (n,%)	0	4 (14,2 %) *	52 (81,2 %) ***

Продовження таблиці 3.4

Показник	Група 1 n=11	Група 2 n=28	Група 3 n=64
NTproBNP пг/мл (M ± SD)	99,7±17,2	438,4±97,2**	1057,3±157,0***#
Діастолічна функція ЛШ¹			
Норма, (n, %)	4 (36,3 %)	2 (7,1 %) **	0 **
Неможливо визначити, (n, %)	7 (63,6 %)	19 (67,8 %)	0 ***#
Діастолічна дисфункція ЛШ, (n, %)	0	7 (25 %) **	64 (100 %) ***#
ТНЛШ²			
Норма, (n, %)	7 (63,6 %)	7 (26,9 %) **	0 ***#
Неможливо визначити, (n, %)	4 (36,3 %)	12 (46,1 %)	0 ***#
Підвищений, (n, %)	0	7 (26,9 %) **	35 (100 %) ***#

¹ Діастолічна функція визначена за алгоритмом ASE/EACVI (2016); ² ТНЛШ визначений за алгоритмом ASE/EACVI (2016), без урахування пацієнтів з ФП (1 група n=11, 2 група n=26, 3 група n=35).

* - p < 0,05, ** - p < 0,01 при порівнянні з групою 1

- p < 0,05, ## - p < 0,01 при порівнянні з групою 2

При інтегральній оцінці наявності і частоти діастолічної дисфункції ЛШ за критеріями ASE/EACVI (2016, табл.3.4), у переважній більшості випадків, в групі 1 і 2 (63,6 % і 67,8 %), стан діастолічної дисфункції було неможливо визначити (така оцінка передбачена алгоритмом). В 3-й групі діастолічна дисфункція була наявна у всіх пацієнтів.

При використанні алгоритму оцінки тиску наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI, у пацієнтів групи 3, що мали синусовий ритм, він був визначений як підвищений, що відповідало діагнозу СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК. Серед пацієнтів з СН, які склали групу 2, майже половина (46,1 %) потрапила до «невизначеної» категорії, а решта розподілилась навпіл – по 7 (26,9 %) з нормальним та підвищеним тиском наповнення ЛШ. Серед пацієнтів 1 групи у більшості (63 %), тиск наповнення ЛШ, був оцінений, як нормальний, що співпадало з відсутністю СН за критеріями ЄТК. У решти 36 % визначити його стан, за алгоритмом ASE/EACVI, було неможливо (табл. 4.3).

При аналізі середніх величин NTproBNP, як маркера міокардіального стресу, визначались його більші рівні в групі 3 в порівнянні з групою 1 із достовірними міжгруповими відмінностями (всі $p < 0,01$).

Таким чином, у більшості пацієнтів з АГ та ознаками СНзФВ, що мають І-ІІІ ФК за NYHA, гіпертрофію ЛШ і дилатацію ЛП, як структурні критерії СН, які відмічаюлись у залучених пацієнтів з АГ, не дозволяє використовувати їх для діагностики СН, попри практику «реального життя», без урахування NTproBNP.

Обидва структурні критерії СНзФВ ЛШ (гіпертрофія ЛШ і дилатація ЛП) відмічаються у всіх пацієнтів з АГ, симптомами СН та ФВ ЛШ > 50 %, незалежно від наявності чи відсутності діагностично значущого підвищення рівня NTproBNP, який є визначальним для постановки діагнозу СН у таких пацієнтів.

Функціональні критерії діастолічної дисфункції СНзФВ ЛШ в спокої відмічались у 62 % пацієнтів з СН і були відсутні у пацієнтів з АГ без СН ($p < 0,01$).

Пацієнти АГ з СНзФВ ЛШ без ознак діастолічної дисфункції в спокої були співставні із такими без СН за зниженням толерантності до фізичного

навантаження за даними проби з шести хвилиною ходою і E/e' в спокої при зниженні e' середнє на 20,2 %

Фенотип СНзФВ ЛШ з діастолічною дисфункцією в спокої за даними $E/e' > 13$ у.о. асоціюється із наявністю ФП в 45 %, ЛГ в 81,2 %, ексцентричною гіпертрофією ЛШ в 45 % із збільшенням КДІ на 12,7 % і зменшенням ФВ на 5,2 % порівняно з пацієнтами з СН без діастолічної дисфункції в спокої.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарева КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. 2018; (4): 64–74.
2. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Андрєєв ЄВ, Лазарєв ПО, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Солощенко АВ. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. Серце і судини. 2018; (3): 41–51.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ НЕІНВАЗИВНОЇ ОЦІНКИ ТИСКУ НАПОВНЕННЯ ЛВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ГІПЕРТРОФІЄЮ ЛВОГО ШЛУНОЧКА, СИМПТОМАМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЗА АЛГОРИТМОМ ASE/EACVI У ЗІСТАВЛЕННІ З ОЦІНКОЮ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛШ В СПОКОЇ І ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Перша системна спроба розробки критеріїв діагностики СН в пацієнтів з нормальною ФВ ЛШ, що базувалась на виявленні та оцінці важкості ДД ЛШ, була зроблена Європейським товариством кардіологів (ЄТК) в 2007 році [7]. Проте запропонований неінвазивний алгоритм був занадто громіздким, оскільки передбачав, окрім визначення рівня NTproBNP, вимірювання численних ехокардіографічних показників, зокрема із застосуванням тканинної доплерографії, частина з котрих мала суттєві обмеження через залежність від перед- та постнавантаження ЛШ та не була верифікована за даними інвазивних методів обстеження. Ймовірно тому алгоритм ЄТК 2007 року, так само, як і наступна його модифікація, запропонована у 2009 р. [124], не отримали розповсюдження не тільки в клінічній практиці, а також у наукових розробках, зокрема у протоколах великих міжнародних досліджень, присвячених вивченню ефективності різних методів лікування СН.

Відповідно до цього за останні роки міжнародні рекомендації з діагностики СНзФВ ЛШ були неодноразово переглянуті. Найціннішим діагностичним критерієм в діагностиці даного типу СН є визначення іску наповнення ЛШ, який найчастіше є підвищеним у хворих з клінічно вираженою СН та ФВ ЛШ $>50\%$. За останніми рекомендаціями ASE/EACVI його визначення пропонується за допомогою інтегрального показника E/e' , а при його значенні в межах так званої «сірої зони» рекомендовано проведення діастолічного стрес-тесту, з метою виявлення зростання тиску наповнення ЛШ

у відповідь на фізичне навантаження, що підвищує точність діагностики СНзФВ ЛШ [127].

Ситуація змінилась лише в 2016 р., коли експертна група ЄТК представила оновлені критерії діагнозу СНзФВ ЛШ, а незалежно від неї, спеціалісти європейського та американського товариств з ЕхоКГ та візуалізації (ASE/EACVI) сумісно розробили новий алгоритм неінвазивної оцінки тиску наповнення та визначення стану діастолічної функції ЛШ.

Слід зауважити, що показнику тиску наповнення ЛШ ASE/EACVI приділила особливу увагу, оскільки, саме його підвищення в спокої та/або при фізичному навантаженні дозволяє підтвердити діагноз СН у хворих з відповідними клінічними проявами [127]. Тому «золотим» стандартом діагностики СНзФВ ЛШ вважають безпосереднє вимірювання кінцево-діастолічного тиску в ЛШ або його непряму оцінку шляхом вимірювання тиску заклинювання в легеневих капілярах. Проте, слід відзначити, за рекомендаціями ЄТК (2016) до критеріїв СНзФВ належать ознаки діастолічної дисфункції за даними ЕхоКГ. Відомо, також що в багатьох випадках СНзФВ ЛШ асоціюється з розвитком багатьох коморбідних станів, що також може впливати на стан діастолічної функції. Рекомендації, підкреслюють необхідність виключення пацієнтів з не кардіальними причинами появи симптомів СН, але на практиці це майже не можливо, що в свою чергу ускладнює діагностику СНзФВ ЛШ [29].

При цьому, відомо, що у частини хворих зі СНзФВ ЛШ відсутня діастолічна дисфункція в спокої [7], а остання не обов'язково супроводжується СН [84].

Така відмінність підходів ASE/EACVI та ЄТК демонструє відсутність єдності поглядів експертів та створює умови для розходження результатів діагностики у частини пацієнтів. Перевагою критеріїв ASE/EACVI перед такими ЄТК є отримані в нещодавніх невеликих дослідженнях (О. Andersen,

В. Balancy, P. Lancellitti) дані, які показали добре співпадіння неінвазивних результатів оцінки тиску наповнення ЛШ із таким при безпосередньому вимірюванні кінцево-діастолічного тиску ЛШ [82, 83, 84]. Така верифікація критеріїв діагностики СНзФВ ЛШ ЄТК 2016 з результатами інвазивного визначення в ЛШ поки відсутня, що є особливо важливим, з огляду на визначальну роль для діагностики СНзФВ ЛШ сироваткового рівня NTproBNP понад 125 пг/мл, встановленого емпіричним шляхом. Останній, як відомо, залежить від віку, маси тіла та багатьох інших чинників [128].

Слід відмітити, що практичне використання критеріїв ASE/EACVI, суттєво обмежене неможливістю застосування в разі фібриляції передсердь, та серйозних порушеннях провідності, а також опцією отримання «невизначеного» (indeterminate) результату [82, 83, 84].

Необхідно також зауважити, що обидва діагностичні алгоритми базуються виключно на даних оцінки діастолічного наповнення в спокої. Це суттєво знижує чутливість діагностики СН, оскільки, виключає випадки підвищення тиску наповнення ЛШ тільки при фізичному навантаженні, що характерно для початкової СН [112]. За даними А. Borloug (2010) і М. Maeder (2011) [129] у близько 50 % хворих з симптомами та ознаками СН, збереженою ФВ ЛШ, нормальними рівнями NTproBNP та кінцево-діастолічного тиску або тиску заклинювання легеневих капілярів у спокої, величини двох останніх показників зростали після інвазивного стрес-тесту.

В доступній літературі ми не знайшли відомостей щодо використання неінвазивної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка за критеріями ASE/EACVI (2016) у хворих з АГ ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ в «реальному житті» із зіставленням отриманих результатів з такими за алгоритмом діагностики СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016), а також показниками діастолічної функції ЛШ в спокої і при фізичному навантаженні. Це стало завданням цієї частини нашого дослідження, матеріал якої склали

дані 72 із 103 обстежених нами пацієнтів з АГ та симптомами СН і ФВ ЛШ $>50\%$, які мали синусовий ритм [126].

Виключення з аналізу 37 пацієнтів з фібриляцією передсердь зумовлено неможливістю оцінити тиск наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016). Клінічна характеристика цих пацієнтів надана в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Клінічна характеристика і лікування пацієнтів з АГ, симптомами СН та ФВ ЛШ $>50\%$ і синусовим ритмом, у яких був оцінений тиск наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) (n=72)

Показник	Значення
Вік, роки (M $\pm$ SD)	64,6 $\pm$ 11,2
Чоловіки, (n, %)	26 (36,1 %)
Жінки, (n, %)	46 (63,8 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі, (n, %)	30 (41,6 %)
ФК за NYHA, (n, %):	
І ФК	27 (37,5 %)
II ФК	30 (41,6 %)
III ФК	12 (16,6 %)
Ожиріння, ІМТ >30 кг/м ² (n, %)	35 (48,6 %)
ЦД 2 тип, (n, %)	25 (34,7 %)
ХОЗЛ, (n, %)	19 (26,3 %)
ХХН, за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² (n, %)	14 (19,4 %)
Рівень гемоглобіну (г/л) (M $\pm$ SD)	121,5 $\pm$ 14,3
Прийом петльових діуретиків, (n, %)	26 (36,1 %)

Продовження таблиці 4.1.

Показник	Значення
іАПФ та/або БРА (n, %)	72 (100 %)
Блокатори Ca^{2+} каналів, (n, %)	21 (29,1 %)

Як видно із цих даних, вік пацієнтів склав в середньому $64,6 \pm 11,2$ роки, чоловіків було 26 (36,1 %), жінок - 46 (63,8 %). Обстеження, крім клінічного, включало доплерЕхоКГ з оцінкою показників структурно-функціонального стану серця, в тому числі діастолічної функції за даними трансмітрального кровотоку і тканинної доплерЕхоКГ, діастолічного стрес-тесту з оцінкою E/e' , пробу з шести хвилинною ходьбою та NTproBNP.

За величиною E , E/A , E/e' в спокої, ІОЛП, ШТР за алгоритмом ASE/EACVI (2016), оцінювали тиск наповнення лівого шлуночка та наявність або відсутність діастолічної дисфункції ЛШ (рисунок 2.2).

За результатами оцінки тиску наповнення лівого шлуночка, пацієнтів з симптомами СН розподілили на три групи: з нормальним (група 1), невизначеним (група 2), підвищеним (група 3) тиском наповнення ЛШ. В кожній із трьох груп, виділених за оцінкою тиску наповнення ЛШ, порівняли показники клінічного профілю, шести хвилинної ходи, структурно – функціонального стану серця, які були попередньо визначені, наявність чи відсутність СНзФВ ЛШ за ЄТК 2016 року.

При застосування алгоритму ASE/EACVI (2016), (рисунок 2.2.), серед 72 обстежених пацієнтів з симптомами СН без ФП, нормальний тиск наповнення лівого шлуночка (група 1) визначений у 14 (19,4 %), а підвищений - у 42 (58,8 %) хворих (група 3). Визначити тиск наповнення лівого шлуночка не вдалося у 16 (22,2 %) пацієнтів (група 2), зокрема через неможливість оцінити ШТР внаслідок відсутності регургітації крові через трикуспідальний клапан.

Як видно із даних таблиці 4.2, практично у всіх пацієнтів, не тільки групи 3, але і груп 1 (з нормальним тиском наповнення лівого шлуночка) і 2 була наявна дилатація ЛП, яку вважають структурною ознакою підвищеного тиску в ЛП, (за величиною ІОЛП). Погіршення діастолічного розслаблення (в спокої) e' середнє < 9 см/с виявлене у 50 % пацієнтів групи 1, 81,3 % групи 2 і 100 % в групі 3. Зростання тиску наповнення лівого шлуночка в спокої за показником $E/e' > 13$ у.о., не встановлене у жодного із пацієнтів 1 і 2 груп і у 35 (83,3 %) пацієнтів групи 3.

Таблиця 4.2.

Наявність і частота діагностичних критеріїв підвищеного тиску наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
$E/A \leq 0,8 + E \leq 50$ (n, %)	9 (64,2 %)	0**	0***##
$E/A \leq 0,8 + E > 50$ у.о. або $E/A > 0,8 - < 2,0$ у.о. (n, %)	5 (35,7 %)	16 (100 %) **	42 (100 %) **
$E/A > 2$ у.о. (n, %)	0	0	0
ІОЛП > 34 мл/м ² (n, %)	13 (92,8 %)	16 (100 %)	42 (100 %)
ШТР $> 2,8$ м/с (n, %)	1 (7,14 %)	Не визначався	42 (100 %) **
$E/e' > 13$ у.о. (n, %)	0	0	35 (83,3%) ***##

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 2

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів трьох груп наведена в таблиці 4.3. Як видно з її даних, середній вік хворих групи 3 був більшим, в порівнянні з двома іншими ($p < 0,05$ та $p < 0,01$), при зіставній частці пацієнтів старших за 70 років ($p > 0,05$). Пацієнти усіх груп не відрізнялись за статтю, частотою ІМ в анамнезі, ожиріння, супутніх ЦД 2 типу, ХОЗЛ, ХХН, анемії. Однак, важкість симптомів СН відповідно до класифікації NYHA в групі 3

була значно більшою ($p<0,01$), за відсутності відмінностей між групами 1 та 2, що підтверджується результатами тесту з шести хвилинною ходою (таб.4.3).

Таблиця 4.3.

Клінічна характеристика, дані проби шести хвилинної ходи та лікування пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
Вік, роки (M±SD)	61,0±10,2	62,5±9,3	66,2±10,1 ^{***}
Вік >70 років (n,%)	2 (14,2 %)	4 (25 %)	8 (18,6 %)
Чоловіки (n,%)	8 (57,1 %)	9 (60,0 %)	25 (58,1 %)
Жінки (n,%)	6 (42,8 %)	6 (40,0 %)	18 (41,8 %)
I ФК за NYHA (n,%)	11 (100 %)	16 (100 %)	0 ^{***}
II ФК за NYHA (n,%)	0	0	30 (41,6 %) ^{***}
III ФК за NYHA (n,%)	0	0	12 (16,6 %) ^{***}
Інфаркт міокарда в анамнезі (n,%)	5 (35,7 %)	5 (31,25 %)	22 (51,1 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м² (n,%)	5 (35,7 %)	5 (31,25 %)	18 (42,8 %)
ЦД 2 тип (n,%)	3 (21,4 %)	7 (46,6 %)	16(37,2 %)
ХОЗЛ (n,%)	3 (21,4 %)	5 (33,3 %)	12 (27,9 %)
ШКФ мл/хв/1,73 м² (M ± SD)	79,3±12,6	78,7±14,2	74,8±18,2
ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (n,%)	0	3 (20 %)	7 (16,2 %)
Анемія (n,%)	1 (7,1 %)	0	7 (16,2 %)
Тесту з шестихвилинною ходою, м (M ± SD)	520,3±50,2	458,3±40,5 ^{**}	328,3±55,3 ^{***}

Продовження таблиці 4.3.

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
Петльові діуретики, (n,%)	0	5 (31,3 %) **	42 (100 %) ***#
Тіазидні діуретики, (n,%)	14 (100 %)	16 (100 %)	42 (100 %) ***#
іАПФ та/або БРА, (n,%)	13 (100 %)	16 (100 %)	42 (100 %) ***#
Блокатори Ca ²⁺ каналів, (n,%)	9 (64,2 %)	12 (75 %)	11 (26,1 %) ***#

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 2

Порівняльна оцінка середніх величин структурно-функціонального стану серця та рівня NTproBNP хворих трьох груп представлена в таблиці 4.4.

Як видно з її даних, хворі групи 1 і 2 не мали відмінностей за середніми величинами показників систолічної функції ЛШ і його ремоделювання, а також частотою ГЛШ (всі $p > 0,05$), тоді, як в групі хворих з підвищенням тиску наповнення лівого шлуночка в спокої, порожнина ЛШ, ТЗС, ІММЛШ були достовірно більшими, а ФВ ЛШ, ВТС – меншими ($p < 0,01$ та $p < 0,05$). Аналогічна закономірність відмічалась, при порівнянні ІОЛП, СТЛА, дилатація правого шлуночка, та ШТР ($p < 0,01$, табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Порівняльна оцінка середніх величин структурно-функціонального стану серця та рівня NTproBNP, хворих трьох груп

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
КДІ ЛШ, мл/м ² (M ± SD)	59,2±4,5	61,1±3,2	78,7±4,6 ***#
КСІ ЛШ, мл/м ² (M ± SD)	21,7±4,3	24,4±2,9	35,7±3,1 ***#

Продовження таблиці 4.4.

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
ТЗС ЛЖ, см (M ± SD)	1,20±0,12	1,23±0,52	1,29±0,17 ^{*#}
ВТС у.о. (M ± SD)	0,44±0,04	0,42±0,07	0,41±0,03 ^{**}
Тип ремоделювання ЛШ (n,%)			
Норма	0	0	0
Концентрична гіпертрофія	14 (100 %)	14 (93,7 %)	25 (59,5 %) ^{**##}
Ексцентрична гіпертрофія	0	1 (6,3 %)	17 (40,4 %) ^{**##}
ФВ ЛШ % (M ± SD)	60,3±3,4	58,7±4,2	54,2±3,7 ^{**}
ІОЛП мл/м ² (M ± SD)	35,1±1,6	36,9±1,8	43,3±3,6 ^{**##}
ІММЛШ г/м ² (M ± SD)	129,5±11,2	138,4±9,2	150,8±6,9 ^{**#}
СТЛА мм рт.ст (M ± SD)	25,4±3,6	27,6±4,2	48,4±8,3 ^{**##}
Дилятація правого шлуночка, см (M ± SD)	2,51±0,14	2,67±0,48	3,1±0,31 ^{*##}
ШТР м/с (M ± SD)	2,77±0,91		3,61±0,72 ^{**}
Е/А у.о. см/с (M ± SD)	0,75±0,15	1,12±0,32	1,64±0,46 ^{**}
Е/е'>13 у.о. (M ± SD)	11,5±0,7	12,3±1,3	16,2±1,5 ^{**##}
е' середнє <9 см/с (M±SD)	8,59±0,54	7,47±0,45	5,8±0,67 ^{**##}
NTproBNP пг/мл (M±SD)	110,5±64,2	410,5±70,2 ^{**}	874,6±107,3 ^{**##}

* - p <0,05, ** - p <0,01 при порівнянні з групою 1

- p <0,05, ## - p <0,01 при порівнянні з групою 2

Оцінка показників діастолічної функції свідчить про більш виражене зменшення швидкості розслаблення е' в хворих групи 3 в порівнянні з такими 1 та 2 груп, що асоціювалось з збільшенням середніх величин показника Е/е' у спокої (p<0,01), за відсутності відмінностей між 1 і 2 (p>0,05).

Інтегральна оцінка стану діастолічної функції міокарда ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) (рис. 2.3.) (табл. 4.5) в пацієнтів груп 1 і 2 була практично неможливою в наслідок великої кількості невизначених результатів (50 % і 81,3 % відповідно). Водночас у всіх пацієнтів з підвищеним тиском наповнення лфвого шлуночка (група 3) встановлено діастолічна дисфункція ЛШ.

Таблиця 4.5.

Оцінка стану діастолічної функції ЛШ за ASE/EACVI 2016 року у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
Незмінений (n,%)	7 (50 %)	3 (18,7 %)**##	0***
Невизначений (n,%)	7 (50 %)	13 (81,3 %)*	0***
Порушений (n,%)	0	0	42 (100 %)**##

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 2

Діастолічний стрес-тест проведений у 37 хворих з E/e' спокою < 13 , в т.ч. в групі 1 – у всіх 14 хворих, 2 у всіх 16 хворих, 7 хворих або 16,7 % групи 3. E/e' при фізичному навантаженні підвищився понад 13 у 5 (35,7 %) хворих групи 1, 10 (62,5 %) хворих групи 2 – та всіх 7 хворих групи 3 ($p_{1-3} < 0,01$).

За критеріями ЄТК (2016) [6] (табл. 4.6.) СНЗФВ діагностували у всіх хворих групи 3, тобто з підвищеним тиском наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), та у всіх хворих групи 2, з невизначеним тиском наповнення ЛШ. В хворих групи 1 з нормальним тиском наповнення ЛШ, за критеріями ЄТК (2016), які враховують рівень NTproBNP, діагноз СНЗФВ слід було встановити 3 (21,4 %) хворим.

Таблиця 4.6.

Наявність і частота діагностичних критеріїв СНзФВ ЛПШ за рекомендаціями ЄТК 2016 року у пацієнтів груп 1, 2, 3

	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	Група 3 (n=42)
NTproBNP > 125 пг/мл (n, %)	3 (21,4 %)	16 (100 %) **	42 (100 %) **
ІММЛШ > 115 г/м² (n, %)	14 (100 %)	16 (100 %)	42 (100 %)
ІОЛП > 34 мл/м² (n, %)	13 (92,8 %)	16 (100 %)	42 (100 %)
е' середнє < 9 см/с (n, %)	7 (50 %)	13 (81,3 %) *	42 (100 %) **
е' середнє < 9 см/с + E/e' > 13 (n, %)	0	0	35 (83,3%) ***#
E/e' > 13 у.о. після стрес-тесту (n, %)	5 (35,7 %)	10 (62,5 %)	42 (100 %) ***#
Діагноз СН за критеріями ЄТК 2016 р.	3 (21,4 %)	16 (100 %) **	42 (100 %) ***#

* - p < 0,05, ** - p < 0,01 при порівнянні з групою 1

- p < 0,05, ## - p < 0,01 при порівнянні з групою 2

Таким чином у пацієнтів всіх груп була наявна дилатація ЛПШ за величиною ІОЛП. Серед пацієнтів з нормальним тиском наповнення погіршення діастолічного розслаблення (в спокої) е' середнє < 9 см/с було виявлене у 50 % пацієнтів, у 81,3 % з невизначеним тиском наповнення і 100 % з підвищеним. Зростання тиску наповнення лівого шлуночка в спокої за показником E/e' > 13 у.о., встановлено у 35 (83,3 %) пацієнтів з підвищеним тиском наповнення за алгоритмом ASE/EACVI 2016.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Ярема ТО, Єрошкін ЮМ, Кононенко НО. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті. Український терапевтичний журнал. 2018; (2): 5–13.
2. Василенко ОВ. Зв'язок індукованого фізичним навантаженням підвищення тиску наповнення лівого шлуночка зі змінами рівня NTproBNP та гіпертрофією лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018; (2): 77–82.
3. Vasylenko O, Prudkyi I, Katsytadze I. Case of acute decompensation in patient with diastolic left ventricul dysfunction and extraordinary obesity. European Journal of Heart Failure. 2017; (19): 194.

РОЗДІЛ 5.

АРТЕРІАЛЬНА І ШЛУНОЧКОВА ЖОРСТКІСТЬ, АРТЕРІАЛЬНО-ШЛУНОЧКОВЕ СПОЛУЧЕННЯ І ПУЛЬСУЮЧЕ НАВАНТАЖЕННЯ НА ЛШ У ПАЦІЄНТІВ З АГ І СНЗФВ ЛШ З УРАХУВАННЯМ ВИРАЖЕНОСТІ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Відомо, що СНЗФВ ЛШ в більшій мірі асоціюється з діастолічною дисфункцією. Але останніми роками стали обговорюватися інші патофізіологічні механізми, зокрема підвищення жорсткості аорти, внаслідок старіння і дії факторів ризику, яке призводить до зростання післянавантаження ЛШ. Останнє викликає підвищення систолічної жорсткості ЛШ, механізми спрямований на забезпечення оптимального шлуночково-артеріального сполучення, але може погіршувати діастолічне розслаблення міокарду, що сприяє розвитку ішемії [131]. Виникло також питання щодо «нормальності» систолічної функції ЛШ таких пацієнтів, особливо - при фізичному навантаженні (ФН), при незмінній ФВ [131, 133].

Для інтегральної оцінки артеріальної жорсткості, використовують показник ефективного артеріального еластансу E_a [134]. Для забезпечення ефективного функціонування серцево-судинної системи (ССС) із постачання тканинам крові, артеріальна жорсткість має знаходитися у відповідності із так званою кінцево-систолічною жорсткістю ЛШ E_{es} , тобто шлуночковим еластансом. E_{es} (end systolic elastance) характеризує кінцево-систолічну залежність «тиск-об'єм» ЛШ і залежить як від інотропного стану, так і від геометрії ЛШ, а також пасивної систолічної жорсткості міокарду [119, 136]. 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 міокарду і ремоделювання ЛШ задля нормалізації систолічної напруги (stress) стінки.

Величини співвідношення E_a/E_{es} характеризують таким чином шлуночково-артеріальну взаємодію, яка визначає механічну ефективність і

продуктивність роботи серцево-судинної системи для забезпечення тканин кров'ю і киснем [134].

Роботи присвячені оцінці змін Ea/Ees у пацієнтів з АГ при розвитку СНзФВ ЛШ, нечисельні і в більшості мають суттєві обмеження, пов'язані з гетерогенністю пацієнтів та їх залучення до них у невеликій кількості [119, 131, 136]. Відсутністю верифікації діагнозу СН за сучасними діагностичними критеріями, щодо рівня натрійуретичних пептидів і показників структурних і функціональних змін ЛШ (ЄТК 2016) [6]. Дослідження, на етапах формування СНзФВ ЛШ, від підвищення кінцево-діастолічного тиску (КДТ) в ЛШ та тиску в лівому передсерді (ЛП) лише при ФН за відсутності змін в спокої до наявності підвищення тиску в спокої взагалі відсутні.

Для вирішення цього завдання у включених в наше дослідження 72 гемодинамічно стабільних хворих з АГ, симптомами ХСН I-III ФК та ФВ ЛШ $\geq 50\%$ і синусовим ритмом, яких ми розділили на три групи за відсутністю критеріїв діагнозу СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК 2016 р [6, 131], групу 1 склали пацієнти, які мали значення NTproBNP <125 пг/мл ($n=11$), СН встановлена лише за двома структурними критеріями (група 2, $n=26$) та наявністю СН із структурними і функціональними критеріями - $e' \text{ середнє } <9 \text{ см/с}$ і $E/e' >13$ у.о. (група 3, $n=35$), ми визначили показники Ea , Ees , Ea/Ees , пульсової хвилі та ендотелій залежної вазодилатації. Методи обстеження викладені в розділі 2.2. Клінічна характеристика та результати визначення структурно-функціонального стану серця і рівня NTproBNP груп наведена в розділі 3 (табл. 3.1). З дослідження ми виключили пацієнтів з фібриляцією передсердь ($n=37$, 51,3 %), оскільки показники пульсуючого навантаження цій категорії хворих було неможливо визначити.

При оцінці показників брахіального і центрального АТ (табл.5.1.), незважаючи на більші рівні бСАТ і цСАТ в групі 3, порівняно з двома першими ($p < 0.01$), рівні брахіального і центрального ПАТ в трьох групах не відрізнялися (всі $p > 0.05$). Аналіз показників аугментації САТ в аорті показав

суттєве підвищення АР і ALx 75 % лише у пацієнтів СН групи 3 із E/e' в спокої >13 у.о. порівняно з двома іншими групами, що супроводжувалося збільшенням в цій групі ШПХ_{кф} (порівняно з показниками в групах 1 і 2, всі $p<0,01$) [134]. В той же час ендотелій залежна вазодилатація за даними манжеточної проби була зменшеною вже у пацієнтів групи 2 СН без суттєвої діастолічної дисфункції в спокої (порівняно із групою 1 без СН - на 38,5 %, $p<0,01$) за відсутності суттєвих відмінностей порівняно з пацієнтами з СН і E/e'>13 в спокої ($p>0,05$, табл.5.1).

Таблиця 5.1.

Показники брахіального і центрального артеріального тиску, пульсової хвилі, артеріальної і шлуночкової жорсткості, шлуночково-артеріального сполучення і ендотелій-залежної вазодилатації (M±SD) у пацієнтів трьох груп

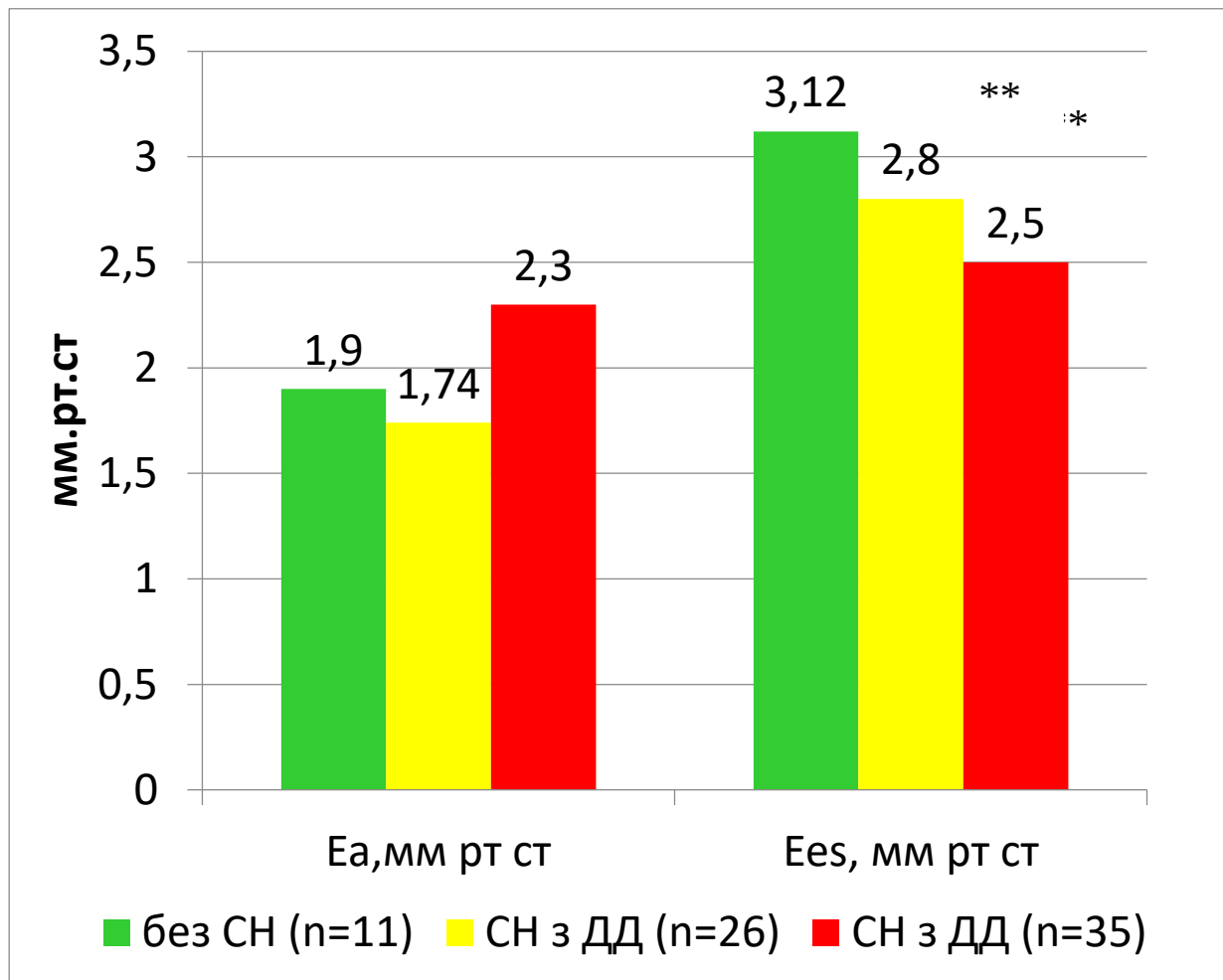
Показник	Група 1 (n=11)	Група 2 (n=26)	Група 3 (n=35)
бСАТ мм рт.ст	133,86±9,7	137,3±6,9	148,7±5,7**##
цСАТ мм рт.ст	123,36±1,7	125,78±4,9	136,8±11,2*##
бПАТ мм рт.ст	66,7±6,4	67,5±7,4	72,4±6,8
цПАТ мм рт.ст	47,4±7,5	54,3±10,1	56,1±9,7
ЧСС уд/хв	75,4±8,3	71,4±5,6	67,8±4,3#
АР мм рт.ст	16,24±2,41	17,6±5,3	21,65±5,92**##
ALx 75% (n, %)	18,9±2,53	21,3±6,3*	36,8±4,87**##
ШПХ _{кф} м/с	10,8±1,3	11,9±3,2	13,7±4,58**##
Еа мм рт.ст	1,9±0,39	1,74±0,48	2,3±0,12
Еes мм рт.ст	3,12±0,81	2,8±0,9**	2,5±0,7**
Еа/Еs 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**

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ в порівнянні з пацієнтами групи 1 # $p<0,05$ ## $p<0,01$ в порівнянні з пацієнтами групи 2

Дані таблиці 5.1. і рисунку 5.1 та 5.2 свідчать про те, що хворі усіх груп були зіставні за величиною Еа ($p>0,05$). В хворих групи 2 із СН з незмінним E/e' в спокої показника Еes був меншим, на 12,8 % порівняно з хворими 1

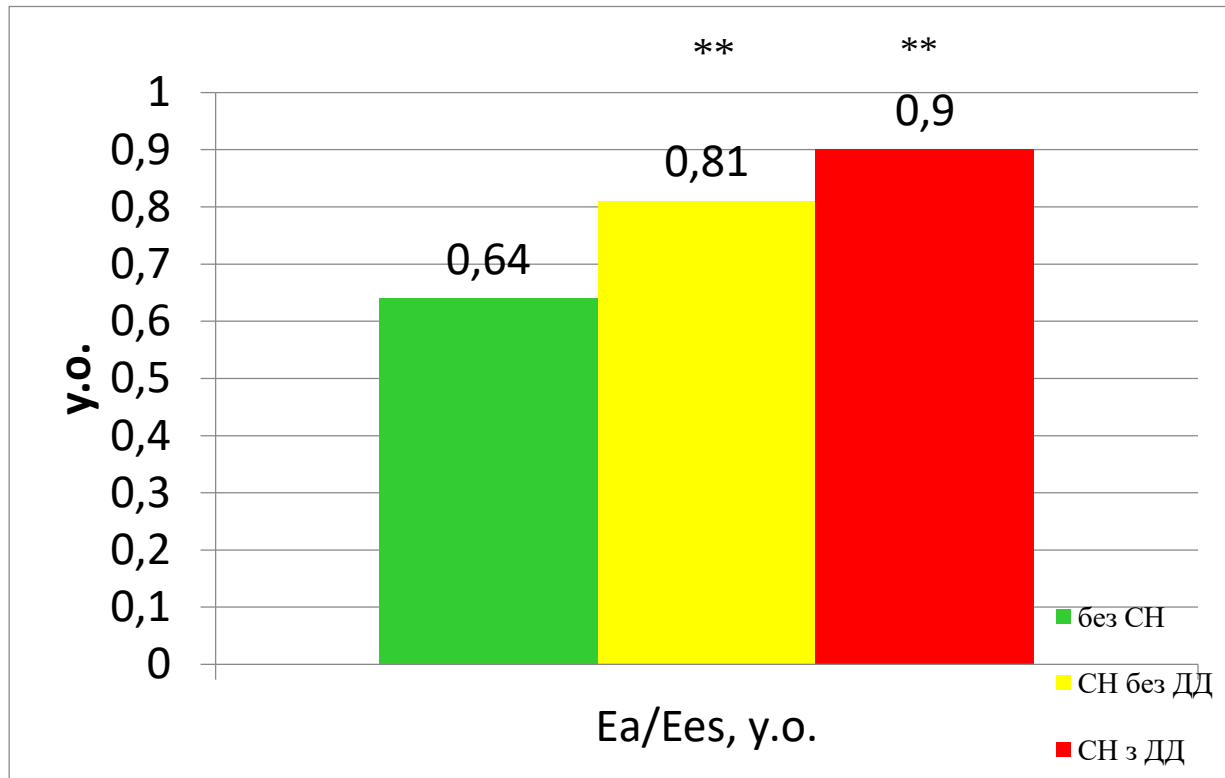
групи (без СН) ($p < 0,01$), що супроводжувалось збільшенням E_a/E_{es} (на 21 %, $p < 0,01$). В той же час, в групі 3 із підвищенням E/e' в спокої величини обох показників не відрізнялися від таких в групі 2 із початковою СН (всі $p > 0,05$, табл. 5.1., рис 5.1 та 5.2).

Рисунок 5.1. Середні величини E_a , E_{es} в пацієнтів трьох груп



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ в порівнянні з пацієнтами групи без СН

Рисунок 5.2. Середні величини Ea/Ees в пацієнтів трьох груп



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ в порівнянні з пацієнтами групи без СН

При порівнянні показників пульсуючого навантаження пацієнтів з АГ та супутньою ІХС з пацієнтами з АГ та без ІХС хворі відрізнялись лише за показниками брахіального артеріального тиску ($p < 0,05$) за відсутності таких відмінностей між показниками цСАТ, бПАТ, цПАТ, АР, ALx 75 % та ШПХ_{кф} (табл. 5.2). Такий аналіз, був обумовлений тим, що хворі з супутньою ІХС отримували постійну терапію β-блокаторами, що за даними літератури [59], може призводити до більших значень показників пульсової хвилі.

Таблиця 5.2

Показники брахіального і центрального артеріального тиску, пульсової хвилі, артеріальної і шлуночкової жорсткості, шлуночково-артеріального сполучення і ендотелій-залежної вазодилатації ($M \pm SD$) у пацієнтів з АГ та супутньою ІХС (група 1) та в пацієнтів з АГ за її відсутності (група 2)

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=33)
бСАТ мм рт.ст	124,47±6,3	131,4±4,9*
цСАТ мм рт.ст	121,36±5,7	126,56±4,2
бПАТ мм рт.ст	66,5±7,2	68,5±4,4
цПАТ мм рт.ст	52,4±6,5	54,3±8,7
ЧСС уд/хв	72,3±7,3	73,4±5,8
АР мм рт.ст	18,2±4,6	19,6±7,3
ALx 75% (n,%)	26,3±4,5	29,3±7,3
ШПХ _{кф} м/с	12,4±2,3	12,9±4,2
Еа мм рт.ст	1,86±0,56	1,92±0,74
Еes мм рт.ст	2,6±0,41	2,5±0,34
Еа/Еs у.о.	0,87±0,21	0,89±0,36
ЕЗВД %	7,92±0,08	8,36±0,06

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ в порівнянні з пацієнтами групи 1

Як показали результати кореляційного аналізу (табл. 5.3), у пацієнтів із верифікованою за рекомендаціями ЄТК 2016 року СН, відмічена тісна кореляція Еа з Еes ($r=0,836$, $p < 0,01$, рис. 5.3), а також ШПХ_{кф} ($r=0,705$, $p < 0,01$), цПАТ ($r=0,760$, $p < 0,05$), NTproBNP ($r=0,642$, $p < 0,02$, рис. 5.3), е'середнє ($r = -0,715$, $p < 0,01$) і Е/е' в спокої ($r=0,639$, $p < 0,01$, рис.5.4), за відсутності такої з віковим ALx 75 та ЕЗВД ($p > 0,05$). При оцінці кореляційних зав'язків Еes з показниками гемодинаміки, аугментації, NTproBNP, віком і діастолічної функції (е'середнє і Е/е') вони були відсутні.

Для Ea/Ees виявлена тісна кореляція із показниками діастолічної функції e' середнє ($r=0,607$, $p<0,01$) і E/e' спокою ($r=0,651$, $p<0,02$, рис. 5.4), а також Aix 75 ($r=0,627$, $p<0,03$), ЕЗВД ($r=0,52$, $p<0,04$) (табл. 5.3., рис. 5.3, рис. 5.4).

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки показників артеріальної та шлуночкової жорсткості і взаємодії із віком, показниками пульсової хвилі, діастолічної функції ЛШ, NTproBNP, ендотелій залежної вазодилатації у хворих с СНЗФВ ЛШ (n=74)

Показник	Ea (у.о.)		Ees (у.о.)		Ea/Ees (у.о.)	
	r	p	r	p	r	p
NTproBNP пг/мл	0,642	0,02	0,129	>0,05	0,022	>0,05
Вік, роки	0,05	>0,05	0,149	>0,05	0,097	>0,05
Ees (у.о.)	0,836	0,01			0,599	0,01
ШППХ _{кф} м/с	0,705	0,01	0,215	>0,05	0,243	>0,05
e' середнє см/с	-0,715	0,01	0,007	>0,05	0,607	0,01
E/ e' спокою у.о.	0,639	0,01	0,028	>0,05	0,651	0,02
цПАТ мм рт.ст	0,76	<0,05	0,035	>0,05	0,043	>0,05
Aix 75 %	0,175	>0,05	0,095	>0,05	0,627	0,03
Ендотелій залежна вазодилатація (%)	0,035	>0,05	0,180	>0,05	0,522	0,04

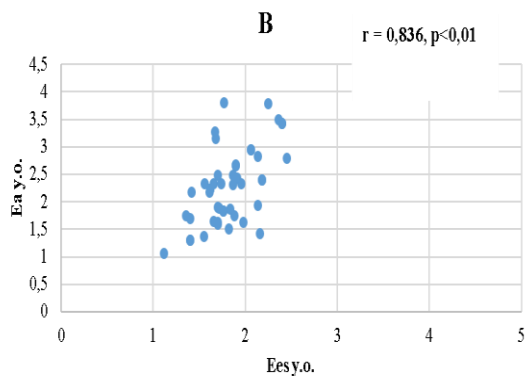
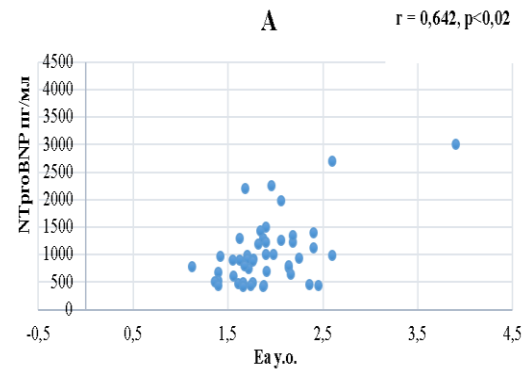


Рисунок 5.3. Кореляційний аналіз зв'язку рівня NTproBNP та Ea (A), Ees та Ea (B)

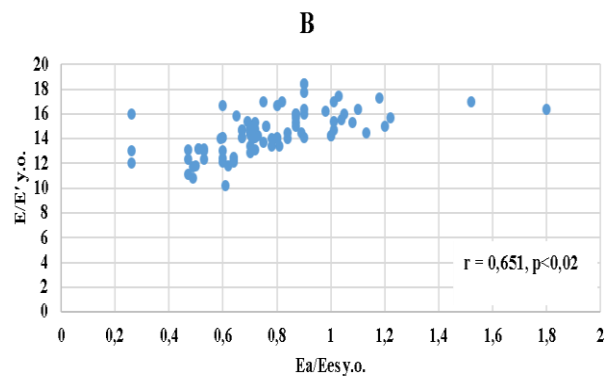
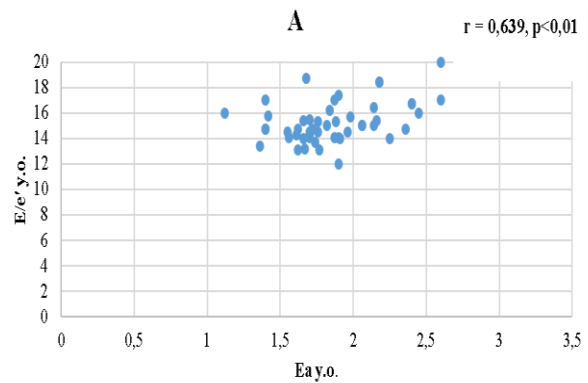


Рисунок 5.4. Кореляційний аналіз зв'язку рівня E/E' та Ea (A), E/E' та Ees/Ea (B)

Таким чином за отриманими нами даними, у пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ, порівняно із такими без СН, відзначається порушення шлуночково – артеріальної взаємодії за рахунок зниження кінцево-систолическої жорсткості ЛШ. При СН без суттєвої діастолічної дисфункції в спокої відповідним діагностичним критеріям ЄТК 2016 року. Ці зміни супроводжуються збільшенням ІММ ЛШ і ІОЛП на 7,7 % і 5,1 % та помірним зменшенням розслаблення міокарду (e' середнє на 23 %). Прогресування СН із розвитком діастолічної дисфункції в спокої не супроводжується подальшими змінами шлуночково-артеріального сполучення, однак асоціюється із підвищенням пульсового навантаження на ЛШ за даними показників аугментації пульсової хвилі AP, AIx і ШППХ_{кф}, розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ і зниженням ФВ ЛШ на 11,5 % по відношенню до пацієнтів з відсутністю діастолічної дисфункції у спокої, яка водночас залишається більшою за 50 %.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Сербін ДМ, Гуськов БВ, Саблін АВ, Мельниченко НВ. 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 лівого шлуночка за даними оцінки E/E' у спокої та при фізичному навантаженні. Сімейна медицина. 2018; (5): 89–95.
2. Amosova K., Vasylenko O., Rudenko J., Bezrodniy A., Mostbauer G., Prydkiy I., Lazarev P., Khodakivska O., Gorda I., Lazarieva K., Shishkina N., Burlachenko I. Interrelationship between changes of E/E' at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnea. Journal of Hypertension. 2018; (36): 30.

РОЗДІЛ 6

ХРОНОТРОПНИЙ РЕЗЕРВ І ЗМІНИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛШ ЗА ДАНИМИ Е/Е' У ПАЦІЄНТІВ З АГ ТА СНЗФВ ЗА ВІДСУТНОСТІ КРИТЕРІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В СПОКОЇ В УМОВАХ ПРОБИ З ДОЗОВАНИМ ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка є поширеною медичною проблемою, особливо в літніх людей, жінок і осіб з ожирінням та АГ [137]. Найчастішим початковим клінічним проявом цього синдрому є зниження толерантності до фізичного навантаження, котре обумовлене порушенням скоординованої взаємодії шлуночків, змінами артеріального тону та венозного повернення крові [138, 140].

Відомо, що діастолічна дисфункція в спокої може бути відсутньою при СНЗФВ ЛШ. Тому, актуальним є об'єктивізація толерантності до фізичного навантаження за допомогою проби з дозованим фізичним навантаженням і визначення внеску різних механізмів в її обмеження, зокрема, двастолічного резерва за даними оцінки неінвазивного маркера тиску наповнення ЛШ – E/e' під час фізичного навантаження і хронотропного резерва [137].

Зниження ударного об'єму в стані спокою та неналежне його зростання при ФН в пацієнтів з СН порівняно зі здоровими особами спричиняє компенсаторне зростання частоти серцевих скорочень [141]. Важливо пам'ятати, що ЧСС відображає динамічний баланс між симпатичною та парасимпатичною автономною нервовою системою. Одразу після завершення фізичних вправ, вплив симпатичної нервової системи на синоатріальний вузол зменшується, а парасимпатичної – зростає. Неналежне зниження ЧСС після фізичного навантаження асоціюється з підвищеним ризиком несприятливого прогнозу у безсимптомних пацієнтів [143].

Роль хронотропної недостатності, як одного з механізмів зниження толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з СНзФВ ЛШ вивчено недостатньо, а дані літератури досить суперечливі [144, 144], що обумовлює доцільність подальших досліджень.

Завданням цієї частини нашої роботи було визначити стан діастолічного резерва за даними оцінки E/e' і хронотропного резерва серця у пацієнтів з АГ та СНзФВ ЛШ за відсутності критеріїв діастолічної дисфункції в спокої в умовах проби з дозованим фізичним навантаженням. Для вирішення цього завдання в рамках проспективного дослідження ми провели велоергометричний тест з дозованим фізичним навантаженням і визначенням E/e' на останньому етапі тесту у 11 пацієнтів з клінічними ознаками СН і АГ та ФВ ЛШ $>50\%$ і незмінним NTproBNP, що свідчило про відсутність СН за критеріями ЄТК 2016р (група 1) і у 28 таких пацієнтів із підвищеним рівнем NTproBNP з наявністю структурних критеріїв за відсутності функціональних (група 2). Клінічна характеристика груп надана в розділі 3 (табл. 3.1.) і методика проведення стрес-тесту в розділі 2.2.

В обох групах величини E/e' в спокої знаходились в межах «сірої зони» від 9 до 13 у.о. [137].

Як було показано в розділі 3 (табл. 3.2.), пацієнти обох груп були зіставні між собою за величиною КДІ, КСІ та ФВ ЛШ ($p>0,05$). Хоча вони не відрізнялись за середніми величинами E/e' , величини e' латеральне, септальне та середнє у пацієнтів 2 групи з СН були значно нижчі, ніж в 1 групі без СН ($p<0,01$, таблиця 3.3). З урахуванням відмінностей в показниках трансмітрального кровотоку (таблиця 3.3, $p<0,01$ та $p<0,05$), це могло свідчити про погіршення активного розслаблення ЛШ.

За результатами тесту з дозованим фізичним навантаженням (табл. 6.1) в групі 2 з СН значно менша кількість пацієнтів досягла субмаксимального ЧСС в порівнянні з групою 1 (39,2 % проти 72,7 %, $p<0,05$). Час роботи та виконане навантаження в них були меншими, відповідно на 16,69 % і 25,14 %.

При співставних величинах вихідної ЧСС в спокої, ЧСС у пацієнтів з СН була на 3,11 % вищою, а на останньому етапі на 13,1 % нижчою ($p<0,01$). Хронотропний резерв та подвійний добуток на останньому етапі дозованого фізичного навантаження у пацієнтів групи 2 з СН були значно знижені на 38,23 % та 12,09 % ($p<0,01$).

Таблиця 6.1.

Показники тесту з дозованим фізичним навантаженням, в пацієнтів двох груп (n= 39)

Показник	Група 1 (n=11)	Група 2 (n=28)
Досягли субмаксимального ЧСС (n, %)	8 (72,7 %)	11 (39,2 %)*
Причини передчасного закінчення проби:		
- Ішемічні зміни на ЕКГ (n, %)	1 (9,1 %)	3 (10,7 %)
- Задихка, загальна слабкість (n, %)	2 (18,2 %)	10 (35,7 %)
- Біль, слабкість в нижніх кінцівках (n, %)	0 0	3 (10,7 %)* 1 (3,5 %)
Час виконаної роботи (хв) ($M \pm SD$)	8,75±1,4	7,29±1,9*
Виконане навантаження, Вт ($M \pm SD$)	70,4±18,7	52,7±20,0**
ЧСС :		
- Вихідне ($M \pm SD$)	65,5±6,4	67,6±5,7
- Проміжний етап ($M \pm SD$)	102±9,7	85,9±7,5*
- Пікове навантаження ($M \pm SD$)	141,2±13,3	122,7±17,1**
Хронотропний резерв на піку ФН	68,8±20,9	42,5±24,6**

Продовження таблиці 6.1.

Показник	Група 1 (n=11)	Група 2 (n=28)
CAT:		
- Вихідний (M ± SD)	126,2±8,2	130,5±10,9
- На проміжному етапі (M ± SD)	144,6±7,67	144,5±7,8
- Пікове навантаження (M ± SD)	158,8±7,7	160,8±15,1
Подвійний добуток (ПД):		
- Вихідний (M ± SD)	82,5±8,6	88,3±10,1
- На проміжному етапі (M ± SD)	132,64±45,3	126,4±26,4
- На останньому етапі (M ± SD)	224,25±22,6	197,1±31,4**

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при порівнянні з групою 2

За результатами кореляційного аналізу, хронотропний резерв та подвійний добуток на максимальному навантаженні в пацієнтів групи 2 прямопропорційно корелювали з виконаним навантаженням ($r = 0,665$, $p < 0,01$ та $r = 0,675$, $p < 0,02$) та часом навантаження ($r = 0,587$, $p < 0,01$ та $r = 0,577$, $p < 0,01$), а DT – з часом виконаної роботи ($r = 0,635$, $p < 0,01$). E/e' при ФН оберненопропорційно корелював з виконаним навантаженням ($r = - 0,619$, $p < 0,01$; табл. 6.2). Слід відмітити відсутність достовірного кореляційного зв'язку толерантності до фізичного навантаження і часу навантаження з віком, напруженням стінки ЛШ за величинами NTproBNP, діастолічним розслабленням в спокої за даними e'середнє, показниками артеріальної жорсткості, ШППХ_{кф}, цПАТ, індексу аугментації, а також ендотелій залежної вазодилатації в спокої (всі $p > 0,05$).

Таблиця 6.2.

Кореляційний аналіз показників тесту з дозованим фізичним навантаженням з хронотропним резервом та показників діастолічної функції, пульсової хвилі і рівнем NTproBNP у пацієнтів з АГ та клінічними ознаками СН (n=39)

Показник	Виконане навантаження (BT)		Час виконаної роботи (хв)	
	r	p	r	p
NTproBNP пг/мл	0,095	>0,05	0,039	>0,05
Вік, роки	0,063	>0,05	-0,009	>0,05
Хронотропний резерв на останньому етапі	0,665	<0,01	0,587	>0,05
ШППХ _{кф} м/с	0,118	>0,05	0,012	>0,05
e' середнє см/с	0,213	>0,05	0,206	>0,05
Подвійний добуток на останньому етапі	0,675	<0,02	0,577	<0,01
DT мсек	0,141	>0,05	0,635	<0,02
цПАТ мм рт.ст	0,046	>0,05	-0,082	>0,05
Aix%	-0,161	>0,05	0,151	>0,05
Ендотелій залежна вазодилатація (%)	0,055	>0,05	0,053	>0,05
E/e' на навантаженні у.о.	-0,619	<0,02	-0,033	>0,05

Продовження таблиці 6.2.

Показник	Виконане навантаження (BT)		Час виконаної роботи (хв)	
	r	p	r	p
Е/е' спокою у.о.	-0,217	>0,05	-0,168	>0,05
Тест з шестихвилинною ходою м	0,006	>0,05	0,154	>0,05
ІОЛП мл/м ²	-0,156	>0,05	-0,140	>0,05

У всіх пацієнтів груп 1 і 2, величина Е/е' в спокої, були в межах від 9 до 13, що відповідає, так званій «сірій зоні» значень цього показника. Тому, для уточнення ознак можливого підвищення тиску наповнення ЛШ, їм провели діастолічний стрес-тест, за результатами котрого у переважної більшості (78,5 %) пацієнтів групи 2 показник Е/е' при ФН перевищив 13 у.о., що свідчить, про зростання тиску наповнення лівого шлуночка [146]. У 9 (81,8 %) з 11 пацієнтів групи 1 Е/е' при ФН залишився меншим за 13 у.о. (рис. 6.1.)

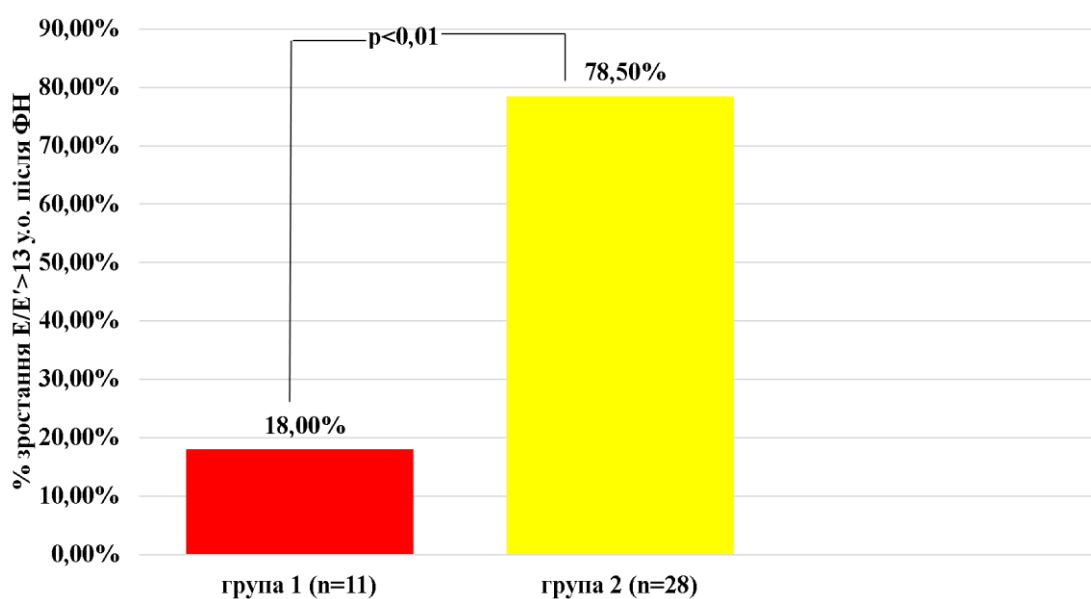


Рисунок 6.1 Відсоток зростання Е/е' >13 при ФН у пацієнтів 1 і 2 груп.

Тісну кореляцію E/e' з кінцево-діастолічним тиском ЛШ, тиску наповнення ЛШ або тиску заклинювання легеневих артерій, при їх безпосередньому вимірюванні, доведено в низці досліджень [148, 149, 150]. Також встановлено прийнятну для клінічної практики чутливість і специфічність величини E/e' понад 13 у.о., як маркера підвищеного кінцево-діастолічний тиск/тиск наповнення лівого шлуночка/тиск заклинювання легеневих артерій, в спокої і при фізичному навантаженні у таких хворих.

Для визначення чутливості та специфічності E/e' було обстежено 39 пацієнтів, 28 з них мали ознаки СН та рівень NTproBNP >125 пг/мл, а у 11 була відсутня СН. Результати дослідження виявили позитивний результат у вигляді підтвердження наявності діастолічної дисфункції та СН за рівнем NTproBNP у 28 пацієнтів і відсутність у 11, що дає підставу стверджувати про 100 % чутливість та специфічність даного критерію, як маркера підвищеного тиску у лівому шлуночку.

Надійність неінвазивного діагностичного стрес-тесту в т.ч. з оцінкою кінцево-діастолічного тиску, тільки за одним показником - E/e' у хворих з симптомами та клінічними ознаками СНзФВ ЛШ підтверджена в ряді досліджень [148, 151], що дозволило рекомендувати його для практичного використання з метою уточнення діагнозу СНзФВ ЛШ [150].

Збільшення серцевого викиду під час фізичного навантаження є одним з важливих механізмів, що зумовлює фізичну працездатність у здорових осіб та пацієнтів з СН [151]. На думку групи науковців на чолі з D.W.Kitzman знижена толерантність до фізичного навантаження є результатом неможливості реалізувати механізм Франка-Старлінга, у даної категорії хворих, через наявну у них діастолічну дисфункцію [152], що й підтвердили результати нашого дослідження, котрі доводять тісний зв'язок показників діастолічної функції, DT та E/e' з часом виконаної роботи та виконаним навантаженням. Отримані нами дані вперше продемонстрували також значущість обмеження хронотропного резерву в зниженні толерантності до фізичного навантаження

у пацієнтів із верифікованою, відповідно до останніх рекомендацій ЄТК 2016 року, початковою СНзФВ ЛШ із критерієм $E/e' < 13$ у.о. спокою. Подібні результати отримані В. Bourlag та співавтори (2016р), В. Dhakal та співавтори (2015р) у пацієнтів з СНзФВ ЛШ та діастолічною дисфункцією в спокої та тиском заклинювання легеневих капілярів >15 мм рт. ст. в спокої.

Зменшення хронотропного резерву при СНзФВ ЛШ може пояснюватися порушенням автономного забезпечення фізичного навантаження із гальмуванням зменшення парасимпатичного тону, функціонування барорецепторного рефлексу в умовах порушення податливості артерій з віком і внаслідок АГ.

Водночас Phan зі співавторами (2010 р), вказують, що хронотропна недостатність може бути адаптованим механізмом при СН з метою покращення діастолічного наповнення ЛШ.

У будь якого випадку, факт зменшення хронотропного резерву, який корелює із зниженням толерантності до фізичного навантаження, свідчить про недоцільність застосування β -АБ в лікуванні таких пацієнтів.

Отже, в пацієнтів з АГ та ознаками СНзФВ ЛШ і незмінним E/e' в спокої, порівняно з такими з АГ без СН, зниження толерантності до фізичного навантаження на 25,14 % асоціюється зі зменшенням хронотропного резерву на 38,23 %. Фенотип СНзФВ ЛШ без критеріїв діастолічної дисфункції в спокої NTproBNP >125 пг/мл визначається зростанням $E/e' > 13$ у.о. в ВЕМ-пробі з дозованим фізичним навантаженням в 78,5 % випадків проти 18 % у пацієнтів АГ з незмінним NTproBNP.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Бурлаченко ІІ, Сиченко ЮО, Саблін АВ, Мельниченко НВ. Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з

артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Сімейна медицина. 2018; (4): 74–79.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Розповсюдження серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ), як мінімум не поступається такою серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду ЛШ [1], при настільки ж несприятливому прогнозі [1]. На відміну від хворих з СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), виживаність яких за останні 20 років суттєво покращилась завдяки встановленню в багаточисельних рандомізованих клінічних дослідженнях ефективних методів лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ, але не для СНзФВ.

Негативні результати всіх клінічних досліджень у таких хворих обумовлені як відсутністю, до недавнього часу, чітких критеріїв неінвазивної діагностики, що змушувало до постановки цього діагнозу методом виключення [7,10] так і множинністю патофізіологічних механізмів СН, та відповідно, гетерогенністю її фенотипів [9,11].

Сучасний алгоритм діагностики СНзФВ Європейського товариства кардіологів (ЄТК), опублікований у 2016 році, передбачає підвищення N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) >125 пг/мл та наявність мінімум одного з трьох критеріїв: двох структурних (гіпертрофія ЛШ та дилатація лівого передсердя (ЛП)) та функціонального – швидкостей руху септальної ($e'_{\text{септ}}$) та латеральної ($e'_{\text{лат}}$) ділянок фіброзного кільця мітрального клапана у діастолу, а також середньої від них (e'), та величини показника $E/e' > 13$ за даними тканинної доплерографії [6].

Натрійуретичні пептиди (НУП) – BNP, NTproBNP широко використовуються в діагностиці СН, а особливо для СН зі зниженою ФВ ЛШ. Вираженість їх підвищення при СНзФВ ЛШ, значно менша, ніж при СН із зниженою ФВ, за відсутності дилатації ЛШ, яке значною мірою визначає діастолічне напруження його стінки [34]. Однак в поодиноких роботах із інвазивним вимірюванням тиску у ЛШ і легеневих капілярах, з'ясувалось, що

приблизно 30 % пацієнтів з СНзФВ ЛШ мають «нормальні» рівні НУП в спокої, що пояснюється відсутністю підвищеного ТНЛШ за таких умов [35]. Поточні рекомендації ЄТК 2016 року з діагностики СН, рекомендують встановлювати діагноз СНзФВ ЛШ при значно нижчих рівнях НУП [6]. Водночас є роботи, які вказують на недостатню специфічність цих чисельних критеріїв у пацієнтів з коморбідностями, зокрема, з ФП [36]. Є також дані щодо хибно-низьких рівнів НУП у пацієнтів з ожирінням [37].

Слід відмітити емпіричний характер вибору рівня біохімічного маркера, значно нижчого ніж в попередніх рекомендаціях (W.J. Paulus, 2007) та критеріях, використаних багатьма експертами (TOPCAT, 1-Preserve та інші), що знижує його специфічність [91, 92]. Сумніви викликає й те, що функціональні критерії відображають діастолічне розслаблення та рівень тиску у ЛП (ТЛП) у спокої, що не дозволяє діагностувати початкову СН, коли у спокої кінцево діастолічний тиск (КДТ) у ЛШ та ТЛП – нормальні, але збільшуються при фізичному навантаженні (ФН). Дослідники, що проводили стрес-тест з інвазивним вимірюванням КДТ ЛШ та/або тиску заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК), встановили такий феномен приблизно у половини хворих з симптомами та ознаками СНзФВ ЛШ та незмінним тиском наповнення ЛШ в спокої та нормальним рівнем NTproBNP [16, 5, 1, 17]. М. Obokata та співавт. дійшли висновку, що чутливість критеріїв ЄТК-2016 [6] складає лише 60 %, при специфічності 75 %, в той час, як приєднання до них одного показника діастолічної функції - $E/e' > 14$ при ФН підвищувала чутливість до 90 % при незначному зниженні специфічності (71%) [17].

Хворих з симптомами й ознаками СНзФВ та погіршенням діастолічного наповнення з $E/e' > 14$, тільки при ФН, S.J. Shah та співавтори, запропонували виділити в окремий фенотип СН, на відміну від фенотипів з підвищенням тиску наповнення ЛШ в спокої та вираженою легеневою гіпертензією та правошлуночковою недостатністю [27]. Однак, порівняльна характеристика фенотипів за клінічним профілем хворих, характером та тяжкістю

структурних та функціональних змін серця, рівнем NTproBNP та відповідністю сучасним (2016) критеріям діагнозу СНзФВ ЛШ у хворих з симптомами та ознаками СН, в залежності від оцінки наявності і ступеню порушення діастолічного наповнення ЛШ в спокої, при ФН за даними доплер ЕхоКГ не проводилась.

Внаслідок відсутності до недавнього часу загальноприйнятих критеріїв структурних і функціональних змін ЛШ і ЛП, котрі відображали би порушення діастолічного розслаблення, наповнення і міокардіального стресу (NTproBNP), що ускладнювало діагностику СНзФВ ЛШ. Теж саме стосується й щодо обґрунтованості висновків переважної більшості ранніх досліджень присвячених СНзФВ ЛШ.

Така проблема особливо гостро постає в разі необхідності виділення і обґрунтування окремих клініко-патофізіологічних фенотипів в популяції таких пацієнтів, яка є доволі гетерогенною за різними патогенетичними механізмами розвитку СН, зокрема екстракардіальним, і коморбідними станами. Тому наше дослідження, яке враховує наявність у пацієнтів критеріїв СНзФВ ЛШ ЄТК 2016 р, є доволі цінним з наукової і практичної точки зору.

Водночас критерії ЄТК мають суттєві обмеження. Це відсутність достатньої верифікації за даними інвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ або тиску у лівому передсерді, в тому числі в умовах фізичного навантаження і врахування діагностично значущих змін їх неінвазивних маркерів, зокрема E/e' , при фізичному навантаженні за відсутності таких у спокої. Як наслідок алгоритм ЄТК не дозволяє достатньо надійно діагностувати початкову СНзФВ ЛШ, що і було показано в єдиному на сьогоднішній день невеликому дослідженні М. Obokata та співавторів (2018) [77].

При обґрунтуванні розподілу наших пацієнтів на групи ми виходили із значущості фізичного навантаження для декомпенсації порушення діастолічного наповнення ЛШ і достатньо високої чутливості і специфічності

змін показника E/e' як в спокої так і при навантаженні, для його оцінки. Останнє підтверджується результатами переважної більшості досліджень [65, 80], хоча і не всіх [73]. Обґрунтованість такого підходу отримала нещодавно підтвердження в роботі М. Obokata та співавторів (2018) [77], який на підставі отриманих результатів, зробив висновок про доцільність в випадках незмінених E/e' в спокої, доповнити алгоритм діагностики СНзФВ ЛШ ЄТК (2016) визначенням E/e' при проведенні стрес-тесту з ДФН і достатньої надійності використання лише одного цього показника, який характеризує наповнення ЛШ, оскільки додаткове використання e' і швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР), не підвищувало діагностичну цінність.

Парадигма про ключову роль в розвитку СНзФВ ЛШ, порушення діастолічної функції ЛШ, тобто його наповнення, внаслідок погіршення активного розслаблення та підвищення пасивної жорсткості міокарда, існує доволі давно, та підтверджена результатами інвазивного визначення параметрів кривої «тиск-об'єм» [36, 34]. Водночас, її імплементація у вигляді діагностичних критеріїв, весь час викликає багато суперечок. Це було зумовлено, з одного боку, розповсюдженістю початкового порушення діастолічної функції, головним чином, розслаблення за відсутності СН, тобто підвищення тиску наповнення ЛН, а з іншого обмеженою надійністю частини показників доплерехокардіографії (доплерЕхоКГ), перш за все, параметрів трансмітрального кровотоку, зумовленою їх залежністю від перед-і після навантаження [3,28,32].

Як наслідок, запропонований на Європейському консенсусі 2007 року, доволі складний алгоритм неінвазивної оцінки діастолічної дисфункції ЛШ за численними показниками, клініцисти практично не використовували [24]. Подальші рекомендації 2010-2013 років задекларували повернення до встановлення діагнозу СНзФВ ЛШ методом виключення [17,35]. Як наслідок, до численних наукових досліджень, включно з багатоцентричними, до недавнього часу залучали досить різні категорії пацієнтів, у суттєвої частини

з котрих, на думку низки експертів, імовірно, була гіпердіагностика СН [30], що необхідно враховувати, аналізуючи їх результати.

Відомо, що у частини хворих зі СНзФВ ЛШ відсутня ДД [11], а остання не обов'язково супроводжується СН, зокрема у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) [3].

Певна відмінність підходів ASE/EACVI та ЄТК демонструє відсутність єдності поглядів експертів та створює умови для розходження результатів діагностики у частини пацієнтів. Перевагою критеріїв ASE/EACVI перед такими ЄТК є верифікація неінвазивних результатів оцінки ТНЛШ шляхом їх порівняння з результатами безпосереднього вимірювання КДТ ЛШ, в трьох нещодавніх невеликих дослідженнях (О. Andersen, В. Balancy, Р. Lancellitti) [1, 3, 8]. Слід відмітити, що практичне використання критеріїв ASE/EACVI, суттєво обмежене потребою у застосуванні тканинної доплерографії, неможливістю визначення деяких показників трансмітрального потоку в разі фібриляції пердсердь (ФП), ненадійністю результатів при ураженнях мітрального клапана, ритмі електрокардіостимулятора та серйозних порушеннях провідності, а також можливістю «невизначеного» (indeterminate) результату у 10-17 % випадків за даними Р. Lancellitti (2017) і В. Balancy (2017) [3, 8, 11].

Надійність алгоритму діагностики СН за рекомендаціями ЄТК (2016) не верифікована відносно інвазивного «золотого стандарту», що є особливо важливим, з огляду на визначальну роль для діагностики СНзФВ ЛШ сироваткового рівня NTproBNP понад 125 пг/мл, встановленого емпіричним шляхом. Останній, як відомо, залежить від віку, маси тіла та багатьох інших чинників [12]. З огляду на вищезазначене, виникають запитання, щодо надійності виключення СНзФВ ЛШ, в разі наявності доплерографічних ознак підвищення тиску наповнення ЛШ у пацієнтів з NTproBNP <125 пг/мл, а за відсутності його підвищення – відносно діагнозу СНзФВ ЛШ в хворих з рівнем NTproBNP > 125 пг/мл.

Слід також зауважити, що обидва діагностичні алгоритми базуються виключно на даних оцінки діастолічного наповнення в спокої. Це суттєво знижує чутливість діагностики СН, оскільки, виключає випадки підвищення ТНЛШ тільки при фізичному навантаженні (ФН), що характерно для початкової СН [6]. За даними А. Borloug (2010) і М. Maeder (2011) [4, 9] у близько 50 % хворих з симптомами та ознаками СН, збереженою ФВ ЛШ, та нормальними рівнем NTproBNP, КДТ або тиском заклинювання легеневих артерій (ТЗЛА) у спокої, величини двох останніх показників зростали після інвазивного стрес-тесту. Тісну кореляцію E/e' з КДТ ЛШ, ТНЛШ або ТЗЛА, при їх безпосередньому вимірюванні, доведено в низці досліджень [7, 5, 16]. Також встановлено прийнятну для клінічної практики чутливість і специфічність величини E/e' понад 13 у.о., як маркера підвищеного КДТ/ТНЛШ/ТЗЛА, в спокої і при фізичному навантаженні ФН у таких хворих [12].

Діастолічний стрес-тест є важливим методом в діагностики, який може бути проведений для цих пацієнтів, в ідеалі, з використанням напівлежачого велоергометра, хоча тестування на біговій доріжці також можливе [86, 86]. ДопплерЕхоКГ проводять в стані спокою та під час фізичного навантаження, або після нього у випадку застосування тред-мілу. Визначають швидкості мітральних потоків, швидкості ділянок фіброзного кільця мітрального клапану та ШТР. При необхідності визначення ШТР може бути посилено за допомогою внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. Тест вважається позитивним, коли швидкість діастолічного руху септальної та латеральної e' ділянок фіброзного кільця мітрального клапану зменшується в стані спокою, і коли обидва значення E/e' та ШТР збільшуються на фоні фізичного навантаження. Хоча специфічність діастолічного стрес-тесту зменшується, при визначенні тільки співвідношення E/e' , для практики це є більш реальним [65, 78].

Надійність неінвазивного діагностичного стрес-тесту в т.ч. з оцінкою КДТ, тільки за одним показником - E/e' у хворих з симптомами та клінічними ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ підтверджена в ряді досліджень [4, 7, 5], що дозволило рекомендувати його для практичного використання з метою уточнення діагнозу СНзФВ ЛШ [15]. В той же час, в доступній літературі ми не знайшли повідомлень щодо використання неінвазивної оцінки ТНЛШ за критеріями ASE/EACVI (2016) у хворих з АГ ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ в «реальному житті».

Kitzman D.W. та співавтори дійшли висновку, що симптоми діастолічної дисфункції виникають лише при фізичному навантаженні, оскільки, у стані спокою тиск наповнення ЛШ залишається нормальним [21]. Зокрема На J.W. та співавтори, котрі залучили у своє дослідження 45 пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, продемонстрували наявність змін E/e' , як результат стрес-індукованого підвищення тиску наповнення ЛШ під час фізичного навантаження [22]. У дослідженні Burgess M. I. та співавтори довели, що визначений показник E/e' під час фізичного навантаження корелює з інвазивним визначенням кінцево-діастолічного тиску ЛШ [23].

На противагу цим дослідженням Maeder M. T. та співавтори у своєму дослідженні з залученням 14 пацієнтів з симптомами СН та ФВ ЛШ $>50\%$, оцінювали тиск наповнення лівого шлуночку з використанням інвазивних та неінвазивних методів дослідження у спокої та при фізичному навантаженні. З неінвазивних методів використовували тканинну доплерографію з визначенням E/e' . При використанні інвазивних методів з катетеризацією правих відділів серця, оцінювали тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК). За результатами цього дослідження автори відмітили відсутність кореляційного зв'язку E/e' на фоні пікового фізичного навантаження та ТЗЛК. На думку авторів саме визначення ТЗЛК при піковому навантаженні найбільш повною мірою відображає тиск наповнення ЛШ та пояснює зниження толерантності до фізичного навантаження. Недоліками даного дослідження є

невелика кількість пацієнтів та відсутність безпосереднього вимірювання тиску ЛШ, оскільки це вимагає катетеризацію стегнової артерії, що унеможливорює виконання фізичних вправ [24].

На думку Тап У. Т. підвищення E/e' може бути використано у якості маркера СН зі збереженою ФВ ЛШ, не за рахунок відображення тиску наповнення ЛШ у спокої, а в більшій мірі, як показник, що вказує на зниження e' та більш складні аномалії функції ЛШ [25].

Існуючі дані літератури досить суперечливі, оскільки існуючі дослідження ґрунтуються на невеликій кількості пацієнтів, а пацієнти з симптомами СН зі збереженою ФВ ЛШ досить гетерогенні та мають супутню патологію, симптоматику, яких потребує диференційної діагностики в першу чергу з початковими проявами СН. Сучасні дослідження направлені на пошук найбільш інформативних та доступних методів діагностики СН зі збереженою ФВ ЛШ.

Отримані дані нашого дослідження та дані літератури вказують на те, що оцінка діастолічної функції не тільки у спокої, але й при фізичному навантаженні можуть стати основними кроками для діагностики початкової стадії хронічної СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ.

При аналізі основних механізмів розвитку симптомів, що пов'язані з СНзФВ ЛШ, велика увага віднесена на явній ДД у цих хворих. Патогенез ДД в значній мірі пов'язаний з розвитком фіброзу в міокарді [4]. Щодо підвищення жорсткості міокарду, то традиційно її пов'язували з інтерстійним фіброзом [38]. В розвитку останнього основну роль спочатку відводили нейрогуморальній активації [39], за аналогією із СН зі зниженою ФВ ЛШ [40]. Однак відсутність ефекту терапії β -адреноблокаторами, іАПФ і БРА, які довели спроможність зменшувати смертність у хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ [41, 42, 43], у пацієнтів з СН із ФВ ЛШ $>50\%$, спонукали переглянути значущість цього механізму.

Нещодавно, було запропоновано, що розвитку фіброзу, у таких хворих сприяє властиве їм хронічне запалення. Його роль у розвитку фіброзу доведена при проведенні гістологічного дослідження, при якому виявлено збільшення макрофагів в міокарді пацієнтів з СНЗФВ ЛШ, а також підвищення рівня запальних маркерів у венозній крові [29]. Вважають, що такий механізм може бути, опосередкований активацією мінералокортикоїдних рецепторів, а також впливом «прозапальних» захворювань, таких як ожиріння та цукровий діабет, які запускають запальну реакцію з високим рівнем циркулюючих факторів запалення, таких як: інтерлейкін 6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин α (ФНП α) [5].

Така запальна реакція призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції в коронарних артеріях зі зниженням вазодилатуючої відповіді на ацетилхолін в результаті низької продукції оксиду азоту (NO) [44]. Низька продукція оксиду азоту (NO) призводить до зменшення активності G-протеїн кінази та циклін гуанозин монофосфату (цГМФ), активність яких призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів та розвитку фіброзу, призводячи до зростання жорсткості та розвитку ДД ЛШ. [5, 29]. Підвищення жорсткості саме кардіоміоцитів пов'язане зі збільшенням частки ізоформи N2BA титину, білку, який зв'язує саркомери з Z-дисками [44].

Іншим механізмом є збільшення екстрацелюлярного матриксу, який визначається кількістю колагену та його «зшиванням» [46].

У хворих з СНЗФВ ЛШ відмічається підвищення вмісту в міокарді колагену типу I, що є результатом збільшення його синтезу через активацію специфічних генів, та вторинно призводить до зниження регуляції матричних протеїназ [47].

Порушення релаксації пов'язують з порушенням внутрішньоклітинного обміну кальцію та збільшенням його концентрації в клітині [47].

Останніми роками з'явилися окремі дослідження щодо значущості підвищення жорсткості аорти, яка зростає з віком, а також при АГ і ЦД.

Збільшення жорсткості аорти, призводить до зростання систолічного навантаження на ЛШ [49] та може слугувати предиктором розвитку СН [50]. Крім того існують свідчення того, що артеріальна жорсткість – сильний прогностичний чинник ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті у хворих з АГ [51]. Щоб забезпечити адекватну взаємодію між серцем та артеріальною системою, у відповідь на збільшення жорсткості аорти зростає й кінцево-сistolічна жорсткість ЛШ, яка пов'язана із його скоротливістю, що має забезпечувати оптимальну робочу ефективність [52].

Збільшення жорсткості аорти з віком, яке прискорюється при АГ, ЦД [57], супроводжується змінами характеристик пульсової хвилі із збільшенням величини аугментації кінцево-сistolічного тиску в висхідній аорті за рахунок ретроградної пульсової хвилі [58]. Як наслідок, підвищується так зване пульсове навантаження на ЛШ, що сприяє його гіпертрофії [59]. Проте значущість цього механізму в ході формування СНзФВ ЛШ у пацієнтів з АГ залишається практично невизначеною [60]. В літературних джерелах повідомляється про високу поширеність легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів з СНзФВ ЛШ [61]. Важливо зазначити, що розвиток вторинної легеневої гіпертензії у цих хворих є свідченням гіршого прогнозу [61, 62].

При СНзФВ ЛШ підвищення тиску наповнення, яке призводить до посткапілярної ЛГ, може викликати функціональні та морфологічні зміни в судинах легень, до яких відносяться не тільки потовщення гладком'язового шару легневих венул, але і проліферація ендотеліальних клітин у легневих артеріях та їх ремоделювання. Внаслідок такої комбінованої пост- і прекапілярної ЛГ, навантаження опором на правий шлуночок ще більше зростає і може викликати порушення систолічної функції ПШ і дилатації, що було описано у 21-33% хворих з СНзФВ ЛШ [63]. Наявність дисфункції ПШ у пацієнтів з СНзФВ ЛШ є незалежним предиктором смертності, та робить його

можливою терапевтичною мішенню при проведенні лікування цієї категорії хворих [64].

За нормальних показників жорсткості артерій та ЛШ, забезпечується максимальна взаємодія між серцем та артеріальною системою. Така взаємодія також забезпечує оптимальний серцево-судинний резерв, не впливаючи на артеріальний тиск з мінімально можливим споживанням енергії [47].

На теперішній час отримані нові дані, щодо інших окрім діастолічної дисфункції можливих механізмів СНзФВ ЛШ, наприклад підвищення артеріальної і кінцево-сistolічної жорсткості ЛШ, мікросудинної дисфункції, хронотропної недостатності [3,11,12], а також інвазивної верифікації деяких доплерЕхоКГ показників, перш за все E/e' , що обумовило появу в 2016 році рекомендацій ASE/EACVI з неінвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ [19]. Вони передбачені для пацієнтів з будь-якою ФВ ЛШ, та верифіковані в трьох дослідженнях з безпосереднім вимірюванням кінцево-діастолічного тиску [1,2,14]. Однак, такий підхід неможливий в разі фібриляції передсердь, до того він ж передбачає невизначені результати оцінки тиску в частки хворих. Таких обмежень не має алгоритм діагностики СНзФВ ЛШ, наведений в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з ведення хворих з СН (2016) [27]. Згідно цих рекомендацій, першим кроком в діагностиці СНзФВ ЛШ є вимірювання рівня натрійуретичного пептиду (BNP) або N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), з подальшим визначенням чотирьох простих та доступних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників двох структурних і двох функціональних (рис.1). Слід зауважити, що в рекомендаціях ЄТК, на відміну від попередніх, вперше запропонований більш «ліберальний» поріг для оцінки NTproBNP – 124 пг/мл, замість > 220 і 300 пг/мл, визначений новий критерій «нормальної» ФВ - >50 %, та виокремлені пацієнти з ФВ 40-49 %, котрих раніше вважали пацієнтами з СНзФВ ЛШ.

Водночас, роботи з аналізом результатів використання нового алгоритму ЄТК (2016), з оновленими критеріями діагнозу в «реальному житті», зокрема щодо, оцінки частоти виявлення конкретних діагностичних критеріїв, і їхнього зв'язку з клінічним профілем пацієнтів, толерантністю до фізичного навантаження (ФН) і структурно-функціональних змін серця, не тільки в спокої, але і при дозованому ФН (ДФН), практично відсутні.

Для оцінки внеску різних патофізіологічних механізмів і коморбідностей в клінічний профіль і структурно-функціональні зміни серця пацієнтів, залучених до дослідження, ми провели спробу верифікувати ДД за останніми рекомендаціями ASE/EACVI (2016) [7], об'єктивізувати порушення функціонального стану пацієнтів за допомогою проби з шестихвилинною ходьбою і ДФН і визначити стан артеріальної жорсткості і гемодинамічну значущість його підвищення за допомогою аналізу пульсової хвилі. В доступній літературі ми не знайшли подібних робіт.

В декількох роботах з інформативність E/e' , як неінвазивного маркера тиску наповнення ЛШ у таких хворих, була встановлена при порівняльній з «золотим стандартом» - інвазивним вимірюванням [7, 63, 25]. Хоча існують окремі роботи з іншими результатами [58]. Більшість досліджень рекомендують використання так званого діастолічного стрес-тесту з визначенням одного показника – E/e' в доповненні до алгоритмів ЄТК (2016) і ASE/EACVI (2016) щодо діагностики початкової СНзФВ ЛШ [65, 78] та її диференціальної діагностики з некардіогенною задишкою у хворих з незмінним E/e' в спокої та ознаками порушення діастолічного розслаблення при доплерЕхоКГ [65, 78, 129].

В основі підвищення тиску наповнення ЛШ при ФН у таких хворих є виснаження так званого діастолічного резерву, тобто здатності до покращення розслаблення у відповідь на підвищення ЧСС та систолічного АТ, без здатності попереджувати підвищення кінцево-діастолічного тиску [77].

В роботі А.М. Shah та співавторів (2013) [147] було запропоновано виділити фенотип СНзФВ ЛШ, не пов'язаного з гіпертрофічною та рестриктивною кардіоміопатією, вадами серця та гіперволемією, що характеризується ДД, на тлі ФН, за даними підвищення E/e' понад 13. Проте співставлення таких хворих та хворих з «фульмінантною» СНзФВ ЛШ з об'ємним перевантаженням та порушенням наповнення ЛШ в спокої за клінічними характеристиками та структурно-функціональним показником, толерантності до фізичного навантаження та рівнем NTproBNP проведено нами вперше.

Дискутабельним залишається питання інтерпретації поєднання негативного результату діастолічного стрес-теста з визначенням E/e' з NTproBNP >125 пг/мл. Обидва показника, як критерії діагнозу СНзФВ ЛШ, хоча і є досить широко прийнятними, мають чутливість та специфічність менше 90 %, тим більше в разі потреби оцінити вірогідність початкової СН.

Дилатація ЛП є чутливим маркером тривалого суттєвого підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ в тому числі при ФН, проте зворотне, тобто «обов'язковість» підвищення кінцево-діастолічного тиску при збільшенні ІОЛП, не відповідає дійсності [154], що підтверджують і наші дані.

На значущість коморбідних станів в розвитку СН у хворих АГ з гіпертрофією ЛШ вказують результати попередніх досліджень [112, 154, 156].

В механізмі задишки при відсутності порушення наповнення ЛШ, окрім супутніх захворювань, насамперед ХОЗЛ, ймовірно відіграє роль детренованість, притаманна старінню та коморбідностям, котрі спричиняють зміни скелетних м'язів.

Клінічне значення виділених нами клінічних варіантів у хворих АГ, гіпертрофією ЛШ, збереженою ФВ ЛШ та симптомами СН складається з об'єктивізації стадійності розвитку СН. З поступовим вичерпанням «діастолічного резерву» (спочатку при навантаженні, потім - і в спокої) та

залучення некардіальних механізмів, перше за все підвищення постнавантаження ЛШ через артеріальну жорсткість. Облік такої стадійності не передбачений рекомендаціями ЄТК (2016), відкриває можливості для підвищення точності діагностики, обґрунтування диференційного лікування з підвищеною вірогідністю отримання позитивних результатів відповідних клінічних досліджень у чітко окреслених однорідних категорій хворих. Прикладом успішного такого таргетного підходу є дослідження з Івабрадином [97] та результати аналізу в підгрупах TOPCAT [62].

Наше дослідження з проведення аналізу результатів застосування останнього перегляду критеріїв діагностики СНзФВ ЛШ ЄТК (2016) «в реальному житті», є одним з небагатовисловлених. Для уточнення цього діагнозу пацієнтам з фенотипом СНзФВ ЛШ, II-III ФК за NYHA, гіпертрофією ЛШ і ФВ ЛШ >50 % та стабільною гемодинамікою визначали частоту окремих структурних і функціональних критеріїв та їх комбінації, а також їхньої асоціації з певним клінічним профілем хворих і важкістю структурних і функціональних змін ЛШ. Ми оцінювали не тільки окремі ознаки ДД в спокої, але й проводили їхню інтегральну оцінку за останніми міжнародними рекомендаціями ASE/EACVI (2016) і діастолічним стрес-тестом, інформативність котрого для визначення підвищення тиску наповнення ЛШ верифікована в декількох дослідженнях [82, 84, 112, 148].

Суттєвим обмеженням алгоритмів визначення функціональних критеріїв СНзФВ ЛШ за ASE/EACVI (2016) є те, що вони базуються на результатах оцінки діастолічного наповнення ЛШ в спокої та не дозволяють визначити випадки початкової СН з підвищенням показників тиску наповнення лівого шлуночка при ФН [78, 153, 157]. Для вирішення цієї проблеми запропонований діастолічний стрес-тест, котрому присвячено ряд публікацій [78, 112, 148].

Протягом останніх 15-20 років були введені нові показники релаксації ЛШ, в тому числі швидкість розповсюдження раннього діастолічного потоку,

рання діастолічна швидкість мітрального кільця (e') та діастолічна деформація, які визначаються за допомогою доплерЕхоКГ [7].

Найбільше розповсюдження отримав показник E/e' . За даними численних досліджень, він корелює з інвазивним визначенням тиску заклинювання легеневих капілярів та/або кінцево-діастолічним тиском [77, 78, 79, 80]. Серед параметрів оцінки діастолічної дисфункції, які приведені в поточних рекомендаціях ASE/EACVI [6], саме визначення E/e' має найбільшу доказовість, щодо відображення тиску наповнення ЛШ, але існують деякі фактори, що обмежують його використання. Відомо, що з віком швидкість піку E , так як і e' зменшується, а також визначення швидкості руху латеральної чи септальної частини фіброзного кільця мітрального клапану обмежене у пацієнтів з механічними клапанами серця, перикардитом та при стенозі мітрального клапану [81].

Отримані нами результати, показали високий відсоток (майже 90%), підтвердження діагнозу СНзФВ ЛШ, після визначення рівня NTproBNP і показників діастолічної функції, за даними доплерЕхоКГ, що нажаль, на практиці в Україні виконується не часто. Необхідно враховувати, що наші пацієнти, представляли собою відібрану групу, обстежених кваліфікованими кардіологами пацієнтів з клінічними симптомами й ознаками СН не менше, ніж на рівні II ФК за NYHA, в котрих попередньо провели диференційну діагностику з іншими захворюваннями і станами, визначили наявність гіпертрофії ЛШ і оцінили ФВ ЛШ.

При оцінці частоти окремих критеріїв діагнозу СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК (2016), практично у всіх обстежених пацієнтів з фенотипом СНзФВ ЛШ та NTproBNP >125 пг/мл, були дві наявні структурні ознаки – гіпертрофія ЛШ і ІОЛП >34 мл/м², зокрема в пацієнтів групи 1 з рівнем NTproBNP меншим 125 пг/мл, котрим діагноз СНзФВ ЛШ не був встановлений. Що стосується комплексного функціонального критерію, середнього $e' < 9$ см/с разом з $E/e' > 13$ у.о. в спокої, то він був наявний лише в одній із трьох груп – 3-й. Слід відмітити, що порушення активного

діастолічного розслаблення за середнім значенням $e' < 9$ см/с, e' лат < 10 см/с, e' септ < 7 см/с, виявлено не тільки у 100% пацієнтів групи 3, але у більшості пацієнтів 1-ї і 2-ї групи (54% і 85%). Внаслідок залежності цього показника від перед - і після навантаження, він не рекомендований до визначення в якості єдиного функціонального критерія, і підлягає оцінці тільки за наявності діагностично значущих змін E/e' [158].

Група пацієнтів з підвищеним NTproBNP, структурними і функціональними критеріями діагнозу (група 3), була найчисленнішою, і склала 64% всіх пацієнтів. Варто відмітити, що, попри співставність за статтю, середнім віком, коморбідностями (ІХС, ІМ в анамнезі, ожиріння, ЦД 2 тип, ХХН, ХОЗЛ), ці пацієнти відрізнялися більш важкими симптомами СН і значним обмеженням толерантності до фізичного навантаження, за даними тесту з шестихвилинною ходою, ймовірно, внаслідок підвищення тиску наповнення ЛШ в спокої у 100 %, за даними його неінвазивної оцінки за алгоритмом оцінки ASE/EACVI (2016). У всіх пацієнтів визначені ознаки ДД ЛШ в спокої, за рахунок активного розслаблення, і ймовірно «пасивної» жорсткості міокарду, що вважають основним, хоча і не єдиним, патофізіологічним механізмом СНзФВ ЛШ [119].

Наслідком тривалого і вираженого підвищення тиску у лівому передсерді (ЛП), була його значна дилатація за даними середньої величини ЮЛП, що ймовірно, сприяло розвитку ФП. Випадки останньої зустрічались практично виключно в хворих групи 3, в котрій її частота склала 45 %, що відповідає даним літератури відносно її частоти при хронічній СНзФВ ЛШ [159].

Дисфункція ЛП внаслідок ФП, є ще одним патофізіологічних механізмів СНзФВ ЛШ [62, 160, 160]. Ще одним закономірним наслідком і характерною ознакою стійкого підвищення тиску у ЛП є легенева гіпертензія (ЛГ) [61, 162], яка за даними трансмітрального кровотоку визначалась у 81 % пацієнтів, що відповідає її високій частоті, при розгорнутій картині СНзФВ ЛШ за даними літератури [61]. Вона асоціювалась з дилатацією правого шлуночка (ПШ) за

даними його середнього діаметру $3,2 \pm 0,41$ см і правошлуночковою СН, з клінічними ознаками системного венозного застою в 64 %, у вигляді набряків нижніх кінцівок та збільшення печінки >3 см. Дилатація ПШ викликає порушення шлуночково-шлуночкової взаємодії, що є ще одним патофізіологічним механізмом погіршення діастолічного наповнення ЛШ у пацієнтів з СНзФВ ЛШ [162].

Заслуговує на увагу суттєве підвищення ШППХ_{кф}, яке відрізняє пацієнтів групи 3, з ознаками підвищення ТНЛШ в спокої, від двох інших ($p < 0,01$, рис. 2). Збільшення ШППХ_{кф}, вважають доволі надійним маркером артеріальної жорсткості, яка є наслідком старіння аорти, і суттєво прискорюється при ЦД, атеросклерозі і інших патологічних станах [134].

Підвищення артеріальної жорсткості супроводжується підвищенням систолічної жорсткості ЛШ, що поглиблює збільшення його тиску наповнення, і слугує ще одним патофізіологічним механізмом СНзФВ ЛШ [119, 121]. Варто відмітити зниження в цій групі, порівняно з пацієнтами без СН, ФВ в спокої на 12,8 % ($p < 0,05$), що свідчить, про початкове порушення систолічної функції ЛШ в спокої, яка може поглиблюватися при фізичному навантаженні. Критерій ФВ ЛШ > 50 %, як показник «нормальної» систолічної функції, вважають доволі умовним [62, 157], що підтверджується даними, про зниження продольної систолічної функції ЛШ у таких пацієнтів [157].

СНзФВ ЛШ була діагностована лише на підставі структурних критеріїв, за відсутності ознак ДД і підвищеного ТНЛШ в спокої у 30,4 % пацієнтів, котрі за набором діагностичних критеріїв відрізнялись від пацієнтів без СН лише підвищенням рівня NTproBNP понад 125 пг/мл. Такий, відносно низький, пороговий рівень NTproBNP, з'явився в рекомендаціях ЄТК у 2016 році вперше. Тому, в попередні дослідження, в котрих критерієм залучення пацієнтів був рівень NTproBNP понад 220 пг/мл і навіть 300 пг/мл, не потрапила суттєва частина пацієнтів з мінімальним підвищенням маркеру міокардіального стресу, тобто з початковою СН.

Пацієнти з NTproBNP в межах від 125 до 220 пг/мл склали 57,1 % нашої групи 2, що зумовлює новизну результатів, отриманих нами при аналізі клінічного профілю і структурно-функціонального стану серця, таких пацієнтів, яких можна вважати, пацієнтами з початковою СНзФВ ЛШ.

Одним із основних результатів, ми вважаємо, встановлення підвищення ТНЛШ, за даними $E/e' > 13$ при ФН, у переважної більшості (78 %) таких пацієнтів, без критеріїв ДД за рекомендаціями ЄТК в спокої.

Варто відзначити, що надійність цього неінвазивного показника, не тільки в спокої, але і під час діастолічного стрес-тесту, доведена співставленням з даними безпосереднього вимірювання КДТ в ЛШ та/або тиску заклинювання в легеневих капілярах, в декількох роботах [65, 78, 162].

Отримані результати діастолічного стрес-тесту знаходяться у відповідності до нового чисельного критерію NTproBNP > 125 пг/мл, як діагностично значущого, і забезпечують підвищення надійності діагностики початкової СНзФВ ЛШ, з відсутністю ознак порушення наповнення ЛШ в спокої. Це дозволяє рекомендувати такий, мультимаркерний, підхід для практичного використання в спірних випадках, враховуючи збільшення рівня натрійуретичних пептидів з віком у жінок порівняно з чоловіками і зменшенні при ожирінні і лікуванні діуретиками, інгібіторами ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) [164, 164, 166, 167]. Саме тому, D. Modin (2018) закликає бути обережним при виключенні СНзФВ ЛШ, тільки на одній підставі незміненого рівня натріуретичних пептидів в крові [164].

Водночас, викликають розчарування результати оцінки тиску наповнення лівого шлуночка за новими рекомендаціями ASE/EACVI (2016), як базового критерію діагностики СН. Хоча загальна частка невизначених оцінок серед усіх обстежених нами пацієнтів й склала 21 % і була лише незначно більшою, ніж за даними Andersen O.S (10-17%) [83], в групі 2 з помірною СН і в групі 1 без такої за критеріями ЄТК (2016), вона була

неприйнятно великою – 46 % і 36 % відповідно. Водночас, саме пацієнти з імовірною початковою СН, є особливо складними для діагностики.

З огляду на дані літератури, щодо варіабельності частоти ДД у пацієнтів з початковою СНзФВ ЛШ [6, 148, 164], особливий інтерес мала її оцінка у пацієнтів з уточненим діагнозом помірною СН і без такої, за останніми мультимаркерними критеріями ASE/EACVI (2016). Такий мультимаркерний підхід, до оцінки ДД, Nagueh S.F та співавтори [7], вважають більш надійним, оскільки, він ймовірно, надасть змогу нівелювати обмеження окремих показників ЕхоКГ для значної частки пацієнтів, котрі потрапили в «невизначену» категорію в групах 1 і 2 (36,3% і 46,1%). В доступній літературі ми не знайшли досліджень з імплементації рекомендацій міжнародних експертів з ЕхоКГ ASE/EACVI (2016) для мультимаркерної оцінки ДД у пацієнтів з фенотипом помірної СНзФВ ЛШ. Цікаво, що при аналізі клінічного профілю наших пацієнтів, групи 2, з підтвердженою за даними NTproBNP і діастолічного стрес-тесту, помірною СНзФВ ЛШ, ми не знайшли суттєвих відмінностей в частоті ІХС і некардіальних коморбідностей, порівняно з пацієнтами з вираженою СН і без такої.

Щодо оцінки, значущості такого патофізіологічного механізму СНзФВ ЛШ, як збільшення артеріальної жорсткості, звертає на себе увагу відсутність суттєвих відмінностей величин, її маркера – ШППХ_{кф}, між пацієнтами з підтвердженим діагнозом помірної СН, з ознаками підтвердження ТНЛШ, лише при ФН (2 група) і без СН, за їхньої співставності за віком, статтю і переважної більшості коморбідностей ($p > 0,05$, табл. 1). В той же час, у співставних, за цими факторами, пацієнтів з вираженою СН і ознаками підвищеного ТНЛШ в спокої – ШППХ_{кф} була на 21,1 % і 13,1 % вище, ніж в 1 і 2 групах ($p < 0,01$).

Це може свідчити про переважну значущість підвищення артеріальної жорсткості в прогресуванні СНзФВ, ніж в її ставленні, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Звертає на себе увагу, доволі несподівано, наявність діагностично значущої дилатації ЛП за ІОЛП > 34 мл/м² у всіх

пацієнтів групи 1, з гіпертрофією ЛШ і з симптомами СН II ФК за NYHA, яким за NTproBNP діагноз СНзФВ ЛШ не був виставлений, що у переважної більшості (9 із 11 випадків), знайшло підтвердження в негативному результаті діастолічного стрес-тесту. Це певною мірою протирічить прийнятому уявленню про збільшення ІОЛП, як доволі чутливий і специфічний індикатор довготривалої (хронічної) експозиції ЛП підвищеному тиску наповнення лівого шлуночка, який не залежить від віку і коморбідностей [61]. Однак, дилатація ЛП, може зберігатися і при нормалізації ТНЛШ, на тлі компенсації СН і еуволемії [154].

Заслуговують на коментар два випадки (18 %) позитивного результату діастолічного стрес-тесту у симптоматичних пацієнтів з АГ і NTproBNP < 125 пг/мл (1 група), на підставі чого, діагноз СНзФВ ЛШ у них був відхилений. За даними літератури М. Obokata та співавтори [78]. Біомаркер NTproBNP в тому числі < 125 пг/мл, при СНзФВ ЛШ, має значну специфічність, проте значно меншу чутливість, яка менша за чутливість підвищення E/e' при ФН, щодо виявлення збільшення ТНЛШ лише в умовах стресу [164]. Так, Borlaug B.A. та співавтори, визначили підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ при фізичному навантаженні, при його безпосередньому вимірюванні у 58 % пацієнтів із СН та II ФК за NYHA і «нормальним» рівнем NTproBNP за критерієм < 220 пг/мл, середня величина якого, у пацієнтів склала 104 пг/мл. При цьому автори відмітили нормальний (< 125 пг/мл) рівень NTproBNP у 18 % пацієнтів з підтвердженим результатами інвазивного обстеження та діагнозом СНзФВ ЛШ [129].

Тому для верифікації діагнозу СН в цих двох випадках доцільно проведення інвазивного діастолічного стрес-тесту, як «золотого стандарту» діагностики СНзФВ ЛШ [78,129].

Доцільність використання алгоритму неінвазивної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка для діагностики СНзФВ ЛШ обумовлена, значущістю для встановлення цього діагнозу підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ, і відповідно тиску в лівому передсерді і легеневих

капілярах, за даними безпосереднього вимірювання [152]. Для вирішення цієї задачі ASE/EACVI в 2016 році запропонували спрощений, порівняно з попередніми (Paulus W. J.; 2007, Nagueh S. F.; 2009) [152, 153] алгоритм, який базується на визначенні ІОЛП і п'яти показників функціонального стану ЛШ за даними доплеровського ехокардіографічного дослідження. Після опублікування зазначених рекомендацій у трьох дослідженнях було доведено надійність неінвазивної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка у зіставленні з результатами безпосереднього вимірювання кінцево-діастолічного тиску ЛШ [83, 148, 166].

За результатами останніх досліджень, які підтвердили діагностичну точність оцінки діастолічної функції за алгоритмом ASE/EACV 2016 року проти золотого стандарту інвазивної оцінки кінцево-діастолічного тиску ЛШ [82, 83, 84, 85]. За цими даними застосування рекомендацій ASE/EACVI 2016 (алгоритм В) діагностувати підвищений тиск наповнення ЛШ було можливо в 78 %, а "невизначений" у 17 % випадків, що означає що тиск не може бути оцінений за допомогою ЕхоКГ [81]. В дослідженні Andersen O. та співавторів, були залученні 450 пацієнтів з кардіологічним захворюваннями, яким була проведена катетеризація серця, виявили підвищений тиск наповнення ЛШ у 78 %, що в 87 % випадків відповідало його неінвазивному визначенню за рекомендаціями ASE/EACVI 2016 [83]. Balaney B. з співдослідниками, проводили оцінку тиску наповнення ЛШ у 90 хворих, за допомогою ЕхоКГ перед проведенням катетеризації серця. Результати такого аналізу виявили точність оцінки тиску наповнення ЛШ неінвазивним шляхом в 75 % випадків, після виключення 10% випадків вірогідності невизначеного результату [84].

Першим кроком для оцінки тиску наповнення ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI 2016 є вивчення параметрів трансмітрального кровотоку, а також виявлення двох груп пацієнтів за цим показником. Пацієнтам з коефіцієнтом $E/A < 0,8$ та швидкістю мітрального $E < 50$ см/с, визначення додаткових параметрів не потрібно, так само як і тим, які мають співвідношенням $E/A > 2$.

Для значень, які не входять до однієї з цих двох груп, необхідно визначати середнє значення E/e' , ІОЛП та ШТР [7].

Особливої уваги заслуговує категорія пацієнтів в яких тиск наповнення ЛШ в спокої залишається нормальним, тобто з початковою СН. У цих пацієнтів фізичне навантаження, яке зазвичай супроводжується зростанням АТ і ЧСС, часто призводить до підвищення ТН ЛШ. Це пов'язано з впливом підвищеного АТ на уповільнення та затримку релаксації ЛШ, таким чином, зростає ранній діастолічний тиск ЛШ та в свою чергу збільшується тиск у ЛП для забезпечення наповнення ЛШ та підтримки УО. За рахунок підвищення ЧСС скорочується тривалість зниження тиску у ЛШ та підтримує вплив підвищеного АТ. Проте алгоритм ASE/EACVI 2016 не дозволяє виявити цю категорію пацієнтів з початковою СН.

Оцінювання тиску наповнення лівого шлуночка було можливим у 79 % з обстежених нами хворих, тобто в кожному п'ятому випадку цей алгоритм не надав змоги отримати чіткий висновок, що слід вважати недоліком, котрий обмежує його використання. За даними інших дослідників, частка таких невизначених результатів, була дещо нижчою і складала від 10 до 17 % [82, 83, 84].

Серед пацієнтів зі СНзФВ ЛШ, переважали особи з підвищеним тиском наповнення лівого шлуночка – 60 %, середнім віком близько 66 років (тобто старіші за таких в 1-ій групі), в котрих важкість симптомів СН відповідала III ФК за NYHA, в більшості (72 %) випадків. Водночас, на відміну від результатів низки інших клінічних досліджень [82, 83, 84], серед таких пацієнтів у нашому переважали не жінки, а чоловіки (58 %). Як показали наші результати, у всіх пацієнтів групи з підвищеним тиском наповнення лівого шлуночка, відмічалась ДД міокарда ЛШ із зменшенням швидкості розслаблення у в 82 % випадків (за величиною e' середнього і E/e' в спокої), що асоціювалось з різким збільшенням рівню NTproBNP та кінцево-діастолічного міокардіального стресу у ЛШ, внаслідок зростання кінцево-

діастолічного тиску. У зазначеній групі хворих рівень NTproBNP перевищував 220 пг/мл і СНзФВ ЛШ за рекомендаціями ЄТК 2016 року було діагностовано у 100 % випадків. Нормальний тиск наповнення лівого шлуночка за алгоритмом ASE/EACVI (2016 р) був визначений у 19% обстежених нами пацієнтів, що підтвердило попередній діагноз СНзФВ ЛШ, незважаючи на наявність клінічних ознак СН у 100 %, дилатацію ЛП в 92 % і зменшення e' середнього в 50 % випадків. Окрім меншого порушення функціонального стану і дистанції шестихвилинної ходи, ця група хворих не відрізнялась від пацієнтів з вищим тиском наповнення лівого шлуночка за частотою коморбідностей.

Стан діастолічної функції ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI в пацієнтів з ФВ ЛШ >50 % [7] був не змінений у 50 % і невизначений у другій половини цих пацієнтів, що не дозволило виключити можливість ДД, котра зустрічається при ГЛШ й за відсутності СН [7].

В 79 % пацієнтів з нормальним тиском наповнення лівого шлуночка за діагностичними критеріями ЄТК (2016), котрі враховують рівень NTproBNP, не було виявлено СНзФВ ЛШ. Суттєвим недоліком алгоритмів діагностики у пацієнтів з слабкими і помірними симптомами СН, є оцінка ДД і тиска наповнення лівого шлуночка в спокої, без урахування їх змін лише під час фізичного навантаження в разі початкової СН. Тому, для симптоматичних пацієнтів із незмінним тиском наповнення лівого шлуночка в спокої, ряд авторів вважає за доцільне застосування т. з. «діастолічного» стрес-тесту, а деякі з них дійшли висновку що достатньо визначати, під час нього, лише один показник діастолічного наповнення – E/e' [112, 129, 167].

Скориставшись такою рекомендацією, ми провели стрес-тест всім пацієнтам з нормальним тиском наповнення лівого шлуночка за критеріями ASE/EACVI (2016), за результатами котрого в 64 % було підтверджено попередні висновки, в той час, як в 5 (36 %) пацієнтів E/e' при фізичному навантаженні збільшився понад 13 у.о. (в середньому $14,8 \pm 0,2$ у.о.). Слід

зауважити, що в 3 із 5 випадків рівень NTproBNP був >125 пг/мл, що свідчило на користь СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016).

В 21 % наших пацієнтів, котрим за алгоритм ASE/EACVI (2016) не можна було визначити ТНЛШ, переважній більшості (81,3%) встановлений діагноз СНзФВ ЛШ за критеріям ЄТК (2016). Однак, заслуговувало на увагу, що за важкістю симптомів і середніми величинами показників структурно-функціонального стану ЛШ, ЛП та величиною E/e' в спокої усі ці пацієнти суттєво не відрізнялись від пацієнтів з незмінним ТНЛШ (всі $p>0,05$; табл. 1, табл. 2). Водночас, отриманий нами позитивний результат стрес-тесту в 67 % випадків узгоджувався з результатами діагностики СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016).

Таким чином, при помірних симптомах СН, відсутності чітких ознак порушення діастолічного наповнення ЛШ в спокої, для підвищення надійності висновку, про наявність або відсутність початкової СН в пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, доцільно додатково до визначення рівня NTproBNP оцінювати тиск наповнення лівого шлуночка за алгоритмом ASE/EACVI (2016), а також величину E/e' при фізичному навантаженні.

У багатьох пацієнтів спостерігається задишка, яка може бути першим симптомом СН. Клінічний огляд, рентгенографія органів грудної клітки та визначення біомаркерів сироватки крові є першим діагностичним етапом в обстеженні цих пацієнтів. Проте при виключенні некардіальних причин появи задишки для підтвердження діагнозу СН, виникає потреба у оцінці тиску наповнення ЛШ. Золотим стандартом є його безпосереднє вимірювання при катетеризації ЛШ або, що практично легше здійснити, вимірювання тиску заклинювання легеневих капілярів при катетеризації правих відділів серця, через венозний доступ [73].

Найбільш доступний метод визначення тиску наповнення ЛШ або середнього тиску в лівому передсерді в реальній клінічній практиці є доплер

ехокардіографічне обстеження (доплероЕхоКГ) з визначенням ряду параметрів діастолічної функції, показників трансмітрального кровотоку, швидкості руху кільця мітрального клапана та їхнього поєднання.

При наявності порушеної релаксації ЛШ, але при нормальному тиску у ЛП наповнення ЛШ в період ранньої діастолі зменшується з переважним наповненням у пізню діастолу [7]. Однак, оскільки збільшується тиск в ЛП, тиск наповнення ЛШ в ранню діастолі знову збільшується. Відповідно до цього, наповнення ЛШ та швидкість мітрального потоку не можуть бути використані окремо для оцінки ТНЛШ без знання статусу релаксації ЛШ [74]. Тому точність оцінки стану тиску в лівому передсерді на основі визначення ступеню діастолічної дисфункції (I, II, III ступеня) за змінами показників E, A, E/A, IVRT, DT, які суттєво залежать від навантаження, зараз є предметом критики [74]. Крім того, цей підхід не дозволяє достатньо точно віддиференціювати нормальний від псевдонормального типу діастолічного наповнення ЛШ [7].

Більшість досліджень з вивчення патофізіології СНзФВ ЛШ зосереджені на виявленні ДД ЛШ, проте вони не є єдиним механізмом розвитку цього синдрому та не завжди пояснюють наявні клінічні ознаки СН [118].

При СНзФВ ЛШ хронічне перевантаження тиском асоціюється з функціональними та морфологічними змінами в судинах легень, до яких відноситься потовщення гладком'язового шару легеневих венул, проліферація ендотеліальних клітин у легеневих артеріях та їх ремоделювання, внаслідок чого зростає навантаження на праві відділи серця. У нещодавньому дослідженні Burgess M. I. та співавтори представили дані, які свідчать про те, що легенева вазодилатація та порушення функції правого шлуночка (ПШ) у відповідь на фізичне навантаження, спостерігається на ранніх стадіях СНзФВ ЛШ, ще до того, як розвивається ремоделювання в легенях та легеневих артеріях, що призводить до структурних змін у ПШ [45]. Цей же дослідник, в

своїх більш ранішніх дослідженнях, вже припускав думку, проте, що серцева гемодинаміка в спокої у хворих з СНЗФВ ЛШ, за даними як інвазивних так і неінвазивних методів діагностики, може залишатися незміненою. Саме тому, проведення діастолічного стрес-тесту може викликати діагностично значимі зміни в серцевій гемодинаміці [46].

Ознаки порушення функції ПШ були описані у 21-33 % хворих з СНЗФВ ЛШ і були пов'язані зі зростанням постнавантаження. Наявність дисфункції ПШ у пацієнтів з СНЗФВ ЛШ є незалежним предиктором смертності, та робить його можливою терапевтичною мішенню в підборі лікування цієї категорії хворих [47].

Посткапілярна легенева гіпертензія (ЛГ) визначається середнім тиском в легеневій артерії (СТЛА) ≥ 25 мм рт. ст та тиском заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК) > 15 мм рт. ст та поділяється на ізольовану посткапілярну ЛГ і комбіновану (пост- та прекапілярну) ЛГ. Поточні рекомендації з діагностики ЛГ базуються на наявності відмінностей між ізольованою посткапілярною та комбінованою ЛГ з використанням визначення градієнту діастолічного тиску (ГДТ), що являє собою, градієнт між діастолічним тиском легеневої артерії (ЛА) та ТЗЛК з його значенням > 7 мм рт. ст та/або легеневій судинній резистентності (ЛСР) > 3 Од Вуд [48]. Критерій ГДТ був введений в рекомендації для заміни транспульмонального градієнту (ТПГ), що є градієнтом між СТЛА та ТЗЛК, оскільки вважається, що ГДТ менш залежить від легеневого кровотоку та менш чутливий до підвищення тиску у лівому передсерді (ЛП), та є більш сильним предиктором смертності ніж ТПГ [49,50,51]. Такий диференційований підхід має значення для ідентифікації клінічного значимого прекапілярного компоненту у пацієнтів з посткапілярним типом ЛГ, через захворювання лівих відділів серця. Нажаль така інвазивна діагностика причин ЛГ не завжди може бути імplementована в рутинну клінічну практику та більш притаманна для великих дослідних установ.

В одному з досліджень, вказувалось, що систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) зростає разом з тиском заклинювання в легеневих капілярах (ТЗЛК) у пацієнтів з АГ та СНзФВ ЛШ. Однак, СТЛА залишається підвищеним, навіть при зниженні ТЗЛК, що передбачає внесок пре-капілярного компоненту в розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) в додаток до венозної легеневої гіпертензії [52]. Визначити відмінність впливу цих факторів часто викликає труднощі. За визначенням, підвищений ТЗЛК (тобто >15 мм рт. ст) характеризує венозну легеневу гіпертензію (ВЛГ), тоді як ЛАГ, як правило пов'язана з нормальними значеннями ТЗЛА. Необхідно зауважити, що оцінка ТЗЛК з використанням не інвазивних методів, не є оптимальною. Це пояснюється тим, що найбільш часто використовуваний ехокардіографічний показник зростання ТЗЛК, E/e' не має сильного кореляційного зв'язку з ТЗЛК, у пацієнтів з задишкою невідомого генезу та збереженою ФВ ЛШ, особливо при його визначенні в спокої [53,54,55]. На противагу цьому, у дослідженні Burgess M. I. та співавтори довели, що визначений показник E/e' під час фізичного навантаження корелює з інвазивним визначенням кінцево-діастолічного тиску ЛШ [56].

Важливим бар'єром для покращення результатів в лікуванні цієї категорії хворих є певна невизначеність, стосовно патофізіологічних механізмів розвитку цього патологічного стану. В попередніх дослідженнях було встановлено деякі з них, а саме: порушення релаксації та підвищення пасивна діастолічна жорсткість міокарда, тобто діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ, порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, а також вплив об'ємного перевантаження в таких хворих [2,3,4,5]. Попри досить гарний дизайн проведених досліджень, їм притаманні деякі обмеження, насамперед, пов'язані з невеликою кількістю залучених пацієнтів, недостатньою для визначення частот и і значущості кожного передбачуваного механізму, а також їхнього можливого поєднання в одного хворого.

Група дослідників на чолі з М. Zile виявила порушення активного розслаблення та зростання жорсткості міокарда ЛШ у вигляді збільшення часу зниження тиску у порожнині ЛШ та його пасивної жорсткості у хворих з клінічними симптомами СН, концентричною гіпертрофією та ФВ ЛШ понад 50 % [3]. Задишка при фізичному навантаженні, яка є частим клінічним симптомом у хворих з СНзФВ ЛШ, особливо на ранніх стадіях, обумовлена підвищенням кінцево-діастолічного тиску (КДТ) в порожнині ЛШ та легеневих венах, при незначно збільшеному кінцево-діастолічному об'ємі (КДО). Крім того зниження толерантності до ФН може бути спричинено неможливістю повноцінної реалізувати компенсаторного механізму Франка-Старлінга та збільшення серцевого викиду (СВ).

Найнижчий тиск у ЛП відмічається в період ранньої діастолі, який найбільш надійно вимірюється інвазивним шляхом. Після відкриття мітрального клапана (МК) починається наповнення ЛШ, при цьому тиск у ЛШ спочатку падає (під час активної релаксації ЛП), а потім збільшується відповідно до кривої тиск-б'єм, що визначається жорсткістю ЛШ. Діастолічний тиск у ЛШ перед скороченням ЛП, являє собою середній тиск ЛП та середній тиск заклинювання [60]. Після скорочення ЛП, підвищується тиск у ЛШ і, в кінцевому підсумку, досягаються певні значення кінцево-діастолічного тиску (КДТ) ЛШ. Алгоритм ASE/EACVI 2016 року базується на прогнозуванні середнього тиску заклинювання, а не на КДТ ЛШ [59], оскільки тиск заклинювання, пов'язаний з трансмуральним тиском альвеолярних капілярів та у свою чергу, легеневим застоєм.

Пацієнти з ДД можуть мати нормальний діастолічний тиск ЛШ у спокої. По мірі прогресування ДД, КДТ ЛШ збільшується, але тиск в ЛП може залишатися нормальним, що може створювати певні труднощі в оцінці ТНЛШ у даної категорії хворих.

Потік через мітральний клапан характеризується градієнтом тиску трансмітрального току. У пацієнтів з підвищеною жорсткістю ЛШ

відмічається аномально підвищений КДТ ЛШ. Підвищений КДТ ЛШ, призводить до зростання післянавантаження, що погіршує скорочення ЛП та призводить до зниження пізнього градієнту трансмітрального діастолічного току, внаслідок зменшення потоку через мітральний клапан (МК) у фазу пізньої діастолі. Таким чином, зменшується швидкість і тривалість мітрального піку А, а також наповнення ЛШ відповідно до порушення скорочення ЛП. Крім того, визначення швидкості току в легеневих вен може підвищити точність визначення підвищеного КДТ ЛШ [61]. Під час скорочення ЛП в період пізньої діастолі, попередній потік, який проходив через мітральний клапан в ЛШ та зворотній потік з легеневих вен виникають в один і той же час. При зростанні КДТ ЛШ тривалість ретроградного потоку до легеневих вен перевищує тривалість антеградного потоку у ЛШ, і різниця в тривалості зворотного току із передсердя у легеневі вени разом із максимальною швидкістю піку А трансмітрального кровотоку величиною ≥ 30 мс являються гарним індикатором підвищеного КДТ ЛШ. Такий параметр є досить надійним у визначенні КДТ ЛШ, однак основним обмеженням його застосування – є низька можливість визначення у хворих з фібриляцією або тріпотінням передсердь, тахікардією або атріовентрикулярною блокадою серця [62].

Оцінка тиску в ЛП у пацієнтів з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ може бути складною, особливо коли не можливо ідентифікувати наявності або відсутності в них структурних змін міокарду. Саме тому, перш ніж приступити до оцінки ТН ЛШ, важливо отримати достовірні клінічні дані хворого та провести ретельну оцінку маси та об'єму ЛШ, об'єму ЛП з визначення систолічної функції ЛШ. За відсутності індикаторів структурних змін міокарда ЛШ, у даного пацієнта слід оцінювати ключові доплерівські показники, щоб визначити наявності або відсутності діастолічної дисфункції. До таких параметрів відносяться: швидкість діастолічного руху септальної ($e'_{\text{септ}} < 7$ см/с) та латеральної ($e'_{\text{лат}} < 9$ см/с) ділянок фіброзного кільця мітрального клапану, середнє

співвідношення E/e (> 14 у.о.), швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР $> 2,8$ м/с) та індекс об'єму ЛП (ІОЛП) (> 34 мл/м²). Якщо більшість доступних вимірів не перевищують верхню межу норми, то діастолічна функція вважається нормальною. Нещодавнє дослідження, присвячене виявленню частоти серцевої недостатності у літніх людей, підтвердило високу асоціацію зазначених вище критеріїв та їх відхилення з гіршим прогнозом у них при наявності відхилення хоча б одного з зазначених показників [63].

Першим кроком до встановлення ТН ЛШ є вивчення параметрів трансмітрального кровотоку, а також виявлення двох груп пацієнтів за цим показником. Пацієнтам з коефіцієнтом $E/A < 0,8$ та швидкістю мітрального $E < 50$ см/с, визначення додаткових параметрів не потрібно, так само як і тим, які мають співвідношенням $E/A > 2$. Для значень, які не входять до однієї з цих двох груп, необхідно визначати середнє значення E/e' , ІОЛП та ШТР.

Такий алгоритм має високу точність для ідентифікації пацієнтів з СНзФВ ЛШ, які мають скарги на задишку. Існує й інша корисна інформація, яку можна отримати при проведенні ЕхоКГ в пацієнтів з СНзФВ ЛШ. До них відноситься розвиток вторинної легеневої артеріальної гіпертензії та систолічна дисфункція ПШ. Дисфункція ПШ може бути виявлена фракційною зміною площі ПШ (ФЗП) < 35 %, систолічною екскурсією трикуспідального кільця (TAPSE) < 17 мм. Важливо зазначити, що зростання тиску в легеневій артерії та дисфункція ПШ є предиктором гіршого прогнозу у пацієнтів з СНзФВ ЛШ [59].

Досить цікавою є категорія пацієнтів в яких ТН ЛШ в спокої залишається нормальним. У цих пацієнтів фізичне навантаження, яке зазвичай супроводжується зростанням АТ і ЧСС, часто призводить до підвищення ТН ЛШ. Це пов'язано з впливом підвищеного АТ на уповільнення та затримку релаксації ЛШ, таким чином, зростає ранній діастолічний тиск ЛШ та в свою чергу збільшується тиск у ЛП для забезпечення наповнення ЛШ та підтримки

УО. За рахунок підвищення ЧСС скорочується тривалість зниження тиску у ЛШ та підтримує вплив підвищеного АТ.

З огляду на вищезазначене стає зрозуміло, чому рутинні методи діагностики, в багатьох випадках не дають впевненої відповіді щодо наявності СНзФВ ЛШ. В таких випадках доцільно визначати діастолічну функцію не тільки в спокої, а й під час фізичного навантаження (ФН). Досить перспективним напрямком оцінювання патологічних зрушень гемодинаміки при СНзФВ ЛШ є визначення параметрів шлуночково-артеріальної взаємодії (Ea/Ees), а саме співвідношення ефективної артеріальної жорсткості (Ea) до кінцево систолічної жорсткості ЛШ, так званий шлуночковий еластанс (Ees). Ees (end systolic elastance) характеризує скоротливість та систолічну жорсткість міокарда ЛШ [6]. Він залежить як від інотропного стану, так і від геометрії ремоделювання ЛШ, а також жорсткості міокарду, котра спричинена фіброзом [7].

Артеріальний еластанс (Ea) (effective arterial elastance) - є інтегральним показником артеріальної жорсткості, котрий характеризує піддатливість великих резистивних судин, та їх можливість компенсувати коливання артеріального тиску (АТ). Підвищена жорсткість великих резистивних судин, а саме аорти, через збільшення післянавантаження, сприяє прогресуванню діастолічної дисфункції та розвитку клінічних симптомів СН, в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та гіпертрофією ЛШ [3,8,9].

Доцільність аналізу співвідношення Ea/Ees для вивчення патофізіології розвитку СН обумовлено потребою оцінки механічної ефективності та продуктивності серцево-судинної системи. Емпіричним шляхом, було встановлено, що найбільш ефективною є робота серця в разі величини показника Ea/Ees в діапазоні від 0,5 до 1,2 у.о. Для пацієнтів з СНзФВ ЛШ, характерно збільшення показників як артеріальної жорсткості, так і кінцево-систолічної жорсткості з незначними змінами співвідношення Ea/Ees .

СНзФВ ЛШ зазвичай розвивається в похилому віці і при АГ, які супроводжуються збільшенням жорсткості аорти і, як наслідок післянавантаження на ЛШ, що викликає відповідне підвищення кінцево-сistolічної жорсткості ЛШ Ees задля забезпечення оптимальної ефективності взаємодії серця і судин [168].

Водночас, спеціальні дослідження з оцінки 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 [136, 157, 169].

В першій такій роботі, Kawaguchi M. та співавтори [157], відмітили, що СНзФВ асоціюється з підвищенням як Ea, так і Ees, порівняно з АГ без СН із збереженням незміненого шлуночково-артеріального сполучення за даними Ea/Ees, який склав 0,6 у.о. і був нижчим, ніж у здорових молодого віку (1 у.о.). Проте два більш пізні дослідження [52, 140] не виявили суттєвої різниці між всіма трьома показниками у пацієнтів з АГ без СН та з такою, при чому 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 нами 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 [29, 170], тільки при фізичному навантаженні, що призвело до суттєвого підвищення Ea/Ees з верифікованою за останніми рекомендаціями ЄТК 2016 р. СНзФВ ЛШ [6]. Дослідження в такій групі хворих з СН було виконано нами вперше. Відмінність отриманих нами результатів із даними інших авторів (Kawaguchi M., Borlaug B., Lam C.), можна пояснити різними характеристиками груп обстеження. Зниження Ees і як наслідок, підвищення Ea/Ees відносно пацієнтів з АГ, симптомами СН, але за

відсутності її верифікації, зберігалось і у наших пацієнтів із фульмінантною СН із $E/e' > 13$ в спокої.

Відомо, що підвищення рівня E_{es} , яке розвивається у пацієнтів з неускладненою АГ у відповідь на підвищення E_a , асоціюється із підвищенням кінцево-сistolічної скоротливості в стані спокою [53], що призводить до зниження скоротливого резерву, оскільки свідчить про обмеження здатності до його подальшого зростання. Можна припустити, що отримане нами зменшення E_{es} 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 E_a [53]. Відомо також, що такі структурні зміни, як гіпертрофія та фіброз міокарда ЛШ, можуть спричиняти зростання E_{es} , але чи впливає останнє на скоротливість ЛШ наразі не відомо [118].

Іншим наслідком високої шлуночкової та артеріальної жорсткості, може бути збільшення енергетичної потреби міокарда, оскільки артеріальна жорсткість збільшує споживання кисню міокарду, для підтримання систолічного об'єму, а систолічна жорсткість шлуночків підсилює цей ефект [171].

За даними Chirinos J. [172], насправді E_a 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 E_a , як головний показник артеріальної жорсткості [60]. На користь цього свідчать наші дані про відсутність кореляції E_a з АР, Alx , $ШПХ_{kf}$.

Хоча, E_a прийнято вважати інтегральним показником післянавантаження ЛШ, який враховує як середньогемодинамічне навантаження, так і його пульсуючий компонент, що підтверджується в декількох дослідженнях [52, 140] але з цим згодні не всі [157]. Тому, інтерес

мала окрема оцінка показників пульсуючого навантаження ЛШ і їхнього зв'язку з вираженості діастолічної дисфункції і ремоделювання ЛШ на етапах розвитку СНзФВ ЛШ.

Зв'язок діастолічної функції і СНзФВ ЛШ з підвищеною жорсткістю аорти за даними ШПХ_{кф} і аугментації систолічного тиску в вихідній аорті за показниками AP і $Alx75$ порівняно із такими у пацієнтів з АГ без СН, описаний в деяких роботах [172].

За даними Karagodin I. та групою авторів [174], підвищення жорсткості аорти є попередником розвитку СНзФВ ЛШ у пацієнтів з 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 в спокої на 23 % і збільшення ІОЛП на 5,1 %, $p < 0,01$ порівняно із пацієнтами з АГ без СН). Це може свідчити, що внесок підвищення пульсового навантаження на ЛШ в патофізіології СНзФВ ЛШ у пацієнтів з АГ відбувається не на початку формування СН, а вже на тлі суттєвої діастолічної дисфункції, можливо, сприяючи її суттєвому поглибленню із підвищенням E/e' в спокої і розвитком малаадаптивного ремоделювання ЛШ [172].

Водночас підвищена жорсткість аорти, за даними ШПХ_{кф}, не відображається на середній величині Ea із збільшенням пульсуючого навантаження на ЛШ викликає порушення мікроциркуляції, перш за все в головному мозку і нирках, але також в міокарді [52, 172, 174].

На користь зв'язку зменшення Ees у наших пацієнтів з СН із зниженням скоротливості в фазу вигнання може свідчити зменшення ФВ ЛШ у пацієнтів з фульмінантною СН (3 групи) 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 в спокої у пацієнтів з СНзФВ

ЛШ свідчать зменшення показників фракції скорочення, скоригованого на величину міокардіального стресу [168, 174].

Варто уваги, 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 вказувало на зменшення вазодилатаційного резерву, в тому числі в коронарних артеріях. Подібні результати, при оцінці ЕЗВД у хворих СНзФВ ЛШ отримали Borlaug B., проте розходилися з результатами Naikowsky M., та Hundley W., [171, 175] Проведення діастолічного стрес-тесту дало нам змогу верифікувати підвищення кінцево-діастолічного тиску (КДД) за зростанням $E/E' > 13$ в 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 [172].

Щодо першої є попередні дані ефективності неорганічних нітратів і нітрітів задля корекції зменшеного вмісту цГМФ в умовах оксидантного стресу, пов'язаного із віком коморбідностями [172, 176, 177, 177], Зменшення амплітуди хвиль відбиття і AP, Alx у пацієнтів і пульсуючого перенавантаження ЛШ у пацієнтів з АГ можна досягнути шляхом використання з антигіпертензиною метою блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і утримання від терапії β -адреноблокаторами [172].

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

Висловлюється припущення, що ще одним важливим патофізіологічним механізмом в розвитку симптомів у пацієнтів з СНзФВ ЛШ,

може бути хронотропна недостатність, тобто недостатнє збільшення ЧСС при фізичному навантаженні [69], що було відмічено у пацієнтів із ознаками вираженої СН. Проте значущість цього механізму при верифікації початкових СНзФВ ЛШ залишається невизначеною.

Можливо, що ХН обумовлена порушенням автоматизму синоатріального вузла [69]. Було висловлено припущення, що ХН, може бути пов'язана з дефіцитом β -адренегічної стимуляції синоатріального вузла у відповідь на фізичне навантаження, не дивлячись на те, що за таких умов відмічається збільшення рівня катехоламінів у крові [69]. Як відомо, збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у відповідь на фізичне навантаження – є компенсаторним механізмом, за для підтримання ударного об'єму. Через наявність ХН у пацієнтів з СНзФВ ЛШ, даний компенсаторний механізм реалізується недостатньо, що призводить до неможливості реалізувати механізм Франка-Старлінга в умовах збільшеної жорсткості ЛШ, при цьому порушення його активної релаксації призводить до обмеження толерантності до фізичного навантаження [71, 72].

Невизначеність внеску різних некардіальних патофізіологічних механізмів при формуванні початкової СНзФВ ЛШ, верифікованої за сучасними рекомендаціями, ймовірно гальмує прогрес в лікуванні таких пацієнтів, яке має базуватись на обґрунтованому виборі вірних терапевтичних цілей.

Відомий факт, що збільшення серцевого викиду під час фізичного навантаження є одним з важливих механізмів, що зумовлює фізичну працездатність у здорових осіб та пацієнтів з СН [151]. В разі СН з ФВ ЛШ меншої за 45%, дилатація порожнини серця та їх ремоделювання компенсує зниження скоротливої здатності ЛШ. Однак, у багатьох пацієнтів з АГ, гіпертрофією ЛШ та численними коморбідними станами розвиток СН й наступне зниження функціонального резерву не супроводжується дилатацією ЛШ та зниженням ФВ. В них ЛШ, стає більш жорстким, що спричиняє більш

повільну його релаксацію під час діастоли, та обумовлює зростання тиску його заповнення [146]. На думку групи науковців на чолі з D.W.Kitzman знижена толерантність до фізичного навантаження є результатом неможливості реалізувати механізм Франка-Старлінга, у даної категорії хворих, через наявну у них діастолічну дисфункцію [152], що й підтвердили результати нашого дослідження, котрі доводять наявність асоціації показників діастолічної функції з часом виконаної роботи та виконаним навантаженням. Таким чином, обмеження наповнення ЛШ у хворих з гіпертрофією ЛШ та АГ, ймовірно, компенсується більшою залежністю від зростання ЧСС.

Відсутність позитивних результатів проведених досліджень, щодо клінічної ефективності різних підходів до лікування СНЗФВ ЛШ пояснюють декількома причинами [88]. По – перше це відсутність у частини залучених пацієнтів «справжньої» СНЗФВ внаслідок відсутності до недавнього часу надійних і доступних для клінічної практики діагностичних критеріїв з виключенням НУП і показників морфо-функціонального стану серця, які з'явилися лише в 2016 році. По-друге, це ймовірно, гетерогенність пацієнтів з СНЗФВ ЛШ за фенотипами відповідно до ведучих патофізіологічних механізмів, а також їхня неоднорідність за вираженістю порушень кардіогемодинаміки. По-третє, це ймовірно, невірний вибір терапевтичних цілей, і їхня гетерогенність відповідно до фенотипів. Так, проведені дослідження показали, що гальмування активації ренін - ангіотензинової та симпатoadреналової систем, не може бути універсальною терапевтичною ціллю у таких хворих.

Тому існуючі міжнародні рекомендації лікування СНЗФВ ЛШ передбачають емпіричне застосування діуретиків за наявності симптомів венозного застою, контроль АТ, як одного з основних факторів ризику, перш за все за допомогою іАПФ/БРА, які реклмендуються також всім пацієнтам з ІХС та цукровим діабетом (клас рекомендацій ІІа) [89].

Використання β -АБ рекомендовано хворим з СНзФВ ЛШ при наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда або фібриляції передсердь (ФП) [90]. Всі керівництва наголошують на важливості інтенсивного лікування коморбідних станів.

Пошук ефективних методів лікування СНзФВ ЛШ і здатних покращувати прогноз таких пацієнтів, розпочався з досліджень клінічної ефективності класів препаратів зданих гальмувати активність ренін - ангіотензинової і симпатoadреналової систем з доведеним прогнозом модифікуючим ефектом при СН із зниженою ФВ ЛШ [91].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено дослідження основних клінічних варіантів перебігу СНзФВ ЛШ та запропоновано вдосконалення її діагностики відповідно до визначеного фенотипу СНзФВ ЛШ шляхом визначення основних діагностичних критеріїв та з'ясування додаткових механізмів зниження толерантності до ФН у пацієнтів без ознак ДД у спокої.

1. У всіх пацієнтів із СНзФВ ЛШ у поєднанні з ДД у спокої були наявні 2 структурних та 2 функціональних критерії СНзФВ ЛШ за алгоритмом ЄТК (2016). Зазначений фенотип СНзФВ ЛШ порівняно з таким без ознак ДД у спокої асоціюється з більшою частотою ФП на 38,2 % ($p<0,01$), легеневою гіпертензією (ЛГ) – на 67 % ($p<0,01$) та меншою ФВ ЛШ на 4,8 % з розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ у 100 % випадків. У всіх пацієнтів із СНзФВ ЛШ без ознак ДД у спокої відзначено зростання величини $E/e' >13$ у. о. під час тесту з дозованим ФН.

2. Підвищення ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI узгоджувалося з результатами діагностики СНзФВ ЛШ за ЄТК у всіх випадках. Серед пацієнтів з незмінним ТНЛШ СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК діагностовано в 21,4 % випадках, а при $E/e' >13$ у. о. за результатом діастолічного стрес-тесту зазначений діагноз встановлено у 35,7 % випадків.

3. У пацієнтів з АГ і СНзФВ ЛШ порівняно з особами без СН відзначено порушення шлуночково-артеріального сполучення за рахунок зниження жорсткості стінки шлуночка. Наявність СНзФВ, поєднаної з ДД, асоціювалося з підвищенням пульсового навантаження на ЛШ за індексом і тиском аугментації, каротидно-феморальною швидкістю пульсової хвилі, а також з формуванням ексцентричної гіпертрофії ЛШ у 45,2 % і зниженням ФВ на 11,5 %.

4. У пацієнтів з АГ із СНзФВ ЛШ без ДД у спокої порівняно з особами без СН за рівнем NTproBNP з наявними структурними критеріями СН зниження толерантності до ФН при діастолічному стрес-тесті на 25,1 % асоціювалося із зменшенням хронотропного резерву на 38,2 %. Толерантність

до ФН прямо пропорційно корелювала з хроноторопним резервом ($r=0,665$, $p<0,01$) і обернено пропорційно – з показником тиску наповнення ЛШ (E/ϵ') на піку навантаження ($r= -0,619$, $p<0,02$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з АГ із СНзФВ ЛШ без функціональних критеріїв для уточнення діагнозу доцільно проводити діастолічний стрес-тест з визначенням E/e' на піку навантаження та оцінкою хронотропного резерву.
2. Підвищення величини $E/e' > 13$ у. о. свідчить про наявність СН з чутливістю 93,2 % і специфічністю 81,7 %, а відсутність приросту ЧСС < 85 % від початкового значення – про хронотропну недостатність, що є підставою для обережного застосування β -блокаторів у цієї категорії хворих.
3. Для обґрунтованої підозри щодо наявності СНзФВ ЛШ у пацієнтів з АГ та ФВ ЛШ > 50 % достатньо наявності двох структурних критеріїв (гіпертрофії ЛШ і дилатації ЛП) і E/e' в спокої > 13 у. о. або двох структурних критеріїв у поєднанні з підвищенням рівня NTproBNP без застосування доплер-ЕхоКГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; Sep;93(9):1137-46
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL , et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245.
4. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Feb 10;131(6):550-9.
5. van Empel V, Brunner-La Rocca HP. Inflammation in HFPEF: key or circumstantial? *Int J Cardiol*. 2015;189:259-63.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):591-602.
9. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45.
10. Silva-Cardoso J, Zharinov OJ, Ponikowski P et al. Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation Is Associated With a High Symptom and

- Hospitalization Burden: The RealiseAF Survey. Clin Cardiol. 2013 Dec;36(12):766-74.
11. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарєва КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. 2018; (4): 64–74.
 12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et all. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245.
 13. Стаднюк ЛА. Діагностика серцевої недостатності у людей літнього віку. Серц недост-ть. 2013. (2):14–19.
 14. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL et all. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2018 Nov 15;271:132-139.
 15. Воронков ЛГ. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста. Кровообіг гемостаз. 2013. (3, 4): 107–111.
 16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society. Circulation. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161.
 17. Kessler KM. Diastolic heart failure diagnosis and management. Hosp pract. 1989. (24): 137–146, 158–160.
 18. Zile MR, Baicu CF, Bonema DD. Diastolic HF: definitions and terminology. Prog Cardiovasc Dis. 2005 Mar-Apr;47(5):307-13.

19. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic HF in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of HF): developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation; endorsed by the HF Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2101-13.
20. Paulus WJ. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998. (19): 990–1003.
21. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):79-96.
22. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, et al. B -type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2987-92.
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89.
25. Santos M et al. E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea . *Circ*. 2015 8 (4): 749–756.
26. Kasner M, Westermann D, Steendijk P et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):637-47.

27. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2565-73.
28. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ . Tissue doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*. 2009 Jan 6;119(1):62-70.
29. Paulus WJ, Tschoepe 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.
30. Sorajja P. 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.
31. European multicentre validation study of the accuracy of e/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: Euro-filling study / Galderisi M. et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014. Vol. 15. P. 810–816.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
33. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*. 2007 Dec 4;116(23):2702-8.

34. Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz JD. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr Opin Cardiol*. 2014 Mar;29(2):160-6.
35. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6):870-6.
36. Büttner P, Schumacher K, Dinov B et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm*. 2018 Aug;15(8):1132-1137.
37. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018 Apr;5(2):372-378.
38. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Arch Med Sci*. 2018 Jun;14(4):890-909.
39. Upadhyaya B, Taffet GE, Cheng CP. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: Scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jun;83:73-87.
40. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 1. *Укр кардіо жур-л*. 2012. (3): 105–129.
41. Mulder BA, Damman K, Van Veldhuisen DJ. Heart rate and outcome in heart failure with reduced ejection fraction: Differences between atrial fibrillation and sinus rhythm – A CIBIS II analysis. *Clin Cardiol*. 2017 Sep;40(9):740-745.
42. Miura M, Sakata Y, Miyata S. Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effects of Supplemental Use of Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan in Hypertensive Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2016 Sep 23;80(10):2155-64.
43. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients

- hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study . *Int J Cardiol.* 2016 Aug 15;217:7-11.
- 44.Vereckei A. The role of oxidative stress in amiodaron toxicity, in left ventricular dysfunction of hypertensive patients and in heart failure with preserved ejection fraction. *Orv Hetil.* 2015 Nov 22;156(47):1921-5.
 - 45.Krüger M, Kötter S, Grützner A et all. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res.* 2009 Jan 2;104(1):87-94.
 - 46.Campbell KS, Sorrell VL. Cell- and molecular-level mechanisms contributing to diastolic dysfunction in HFpEF. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Nov 15;119(10):1228-32.
 - 47.Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993 Mar;27(3):341-8.
 - 48.Kovacs A, Papp Z, Nagy L. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014 Jul;10(3):389-98.
 - 49.Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006 Mar-Apr;26(2):86-9.
 - 50.Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2009 Oct;15(8):658-64. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.03.006.
 - 51.Целуйко ВИ, Брегвадзе ТР, Мишук НЕ. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. *Укр кардіо жур-л.* 2012. (5): 60–68.
 - 52.Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et all. 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.
 - 53.Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008 Jan;4(1):23-36.

54. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
55. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):442-51.
56. Burke MA, Katz DH, Beussink L. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014 Mar 1;7(2):288-99.
57. Borbély A, van der Velden J, Papp Z. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):774-81.
58. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011. 755 p.
59. Haider AW, Larson MG, Franklin SS et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):10-6.
60. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL. 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.
61. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-26.
62. Shah AM, Shah SJ, Anand IS. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic

- study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail*. 2014 Jan;7(1):104-15.
- 63.Hwang IC, Kim YJ, Park JB. Pulmonary hemodynamics and effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jun 12;17(1):150.
 - 64.Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014 Dec 21;35(48):3452-62.
 - 65.Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of left ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1891-900.
 - 66.Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Aug;16(8):579-589.
 - 67.Münzel T, Gori T, Keaney JF Jr. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2555-64.
 - 68.Green DJ, Jones H, Thijssen D. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011 Mar;57(3):363-9.
 - 69.Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management. *Circulation*. 2011 Mar 8;123(9):1010-20.
 - 70.Kitzman DW. Exercise Intolerance. *Cardiol Clin*. 2011 Aug; 29(3): 461–477.
 - 71.Maor E, Grossman Y, Balmor RG. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2015 Feb;17(2):151-8.
 - 72.Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Nov 14;37(43):3293-3302.

- 73.Sharifov OF, Schiros CG, Aban I. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 25;5(1). pii: e002530.
- 74.Hatipoğlu S, Özdemir N, Babür Güler G. Prediction of elevated left ventricular filling pressures in patients with preserved ejection fraction using longitudinal deformation indices of the left ventricle. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Oct;16(10):1154-61.
- 75.Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Jun;21(7):1687-96.
- 76.Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991 Jul-Aug;4(4):379-92.
- 77.Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP et al. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1651-1660.
- 78.Obokata M, Kane GC, Reddy YN et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017 Feb 28;135(9):825-838.
- 79.Matsushita K, Minamishima T, Goda A et al. Comparison of the reliability of E/e' to estimate pulmonary capillary wedge pressure in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Dec;31(8):1497-502.
- 80.Bhella PS, Pacini EL, Prasad A et al. Echocardiographic indices do not reliably track changes in left-sided filling pressure in healthy subjects or patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Sep;4(5):482-9.

- 81.Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018 Sep;20(9):1303-1311.
- 82.Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Sep 1;18(9):961-968.
- 83.Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 18;69(15):1937-1948.
- 84.Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A et al. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic guidelines: head-to-head comparison with the 2009 guidelines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Jan;31(1):79-88.
- 85.Sato K, Grant ADM, Negishi K et al. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *Am Heart J.* 2017 Jul; 189:28-39.
- 86.Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filing pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 Mar;3(2):149-56.
- 87.Ha JW, Lee HC, Kang ES. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart.* 2007 Dec;93(12):1571-6.
- 88.Law JP, Pickup L, Townend JN, Ferro CJ. Vive les Differences! - A case for optimism in the treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction? *Int J Clin Pract.* 2019 Jun;73(6):e13307.

- 89.Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1810-52.
- 90.Heart Failure Society of America, Lindenfeld JH, Albert N et al. MFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):e1-194.
- 91.Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A et al. Patient Selection in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28;65(16):1668-1682.
- 92.Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
- 93.Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92.
- 94.Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2018 Jun 22;8(1):9556.
- 95.Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997 Jul 15;80(2):207-9.
- 96.Bergström A, Andersson B, Edner M et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004 Jun;6(4):453-61.
- 97.Kosmala W, Holland DJ, Rojek A et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved

- ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 8;62(15):1330-8.
98. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1268-77.
 99. De Vecchis R, Cesaro A, Ariano C. Therapeutic benefits of phosphodiesterase-5 inhibition in chronic heart failure: A meta-analysis. *Interv Med Appl Sci.* 2017 Sep; 9(3): 123–135.
 100. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1274-1285.
 101. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
 102. Амосова КМ та ін. [Воронков Л. Г., модератор]. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017): кишеньк. варіант. *Ас кард Укр, Укр ас фах серц недостат*, 2017. 68 с.
 103. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 [Електронний ресурс].

Режим
доступу:

http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/2012_384_nakaz.pdf.

104. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
105. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.
106. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
107. Vestbo J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. 2013. Vol. 187 (4): 65–347.
108. WHO. Obesity and overweight [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
109. Robert O. Crapo et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
110. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jan;300(1):H2-12.
111. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
112. Pauca AL, O'Rourke MF., Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):932-7.

113. Donal E, Lund LH, Oger E et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;17(1):106-13.
114. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Функциональные пробы в кардиологии. [3-е изд.]. М. : «МЕДпресс-информ», 2007. 326 с.
115. Domínguez E, Palau P, Núñez E et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018 Aug;5(4):579-585.
116. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. 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. e14.
117. Долженко ММ. та ін. [Коваленко ВМ, Іванів ЮА – модератори]. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця / Нов мед фарм. 2011. (359): 45-64. (Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації “Асоціація фахівців з ехокардіографії”).
118. Ky B, French B, May Khan A et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1165-72.
119. Chantler P.D, 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.
120. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure - Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953-9.
121. Westermann D, Kasner M, Steendijk P et al. Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2051-60.

122. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16): e147-239.
123. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Андреев ЄВ, Лазарєв ПО, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельніченко НВ, Солощенко АВ. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. *Серце і судини*. 2018; (3): 41–51
124. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарева КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельніченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. *Український кардіологічний журнал*. 2018; (4): 64–74.
125. Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM et al. Accuracy of Doppler echocardiography to estimate key hemodynamic variables in subjects with normal left ventricular ejection fraction. *J Card Fail*. 2011 May;17(5):405-12.
126. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельніченко НВ, Ярема ТО, Єрошкін ЮМ, Кононенко НО. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією

- викиду в реальному житті. Український терапевтичний журнал. 2018; (2): 5–13.
127. Василенко ОВ. Зв'язок індукованого фізичним навантаженням підвищення тиску наповнення лівого шлуночка зі змінами рівня NTproBNP та гіпертрофією лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018; (2): 77–82.
 128. Vasylenko O., Prudkyi I., Katsytadze I. Case of acute decompensation in patient with diastolic left ventricul dysfunction and extraordinary obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2017; (19): 194.
 129. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):38-48.
 130. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010 Sep;3(5):588-95.
 131. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Сербін ДМ, Гуськов БВ, Саблін АВ, Мельниченко НВ. 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 лівого шлуночка за даними оцінки E/E' у спокої та при фізичному навантаженні. *Сімейна медицина*. 2018; (5): 89–95.
 132. 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 Feb 11;63(5):447-56.
 133. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарева КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та

збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. 2018; (4): 64–74.

134. Amosova K., Vasylenko O., Rudenko J., Bezrodniy A., Mostbauer G., Prydkiy I., Lazarev P., Khodakivska O., Gorda I., Lazarieva K., Shishkina N., Burlachenko I. Interrelationship between changes of E/E' at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnea. *Journal of Hypertension*. 2018; (36): 30.
135. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
136. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2006 Nov;16(8):273-9.
137. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Бурлаченко П, Сиченко ЮО, Саблін АВ, Мельниченко НВ. Хроноторопна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Сімейна медицина*. 2018; (4): 74–79.
138. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;47(5):320-32.
139. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77.
140. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):845-54.

141. Amosova K., Vasylenko O., Rudenko J., Bezrodniy A., Mostbauer G., Prydkiy I., Lazarev P., Khodakivska O., Gorda I., Lazarieva K., Shishkina N., Burlachenko I. Interrelationship between changes of E/E' at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnea. *Journal of Hypertension*. 2018; (36): 30.
142. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1210-25.
143. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni A. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Jul-Aug;52(1):38-45.
144. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11:e004969
145. Lauer MS, Francis GS, Okin PM et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):524-9.
146. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Бурлаченко ІІ, Сиченко ЮО, Саблін АВ, Мельниченко НВ. Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Сімейна медицина*. 2018; (4): 74–79.
147. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice: diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1097-105.
148. Borlaug BA, Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011 Jun;97(12):964-9.
149. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006 Nov 14;114(20):2138-47.

150. Myers J, Arena R, Dewey F, A et al. Cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcome in patients with heart Failure. *Am Heart J.* 2008 Dec;156(6):1177-83.
151. Wasserman K et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* Philadelphia : Lippincott Williams &Wilkins; 2004. 612 p.
152. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Apr;17(5):1065-72.
153. Huis In 't Veld AE, de Man FS, van Rossum AC et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J.* 2016 Apr;24(4):244-51.
154. Oh JK., Park SJ., Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Jul;4(4):444-55.
155. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008 Jun;29(11):1377-85.
156. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2;64(21):2281-93.
157. Kawaguchi M, Hay I, Fetics 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 Feb 11;107(5):714-20.
158. Penicka M, Vanderheyden M, Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: role of clinical Doppler echocardiography. *Heart.* 2014 Jan;100(1):68-76.

159. Cikes M, Claggett BA, Shah AM et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial JACC. JACC Heart Fail. 2018 Aug;6(8):689-697.
160. Shah AM., Pfeffer MA. Heart failure with preserved ejection fraction: a forest of a variety of trees. Eur Heart J. 2014 Dec 21;35(48):3410-2.
161. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? Neth Heart J. 2016 Apr;24(4):227-36.
162. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. Circ Heart Fail. 2014 Mar 1;7(2):367-77.
163. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.
164. Modin D, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? Echo Res Pract. 2018 Jun;5(2):R65-R79.
165. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003 Jan 8;289(2):194-202.
166. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J et al. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. Circ Heart Fail. 2016 Oct;9(10). pii: e002883.
167. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Jan;18(1):63-8.

168. Faconti L, JRSM et al. Arterial–ventricular coupling and parameters of vascular stiffness in hypertensive patients: Role of gender Cardiovasc Dis. 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2048004017692277>.
169. 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.
170. 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 Sep;3(5):617-26.
171. Hundley WG, Bayram E, Hamilton CA et al. 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.
172. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HFpEF. Part 1: Physiologic and Technical Considerations. J Cardiovasc Transl Res. 2017 Jun;10(3):245-259.
173. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HFpEF. Part 2: Clinical and Therapeutic Considerations. J Cardiovasc Transl Res. 2017 Jun;10(3):261-274.
174. Karagodin I, Aba-Omer O, Sparapani R, Strande JL. Aortic stiffening precedes onset of heart failure with preserved ejection fraction in patients with asymptomatic diastolic dysfunction. BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 14;17(1):62.
175. 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.

176. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P 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.
177. 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.
178. 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.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Василенко ОВ. Зв'язок індукованого фізичним навантаженням підвищення тиску наповнення лівого шлуночка зі змінами рівня NTproBNP та гіпертрофією лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018; (2): 77–82.

2. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарева КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Черняєва КІ, Бурлаченко ІІ, Руденко ЮВ, Безродний АБ. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. 2018; (4): 64–74. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).*

3. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Ярема ТО, Єрошкін ЮМ, Кононенко НО. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті. Український терапевтичний журнал. 2018; (2): 5–13. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних, та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).*

4. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП, Прудкий ІВ, Андрєєв ЄВ, Лазарєв ПО, Сиченко ЮО, Горда ІІ, Саблін АВ, Мельниченко НВ, Солощенко АВ. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-

функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. Серце і судини. 2018; (3): 41–51. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).*

5. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Лазарєва КП, Прудкий ІВ, Бурлаченко ІІ, Сиченко ЮО, Саблін АВ, Мельниченко НВ. Хроноторопна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Сімейна медицина. 2018; (4): 74–79. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).*

6. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Черняєва КІ, Прудкий ІВ, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Сербін ДМ, Гуськов БВ, Саблін АВ, Мельниченко НВ. 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 лівого шлуночка за даними оцінки E/E' у спокої та при фізичному навантаженні. Сімейна медицина. 2018; (5): 89–95. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував статтю до друку. Конфлікту інтересів немає).*

7. Amosova K., Vasylenko O., Rudenko J., Bezrodniy A., Mostbauer G., Prydkiy I., Lazariiev P., Khodakivska O., Gorda I., Lazariieva K., Shishkina N., Burlachenko I. Interrelationship between changes of E/E' at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnea. Journal of Hypertension. 2018; (36): 30. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував тези до друку. Конфлікту інтересів немає).*

8. Vasylenko O., Prudkyi I., Katsytadze I. Case of acute decompensation in patient with diastolic left ventricul dysfunction and extraordinary obesity. European Journal of Heart Failure. 2017; (19): 194. *(Здобувач особисто провів набір матеріалу і статистичну обробку даних та підготував тези до друку. Конфлікту інтересів немає).*

Додаток Б

відомості про апробацію

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на ХІХ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2018). Результати дисертаційної роботи були представлені у вигляді постерної доповіді на Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Barcelona, 2018), Європейському конгресі з серцевої недостатності (Paris, 2017) .

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 1, пропедевтики внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2018).

Додаток В

Акт впровадження результатів дослідження в клінічну практику

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Української

військово-медичної академії

д.мед.н., професор, полковник

медичної служби



Савицький В.Л.

08 20/8р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію
(найменування пропозиції для впровадження)

2. **Автори пропозиції:** Амосова К.М., Василенко О.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Василенко О.В.

(ким запропоновано і адреса, виконавець)

3. Амосова К.М., Василенко О.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б., Мостбауер Г.В., Черняєва К.І., Лазарева К.П., Прудкий І.В., Бурлаченко І.І., Сиченко Ю.О., Саблін А.В., Мельниченко Н.В. Хроноторопна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Сімейна медицина. – 2018. - №4 (78). – с. 74-79.

(джерело інформації)

4. **Де впроваджено:** у роботі лікарів на клінічних базах Української військово-медичної академії та в навчальний процес підготовки слухачів Української військово-медичної академії.

5. **Строки впровадження** з 3 19.03.2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень** 56 осіб

7. **Ефективність впровадження** відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, використання неінвазивних методів обстеження.

8. **Зауважень** немає.

« 10 » 08 20/8р.

Василенко О.В.

(відповідальний за впровадження П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Національного медичного

університету імені

О.О.Богомольця

доктор медичних наук, професор

Скрипник Р.Л.

«23» _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію
(найменування пропозиції для впровадження)

2. Автори пропозиції : Василенко О.В., Амосова К.М., Руденко Ю.В., Безродний А.Б.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Василенко О.В.
(ким запропоновано і адреса, виконавець)

3. К.М. Амосова, О.В. Василенко, К.П. Лазарева, Н.В. Шишкіна, Ю. О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н. В. Мельниченко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, К.І. Черняєва, І.І. Бурлаченко. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини Е/е' у спокої і при фізичному навантаженні. Український кардіологічний журнал. – 2018. – № 4. – с. 64-74.
(джерело інформації)

4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О.Богомольця (протокол методичної наради кафедри № 5 від 27.11. 2016 року)

5. Строки впровадження з 30.11.2015 р.

6. Загальна кількість спостережень 103 особи

7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, використання неінвазивних методів обстеження.

8. Зауважень немає. Пропозиції: пропонується подальше впровадження в навчальний процес підготовки студентів 5 та 6 курсів.

«23» AS _____ 2018 р.

Василенко О.В.
(відповідальний за впровадження П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з

кардіології Олександрівської

клінічної лікарні м. Києва

Атаманенко О.О.



код 01994095

20/18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію
(найменування пропозиції для впровадження)

2. **Автори пропозиції:** Василенко О.В, Амосова К.М., Руденко Ю.В., Безродний А.Б.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Василенко О.В.
(ким запропоновано і адреса, виконавець)

3. К.М. Амосова, О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, К.І. Черняева, І.В. Прудкий, Ю. О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельниченко, Т.О. Ярема, Ю.М. Єрошкін, Н.О. Кононенко. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті. Український терапевтичний журнал. – 2018. – №2. – с. 5-13.
(джерело інформації)

4. **Де впроваджено:** у кардіологічних відділеннях (І інфарктне, ІІ інфарктне кардіологічне відділення та відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва

5. **Строки впровадження** з 30.11.2016 р.

6. **Загальна кількість спостережень** 72 особи

7. **Ефективність впровадження** відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, використання неінвазивних методів обстеження.

8. **Зауважень** немає.

« 21 » 08 2018 р.

Василенко О.В.
(відповідальний за впровадження П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор МЦ ТОВ «Полі-

Клінінка» д.мед.н.

Нішкумай О.І.



08 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію
(найменування пропозиції для впровадження)

2. **Автори пропозиції:** Амосова К.М., Василенко О.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Василенко О.В.
(ким запропоновано і адреса,виконавець)

3. К.М. Амосова, О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, К.П. Лазарева, І.В. Прудкий, Є.В. Андрєєв, П.О. Лазарєв, Ю.О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельніченко, А.В. Солощенко. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. Серце і судини. – 2018. - №3 (63). - с. 41-51.

(джерело інформації)

4. Де впроваджено: у роботі лікарів МЦ ТОВ «Полі-Клінінка»

5. Строки впровадження з 12.09.2017 р.

6. Загальна кількість спостережень 63 особи

7. **Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації** – удосконалення діагностики, використання неінвазивних методів обстеження.

8. **Зауважень немає.**

« 03 » 08 2018 р.

Василенко О.В.
(відповідальний за впровадження П.І.П.)