

Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка



Е. Н. Амосова, Е. И. Черняева, Ю. В. Руденко,
А. Б. Безродный, Н. В. Шишкина

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — установить клиническое значение фенотип-ориентированного подхода к оценке пациентов с верифицированной сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и его связь с характером и выраженностью морфофункциональных изменений сердца и сосудов.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациентов с диагнозом СН с сохраненной ФВ ЛЖ ПА или ПБВ стадии II или III функционального класса по NYHA, с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и признаками диастолической дисфункции ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии. Пациентам провели общеклиническое обследование, определение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, трансторакальную доплероэхокардиографию, апplanationную тонометрию, тест с 6-минутной ходьбой. Анализировали частоту некардиальных и кардиальных коморбидных состояний.

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на четыре группы: с фенотипами «старение» ($n = 26$), «ожирение» ($n = 23$), «заболевание коронарных артерий» ($n = 27$), «легочная гипертензия» ($n = 27$). Контрольную группу составили 17 больных с артериальной гипертензией (АГ) без критериев, специфичных для других фенотипов СН с сохраненной ФВ, сопоставимых по возрасту и величине артериального давления. Центральное систолическое артериальное давление у пациентов с фенотипами «старение» (2), «ожирение» (3), «заболевание коронарных артерий» (4), «легочная гипертензия» (5) и больных контрольной группы (1) составило ($140,5 \pm 8,9$), ($140,1 \pm 11,4$), ($131,6 \pm 13,2$), ($137,9 \pm 8,8$) и ($136,5 \pm 11,0$) мм рт. ст. соответственно ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 3-4} < 0,05$), центральное пульсовое артериальное давление — ($68,1 \pm 9,1$), ($57,4 \pm 12,6$), ($53,9 \pm 11,5$), ($49,7 \pm 7,9$) и ($59,1 \pm 12,9$) мм рт. ст. ($p_{1-2, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$), скорость пульсовой волны — ($12,4 \pm 1,8$), ($12,3 \pm 1,4$), ($12,8 \pm 1,6$), ($13,3 \pm 6,7$) и ($11,8 \pm 1,2$) м/с (все $p = 0,043$), индекс аугментации, стандартизированный к частоте сердечных сокращений 75 в 1 мин, — $37,4 \pm 7,9$, $34,9 \pm 8,3$, $39,7 \pm 8,7$, $48,9 \pm 5,7$ и $36,9 \pm 6,4$ ($p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), давление аугментации — $20,3 \pm 4,4$, $19,8 \pm 5,2$, $19,8 \pm 4,8$, $25,0 \pm 2,9$ и $21,3 \pm 4,0$ ($p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), индекс массы миокарда ЛЖ — ($180,4 \pm 34,1$), ($196,7 \pm 45,7$), ($195,0 \pm 28,5$), ($186,9 \pm 25,4$) и ($173,1 \pm 32,9$) г/м² ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 3-5, 4-5} < 0,05$), индекс объема левого предсердия — ($39,5 \pm 7,4$), ($42,7 \pm 6,9$), ($39,0 \pm 3,8$), ($49,1 \pm 10,3$) и ($38,8 \pm 4,9$) мл/м² ($p_{2-3, 3-4, 1-5, 2-5, 4-5} < 0,01$, $p_{1-3, 3-5} < 0,05$), Е/е' в состоянии покоя — $14,1 \pm 0,7$, $14,3 \pm 2,2$, $14,2 \pm 1,3$, $15,9 \pm 2,3$ и $13,8 \pm 3,2$ ($p_{1-2, 1-4, 1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), время изоволюмического расслабления — ($95,5 \pm 13,7$), ($84,4 \pm 20,5$), ($95,1 \pm 12,6$), ($84,7 \pm 12,5$) и ($101,6 \pm 13,2$) мс ($p_{1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), е' ср. — ($6,1 \pm 1,8$), ($5,5 \pm 1,1$), ($5,0 \pm 1,0$), ($4,6 \pm 0,7$) и ($6,4 \pm 1,5$) см/с ($p_{1-5, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), дистанция 6-минутной ходьбы — ($371,5 \pm 81,9$), ($362,9 \pm 81,0$), ($350,7 \pm 50,2$), ($310,4 \pm 67,2$) и ($472,9 \pm 78,4$) м ($p_{1-5, 2-4, 3-4, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-2, 1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида — ($462,5 \pm 237,3$), ($605,9 \pm 242,2$), ($626,3 \pm 203,9$), ($1069,9 \pm 315,3$) и ($287,1 \pm 134,4$) нг/мл (все $p < 0,01$), количество больных с СН III функционального класса по NYHA — 13 (50,0 %), 12 (52,2 %), 17 (62,9 %) и 16 (59,3 %) ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5} < 0,05$).

Стаття надійшла до редакції 30 серпня 2018 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,
д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, К. І. Черняєва, Ю. В. Руденко, А. Б. Безродний, Н. В. Шишкіна, 2018

Выводы. Фенотип «старение» наиболее показательно отражает увеличение жесткости аорты, что приводит к повышению центрального аортального давления и более выраженной диастолической дисфункции. Фенотип «ожирение» отличается значительной перегрузкой объемом, гипертрофией ЛЖ и его диастолической дисфункцией с более высоким давлением наполнения. Фенотип «заболевание коронарных артерий» чаще развивается у мужчин, сопровождается диастолической дисфункцией ЛЖ преимущественно за счет ишемии миокарда, меньшего объема жизнеспособных кардиомиоцитов, а также посредством жесткости аорты, которая в данном случае обусловлена атеросклеротической кальцификацией. Фенотип «легочная гипертензия» более характерен для женщин и сопровождается значительным повышением постнагрузки на ЛЖ, более выраженными структурными изменениями миокарда с вовлечением правых отделов сердца, а также начинающейся систолической дисфункцией ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, фенотипы сердечной недостаточности, диастолическая дисфункция.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) развивается при разных значениях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Согласно классификации СН выделяют пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов добавлена категория больных с промежуточным значением ФВ ЛЖ (40–49 %) [23].

Большое количество клинических исследований посвящено изучению патогенеза и подходам к ведению пациентов с СН [17, 30–32]. Сделан вывод о том, что патогенетические механизмы СН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ частично совпадают, однако препараты с доказанным влиянием на выживаемость у больных с СН со сниженной ФВ, остаются неэффективными в случае СН с сохраненной ФВ [5]. Возможно, повлиять на исход у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ можно контролем состояний, которые стали поводом для обращения пациента за медицинской помощью.

Углубленный анализ данных регистров больных с СН не подтверждает гипотезу о наличии отдельных заболеваний, способствующих развитию того или иного типа СН [17]. Вероятным представляется сочетанное влияние ряда сопутствующих как кардиальных, так и некардиальных, заболеваний на развитие СН [6].

В связи с повышенным интересом к проблеме существует большое количество публикаций, посвященных фенотипированию СН с сохраненной ФВ, однако унифицированного общепринятого подхода к классификации и ведению таких больных нет [7, 27, 29].

Группа исследователей во главе с R. Samson предлагает выделить 4 фенотипа СН с сохраненной ФВ: старение, поражение коронарных артерий, ожирение и легочную гипертензию, которые, на наш взгляд, можно экстраполировать на пациентов в рутинной клинической практике.

Цель работы — установить клиническое значение фенотип-ориентированного подхода к оценке пациентов с верифицированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и его связь с характером и выраженностью морфофункциональных изменений сердца и сосудов.

Материалы и методы

Мы включили в исследование 120 (67 (55,8 %) мужчин и 53 (44,2 %) женщины, средний возраст — $(66,3 \pm 10,8)$ года) гемодинамически стабильных пациентов, последовательно госпитализированных в отделение кардиологической реабилитации, инфарктные отделения и отделение хронической коронарной патологии Александровской клинической больницы г. Киева в период с января 2016 г. по январь 2018 г., с диагнозом СН с сохраненной ФВ ЛЖ IIА или IIВ стадии по классификации Стражеско–Василенко, II или III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Критериями включения, кроме наличия клинических симптомов и признаков СН, были ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и признаки диастолической дисфункции ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии [19]. Критерии исключения: тяжелые клапанные пороки сердца, легочная артериальная гипертензия и венозный тромбоз эмболизм, миокардит, перикардит, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 в 1 мин, хроническое заболевание почек (ХЗП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/(мин $\cdot$ 1,73 м 2), декомпенсированные сопутствующие некардиальные коморбидные заболевания: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) с обструкцией IV степени, неконтролируемая бронхиальная астма, тяжелая анемия и т. д.

При госпитализации пациентам проводили общеклинический и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, трансаминаз, общего белка, креатинина (с расчетом СКФ по формуле СКД-EP1), выполняли липидограмму, иммуноферментным методом определяли уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

В течение первых 72 ч госпитализации всем больным проведена трансторакальная эхокардиография с определением ФВ ЛЖ, индекса объема левого предсердия (ИОЛП), индексов конечнодиастоли-

ческого (КДИ) и конечносистолического объема (КСИ), ударного индекса (УИ), толщины стенок левого желудочка, систолического давления в легочной артерии (СДЛА), диаметра правого желудочка (ПЖ), скорости потока трикуспидальной регургитации (СТР), параметров трансмитрального кровотока (времени замедления раннего диастолического потока (DT), времени изоволюмического расслабления (IVRT), скорости раннего диастолического трансмитрального потока E и позднего потока A с расчетом соотношения E/A). Всем пациентам выполняли тканевую доплерографию с определением E/e' — интегрального показателя соотношения скорости потока E и раннего диастолического движения латерального ($e'_{\text{лат}}$) и септального ($e'_{\text{септ}}$) сегментов митрального кольца с расчетом среднего значения ($e'_{\text{ср}}$). [19] Исследовали показатели центральной гемодинамики и жесткости артерий методом аппланационной тонометрии. Измеряли центральное артериальное систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление, давление аугментации, центральное пульсовое артериальное давление (ПАД) и индекс аугментации, стандартизованный к ЧСС 75 в 1 мин (IA_{75}), скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СРПВ_{КФ}).

Рассчитывали эффективный артериальный эластанс (Еа) и конечносистолический эластанс (Еес) и определяли сердечно-сосудистое сопряжение как Ea/Ees .

Еа рассчитывали по формуле:

$$Ea = 0,9 \cdot \text{САД} : \text{УО},$$

где УО — ударный объем ЛЖ.

Еес рассчитывали по формуле

$$Ees = 0,9 \cdot \text{САД} : \text{КСО},$$

где КСО — конечносистолический объем ЛЖ.

Гипертрофию миокарда ЛЖ диагностировали, если значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) было $\geq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин. Тяжесть диастолической дисфункции оценивали в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации [20]. Тест 6-минутной ходьбы проводили согласно рекомендации Американского торакального общества [1].

Анализировали частоту коморбидных состояний, некардиальных (сахарный диабет, анемия, ХОЗЛ, ожирение) и кардиальных (ФП), диагностированных ранее или впервые выявленных при данной госпитализации.

Статистический анализ результатов исследования выполнили с использованием Microsoft Excel, пакета для статистического анализа MedStat. Статистическую значимость разницы средних величин в группах сравнения оценивали с помощью непараметрических критериев для независимых выборок. Для множественных сравнений использовали ран-

говый однофакторный анализ Крускала — Уоллиса, для сравнения категориальных переменных — χ^2 -тест.

Для выполнения поставленной цели пациентов разделили на четыре группы согласно предложенным фенотипам [26]. Контрольную группу составили 17 больных с артериальной гипертензией без фенотипических критериев, соответствующих другим фенотипам СН с сохраненной ФВ, сопоставимых по величине АД.

В группу пациентов с фенотипом «старение» включили лиц пожилого и старческого возраста, то есть старше 65 лет, с фенотипом «ожирение» — пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $> 35 \text{ кг/м}^2$, с фенотипом «заболевание коронарных артерий» — больных с инфарктом миокарда в анамнезе (давностью более 6 мес), наличием атеросклеротического поражения сосудов по результатам коронарографии, стенокардией напряжения I—III ФК, подтвержденной пробой с дозированной физической нагрузкой, с фенотипом «легочная гипертензия» — пациентов с СДЛА $> 45 \text{ мм рт. ст.}$ в состоянии покоя по данным эхокардиографии. Согласно определению «ожирения», к данному фенотипу должны быть отнесены пациенты с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, однако колебание массы тела в пределах 1—2 кг на фоне приема диуретиков у пациентов с ХСН отмечается довольно часто, что, на наш взгляд, требует некоторого повышения величины ИМТ для более точного отбора больных.

Результаты и обсуждение

В группе с фенотипом «старение» центральное САД было выше, чем в контрольной группе и группах пациентов с фенотипами «заболевание коронарных артерий» и «легочная гипертензия» (все $p < 0,05$), и сопоставимое с таким у пациентов с фенотипом «ожирение» (табл. 1), центральное ПАД — выше, чем в остальных группах (все $p < 0,05$), при одинаковой ЧСС (табл. 2). Данный фенотип демонстрирует один из механизмов развития СН с сохраненной ФВ ЛЖ — повышение жесткости аорты, вносящее основной вклад в развитие СН у этой категории больных. По сравнению с контрольной группой при фенотипе «старение» отмечена более выраженная гипертрофия ЛЖ по ИММ ЛЖ ($p < 0,05$) и большая величина E/e' в состоянии покоя ($p < 0,05$). Сниженный УИ (см. табл. 1) по сравнению с другими группами (все $p < 0,001$) свидетельствует о повышении постнагрузки на ЛЖ. У таких больных выше уровень NT-proBNP, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), меньше дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой ($p < 0,05$). В данной группе оказалось статистически значимо больше больных с III ФК по NYHA ($p < 0,05$).

По частоте выявления коморбидных заболеваний (табл. 3) фенотип «старение» значимо отличался от контрольной группы ($p < 0,05$). У них

Т а б л и ц а 1

Характеристика групп с клиническими фенотипами хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Показатель	Контрольная группа (n = 17)	Фенотип			
		Старение (n = 26)	Ожирение (n = 23)	Заболевание коронарных артерий (n = 27)	Легочная гипертензия (n = 27)
Женщины	7 (41,2 %)	14 (53,8 %)*	10 (43,5 %) ^{CC}	4 (14,8 %) ^{CCCOO}	18 (66,6 %) ^{*333}
Средний возраст, годы	60,0 ± 7,4	78,9 ± 3,3*	60,9 ± 10,8 ^{CC}	61,1 ± 8,5 ^{CC}	67,7 ± 8,8 ^{CC}
ИМТ, кг/м ²	27,7 ± 1,8	28,4 ± 2,9	38,7 ± 3,8* ^{CC}	29,2 ± 3,6 ^{OO}	27,9 ± 4,1 ^{OO}
ФВ ЛЖ, %	57,5 ± 3,6	53,9 ± 4,4	54,9 ± 4,1	54,4 ± 4,1	52,7 ± 4,6*
ИОЛП, мл/м ²	38,8 ± 4,9	39,5 ± 7,4	42,7 ± 6,9* ^{CC}	39,0 ± 3,8 ^{OO}	49,1 ± 10,3** ^{CCO33}
КДИ, мл/м ²	67,6 ± 14,9	68,4 ± 15,1	74,6 ± 14,7* ^{CC}	72,6 ± 9,7* ^{CCOO}	71,1 ± 17,1* ^{CC}
КСИ, мл/м ²	27,3 ± 8,4	30,5 ± 10,8	32,4 ± 8,4*	32,7 ± 8,6*	32,8 ± 11,1*
КДР, см	5,3 ± 0,4	5,3 ± 0,4	5,4 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,2 ± 0,4
УИ, мл/м ²	40,2 ± 7,5	38,0 ± 6,6*	42,2 ± 7,9 ^{CCC}	40,3 ± 6,5 ^{OOO}	38,4 ± 7,4* ^{OOO}
ИММ ЛЖ, г/м ²	173,1 ± 32,9	180,4 ± 34,1*	196,7 ± 45,7* ^C	195,0 ± 28,5* ^C	186,9 ± 25,4* ^{O3}
Диаметр ПЖ, см	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,5 ^C	2,5 ± 0,2 ^{CO}	2,9 ± 0,3* ^{CCOO33}
Диаметр ПЖ > 2,6 см	1 (5,9 %)	6 (23,1 %)	9 (39,1 %)* ^C	3 (11,1 %) ^O	14 (51,9 %)* ^{CO3}
СДЛА, мм рт. ст.	35,3 ± 6,2	37,8 ± 7,1	37,8 ± 5,7	38,3 ± 4,0	68,4 ± 12,1* ^{CCOO33}
ТР, м/с	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,2	3,9 ± 0,4* ^{CCOO33}
ТР ≥ 2,8 м/с	6 (35,3 %)	14 (53,8 %)*	13 (56,5 %)*	16 (59,2 %)*	27 (100 %)* ^{CCOO33}
DT, мс	235,9 ± 37,9	217,6 ± 58,0	206,1 ± 60,2 ^C	241,0 ± 44,8* ^{CO}	187,5 ± 41,2 ^{CO3}
IVRT, мс	101,6 ± 13,2	95,5 ± 13,7	84,4 ± 20,5* ^C	95,1 ± 12,6* ^O	84,7 ± 12,5* ^{C3}
Е/А	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,4*	1,2 ± 0,3*	0,9 ± 0,3 ^{CCOO}	1,35 ± 0,2* ^{CC33}
Е/е' покоя	13,8 ± 3,2	14,1 ± 0,7*	14,3 ± 2,2*	14,2 ± 1,3*	15,9 ± 2,3* ^{CO3}
Е/е' < 9	0	0	0	0	0
Е/е' 9–13	11 (64,3 %)	12 (46,1 %)	6 (26,1 %)*	7 (25,9 %)* ^C	24 (88,9 %)* ^{CO3}
Е/е' > 13	6 (35,3 %)	14 (53,9 %)*	7 (73,9 %)*	20 (74,1 %)*	3 (11,1 %)
е' ср, см/с	6,4 ± 1,5	6,1 ± 1,8	5,5 ± 1,1* ^C	5,0 ± 1,0* ^C	4,6 ± 0,7** ^{CCOO3}
NT-pro BNP, нг/мл	287,1 ± 134,4	462,5 ± 237,3*	605,9 ± 242,2* ^{CC}	626,3 ± 203,9* ^{CCOO}	1069,9 ± 315,3* ^{CCOO33}
II ФК по NYHA	15 (88,2 %)	13 (50 %)*	11 (47,8 %)*	10 (37,1 %)	11 (40,7 %)* ³
III ФК по NYHA	2 (11,8 %)	13 (50 %)*	12 (52,2 %)*	17 (62,9 %)*	16 (59,3 %)*
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	472,9 ± 78,4	371,5 ± 81,9*	362,9 ± 81,0*	350,7 ± 50,2* ^{CCOO}	310,4 ± 67,2* ^{CCOO3}

Здесь и далее в таблицах: категориальные показатели представлены как количество случаев и частота, количественные — в виде $M \pm SD$.

Статистически значимые различия относительно контрольной группы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистически значимые различия относительно пациентов с фенотипом «старение»: ^C $p < 0,05$; ^{CC} $p < 0,01$; ^{CCC} $p < 0,001$.

Статистически значимые различия относительно пациентов с фенотипом «ожирение»: ^O $p < 0,05$; ^{OO} $p < 0,01$; ^{OOO} $p < 0,001$.

Статистически значимые различия относительно пациентов с фенотипом «заболевание коронарных артерий»: ³ $p < 0,05$; ³³ $p < 0,01$; ³³³ $p < 0,001$.

чаще, чем у больных контрольной группы и с фенотипом «ожирение» встречалась анемия (все $p < 0,05$) и была ниже СКФ по сравнению с остальными группами, за исключением пациентов с фенотипом «легочная гипертензия» (все $p < 0,05$).

В группе с фенотипом «ожирение» выявлено статистически значимо более выраженное увеличение полости левого предсердия по сравнению с контрольной группой, пациентами с фенотипом «старение» и «заболевание коронарных артерий» (все $p < 0,05$), более высокие КДИ и УИ, чем у пациентов других групп (все $p < 0,05$), что свидетель-

ствует о перегрузке объемом и развитии так называемой СН с «высоким выбросом» (high-output HF) [23]. При меньшем среднем возрасте, чем у пациентов с фенотипом «старение», у пациентов с фенотипом «ожирение» отмечено увеличение жесткости аорты (по скорости пульсовой волны) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,043$). гипертрофия ЛЖ была более выражена, чем в контрольной группе и у пациентов с фенотипом «старение» (все $p < 0,05$), что, вероятно, привело к нарушению расслабления ЛЖ по IVRT и е', которые были статистически значимо ниже ($p < 0,05$

Т а б л и ц а 2

Показатели центральной гемодинамики и жесткости артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Показатель	Фенотип				
	Контрольная группа (n = 17)	Старение (n = 26)	Ожирение (n = 23)	Заболевание коронарных артерий (n = 27)	Легочная гипертензия (n = 27)
ЧСС, за 1 зв	69,6 ± 7,3	68,6 ± 6,0	70,8 ± 7,6	67,8 ± 6,5 ⁰	83,2 ± 7,1* ^{CO3}
Брахиальное САД, мм рт. ст.	144,4 ± 11,2	150,5 ± 9,1*	146,5 ± 11,2 ^C	142,0 ± 13,6 ^{CO}	149,6 ± 5,3 ³
Брахиальное САД > 140 мм рт. ст.	6 (35,3 %)	17 (65,4 %)*	13 (56,5 %)*	11 (40,7 %)* ^{CO}	14 (51,9 %)*
Центральное САД, мм рт. ст.	136,5 ± 11,0	140,5 ± 8,9*	140,1 ± 11,4*	131,6 ± 13,2* ^{CO}	137,9 ± 8,8 ^C
Брахиальное ПАД, мм рт. ст.	62,0 ± 8,9	77,5 ± 10,2*	61,1 ± 7,7 ^C	59,1 ± 7,7 ^C	63,9 ± 6,7
Центральное ПАД, мм рт. ст.	59,1 ± 12,9	68,1 ± 9,1*	57,4 ± 12,6 ^C	53,9 ± 11,5 ^C	49,7 ± 7,9* ^C
СРПВ _{кф} , м/с	11,8 ± 1,2	12,4 ± 1,8*	12,3 ± 1,4* ^C	12,8 ± 1,6* ^{CO}	13,3 ± 6,7* ^{CO3}
ИА ₇₅	36,9 ± 6,4	37,4 ± 7,9	34,9 ± 8,3	39,7 ± 8,7*	48,9 ± 5,7* ^{CCOO33}
Давление аугментации, мм рт. ст.	21,3 ± 4,0	20,3 ± 4,4	19,8 ± 5,2	19,8 ± 4,8	25,0 ± 2,9** ^{CCOO33}
Ea	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,3*	1,9 ± 0,4 ^{CC}	2,0 ± 0,4 ^{CC}	2,3 ± 0,8* ^{O3}
Es	3,3 ± 1,3	3,0 ± 1,1	2,6 ± 0,5* ^C	2,5 ± 0,7* ^{CO}	2,8 ± 1,1* ^{C3}
Ea/Es	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2*	0,8 ± 0,2* ^{CCC}	0,8 ± 0,2* ^{CCCCOO}	0,8 ± 0,2* ^{CCCCOO333}

Т а б л и ц а 3

Распределение кардиальных и некардиальных коморбидных состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Показатель	Фенотип				
	Контрольная группа (n = 17)	Старение (n = 26)	Ожирение (n = 23)	Заболевание коронарных артерий (n = 27)	Легочная гипертензия (n = 27)
Ожирение	—	10 (38,5 %)*	23 (100 %)* ^{CC}	10 (37 %)* ^{OO}	9 (33,3 %)* ^{OO}
1-я степень	—	10 (38,5 %)*	0 ^{CC}	10 (37 %)* ^{OO}	9 (33,3 %)* ^{OO}
2-я степень	—	0	15 (65,2 %)* ^{CC}	0 ^{OO}	1 (3,7 %)* ^{OO}
3-я степень	—	0	8 (33,4 %)* ^{CC}	0 ^{OO}	0 ^{OO}
ФП	—	0	3 (11,5 %)*	11 (47,8 %)* ^C	4 (14,8 %)* ^O
Сахарный диабет	4 (23,5 %)	7 (26,9 %)	15 (65,2 %)* ^C	10 (37,0 %)* ^O	10 (37 %)* ^O
ХОЗЛ	2 (11,8 %)	8 (30,7 %)*	9 (39,1 %)*	12 (44,4 %)*	10 (37 %)*
ХЗП	3 (17,6 %)	16 (61,5 %)*	6 (26,1 %)* ^C	6 (22,2 %)* ^{CC}	6 (22,2 %)* ^C
СКФ, мл/(мин · 1,73 м ²)	75,8 ± 14,7	60,7 ± 7,9*	71,8 ± 18,2 ^{CC}	73,9 ± 19,7 ^{CC}	69,3 ± 10,2* ^C
Анемия	2 (11,8 %)	8 (30,8 %)*	2 (8,7 %)* ^C	4 (14,8 %)	10 (37,0 %)* ^{O3}
Без коморбидности	6 (35,3 %)	3 (11,5 %)*	4 (17,4 %)*	6 (22,2 %)* ^C	5 (18,5 %)*
С коморбидностью	11 (64,7 %)	20 (76,9 %)*	23 (82,6 %)*	21 (77,7 %)*	22 (81,5 %)*
1 коморбидное заболевание	9 (52,9 %)	10 (38,5 %)	10 (43,5 %)	9 (33,3 %)	8 (29,6 %)
2 коморбидных заболевания	2 (11,8 %)	8 (30,8 %)*	5 (21,7 %)	9 (33,3 %)*	10 (37,0 %)*
≥ 3 коморбидных заболеваний	—	2 (7,7 %)	4 (17,4 %)*	3 (11,1 %)	4 (14,8 %)

и $p < 0,001$), чем в контрольной группе и у пациентов с фенотипом «старение», при одинаковых показателях постнагрузки, таких как центральное САД, давление аугментации и ИА (см. табл. 1 и 2). Таким образом, у пациентов с фенотипом «ожирение» диастолическая дисфункция и, следовательно,

выраженность СН были большими, чем в контрольной группе и у пациентов с фенотипом «старение», что проявлялось уменьшением дистанции 6-минутной ходьбы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и повышением уровня NT-proBNP по сравнению с контрольной группой и пациен-

тами с фенотипом «старение» (все $p < 0,01$). Закономерно большей была частота сахарного диабета по сравнению с остальными группами (все $p < 0,05$). Важным является тот факт, что частота ХЗП и анемии не отличалась от таковой в контрольной группе, что подтверждает роль перегрузки объемом, связанной непосредственно с ожирением.

В группе с фенотипом «заболевание коронарных артерий» ИОЛП и КДИ не отличались от таковых в контрольной группе (см. табл. 1), однако показатель гипертрофии миокарда ЛЖ, который отражает значимые структурные изменения ЛЖ, был статистически значимо выше ($p < 0,05$). В результате реализовался один из патогенетических механизмов СН с сохраненной ФВ — нарушение расслабления, то есть диастолическая дисфункция ЛЖ, что подтверждается статистически значимым снижением по сравнению с контрольной группой и пациентами с фенотипами «старение» и «ожирение» величины $e'_{\text{ср.}}$ и повышением по сравнению с контрольной группой величины E/e' покоя (все $p < 0,05$). Дистанция 6-минутной ходьбы, уровень NT-proBNP и доля пациентов с III ФК по NYHA статистически значимо отличались от таких в группах с фенотипом «старение» и «ожирение» и в контрольной группе. Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки у больных с фенотипом «заболевание коронарных артерий» приводит к кальцификации аорты с повышением ее жесткости, что вносит значительный вклад в развитие СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Подтверждением служит существенное по сравнению с контрольной группой увеличение СРПВ_{кф} ($p = 0,024$) и ИА ($p < 0,05$). Обращает внимание высокая по сравнению с контрольной группой частота ХОЗЛ ($p < 0,05$).

В группе с фенотипом «легочная гипертензия» выявлены наиболее выраженные структурные изменения миокарда: при сопоставимых с контрольной группой и пациентами с фенотипами «ожирение» и «заболевание коронарных артерий» значениях ИММ ЛЖ, ИОЛП составил ($49,1 \pm 10,3$) мл/м², что статистически значимо выше, чем в остальных группах (все $p < 0,01$, с пациентами с фенотипом «ожирение» — $p < 0,05$). Вероятно, с этим связана высокая частота ФП по сравнению с другими группами (все $p < 0,01$, с пациентами

с фенотипом «ожирение» — $p < 0,05$). Как следствие, у этих пациентов значительно выше уровень СДЛА, что приводит к увеличению постнагрузки на ПЖ, его дилатации и выраженной трикуспидальной регургитации. Для больных с фенотипом «легочная гипертензия» характерна наиболее тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ, с начинающейся его систолической дисфункцией по сравнению с контрольной группой (ФВ ЛЖ — соответственно ($52,7 \pm 4,6$) и ($57,5 \pm 3,6$) %, $p < 0,05$). Дистанция 6-минутной ходьбы была статистически значимо ниже, а уровень NT-proBNP — выше, чем в остальных группах ($p < 0,05$).

Выводы

Фенотип «старение» наиболее показательно отражает увеличение жесткости аорты, что приводит к повышению центрального аортального давления и более выраженной диастолической дисфункции.

Фенотип «ожирение» отличается значительной перегрузкой объемом, демонстрируя существенно меньший вклад увеличения жесткости аорты и периферических сосудов в развитие хронической сердечной недостаточности. Уменьшение диастолического расслабления приводит к более выраженным структурным изменениям миокарда, формируя субстрат для развития сердечной недостаточности — гипертрофию левого желудочка, что трансформируется в более высокое давление наполнения левого желудочка.

Фенотип «поражение коронарных артерий» чаще развивается у мужчин, имеет более выраженную диастолическую дисфункцию преимущественно за счет ишемии миокарда, меньшего объема жизнеспособных кардиомиоцитов, а также посредством жесткости аорты, которая в данном случае обусловлена атеросклеротической кальцификацией ее стенок.

Фенотип «легочная гипертензия» больше характерен для женщин и сопровождается значительным повышением постнагрузки на левый желудочек, более выраженными структурными изменениями миокарда с вовлечением правых отделов сердца, а также начинающейся систолической дисфункцией левого желудочка.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Е. А., Е. Ч., Ю. Р.;

сбор и обработка материала — Е. Ч., Ю. Р., А. Б., Н. Ш.;

статистическая обработка данных, написание текста — Е. Ч.;

редактирование — Е. А., Ю. Р.

Литература

1. ATS Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166 (1). — P. 111–117.
2. Anand I. S., Rector T. S. Pathogenesis of anemia in heart failure // Circ. Heart Fail. — 2014. — Vol. 7. — P. 699–700.
3. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59. — P. 998–1005.

4. Brucks S., Little W.C., Chao T. et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1055–1057. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.12.062
5. Cleland J. G., Pellicori P., Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // *Heart Fail. Clin.* — 2014. — Vol. 10. — P. 511–523.
6. De Keulenaer G.W., Brutsaert D.L. The Heart Failure Spectrum Time for a Phenotype-Oriented Approach // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 3044–3046.
7. De Keulenaer G.W., Brutsaert D.L. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 136–143.
8. Felker G. M., Shaw L. K., Stough W. G. et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151. — P. 457–462. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.056
9. Greenberg B. Heart failure preserved ejection fraction with coronary artery disease: time for a new classification? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 2828–2830.
10. Grigorian-Shamagian L., Otero R.F., Abu Assi E. et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of > 600 deaths in a community long-term study // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156. — P. 1184–1190.
11. Hill N. S., Preston I., Roberts K. Defining the phenotypes for pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure // *Circ. Heart Fail.* — 2011. — Vol. 4. — P. 238–240.
12. Kaess B. M., Rong J., Larson M. G. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension // *JAMA.* — 2012. — Vol. 308. — P. 875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503
13. Kasner M., Aleksandrov A. S., Westermann D. et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 4652–4657.
14. Kawaguchi M., Hay I., Fetics B. et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 714–720.
15. Komajda M., Lam C. S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35 (16). — P. 1022–1032.
16. Liu M., Fang F., Yu C. M. Noncardiac comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction — commonly ignored fact? // *Circ. J.* — 2015. — Vol. 79 (5). — P. 954–959.
17. Lund L. H., Donal E., Oger E. et al. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* — 2014. — Vol. 16. — P. 992–1001.
18. Mentz R. J., Broderick S., Shaw L. K., Fiuzat M. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: comparison of patients with and without angina pectoris (from the Duke Databank for Cardiovascular Disease) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 251–258.
19. Mentz R. J., Kelly J. P., von Lueder T. G. et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64. — P. 2281–2293.
20. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
21. Owan T. E., Hodge D. O., Herges R. M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 251–259.
22. Paulus W. J., Tschope 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. — Vol. 62. — P. 263–271.
23. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37 (27). — P. 2129–2200.
24. Reddy Y. N. V., Melenovsky V., Redfield M. M. et al. High-Output Heart Failure A 15-Year Experience // *JACC.* — 2016. — Vol. 68, N 5. — P. 473–482. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.043.
25. Rich S., Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. 2190–2199.
26. Rusinaru D., Buiciuc O., Houpe D. et al. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 147. — P. 278–282.
27. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P. V. et al. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5 (1). — e002477.
28. Shah J., Sanjiv J., Kitzman D. W. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap // *Circulation.* — 2016. — Vol. 134 (1). — P. 73–90.
29. Shah J., Katz D. H., Rahul B. A. et al. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction // *Heart Fail. Clin.* — 2014. — Vol. 10 (3). — P. 407–418. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.008
30. Shah A. M., Shah S. J., Anand I. S. et al. 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. — Vol. 7. — P. 104–115.
31. Wong C. M., Hawkins N. M., Petrie M. C. et al. Heart failure in younger patients: the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 2714–2721.
32. Zakeri R., Borlaug B. A., McNulty S. E. et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study // *Circ. Heart Fail.* — 2014. — Vol. 7. — P. 123–130.
33. Zebekakis P. E., Nawrot T., Thijs L. et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1839–1846.
34. Zieman S. J., Melenovsky V., Kass D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 932–943.

Фенотип-орієнтований підхід до клінічної оцінки пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

К. М. Амосова, К. І. Черняєва, Ю. В. Руденко, А. Б. Безродний, Н. В. Шишкіна

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — встановити клінічне значення фенотип-орієнтованого підходу до оцінки пацієнтів з верифікованою серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і його зв'язок з характером і виразністю морфофункціональних змін серця та судин.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 120 пацієнтів з діагнозом СН та збереженою ФВ ЛШ ІА або ІВ стадії, ІІ або ІІІ функціонального класу за NYHA, з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ і ознаками діастолічної дисфункції ЛШ за даними трансторакальної ехокардіографії. Пацієнтам провели загальноклінічне обстеження, визначення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду, трансторакальну доплерехокардіографію, апіанаційну тонометрію, тест з 6-хвилинною ходьбою. Аналізували частоту некардіальних і кардіальних коморбідних станів.

Результати та обговорення. Пацієнтів розподілили на чотири групи: з фенотипом «старіння» ($n = 26$), «ожиріння» ($n = 23$), «захворювання коронарних артерій» ($n = 27$), «легенева гіпертензія» ($n = 27$). До контрольної групи було залучено 17 хворих

з артеріальною гіпертензією без критеріїв, специфічних для інших фенотипів СН зі збереженою ФВ, порівнянних за віком і величиною артеріального тиску. Центральний систолічний артеріальний тиск у пацієнтів з фенотипами «старіння» (2), «ожиріння» (3), «захворювання коронарних артерій» (4), «легенева гіпертензія» (5) та хворих контрольної групи (1) становив ($140,5 \pm 8,9$), ($140,1 \pm 11,4$), ($131,6 \pm 13,2$), ($137,9 \pm 8,8$) і ($136,5 \pm 11,0$) мм рт.ст. відповідно ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 3-4} < 0,05$), центральний пульсовий артеріальний тиск — ($68,1 \pm 9,1$), ($57,4 \pm 12,6$), ($53,9 \pm 11,5$), ($49,7 \pm 7,9$) та ($59,1 \pm 12,9$) мм рт.ст. ($p_{1-2, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$), швидкість пульсової хвилі — ($12,4 \pm 1,8$), ($12,3 \pm 1,4$), ($12,8 \pm 1,6$), ($13,3 \pm 6,7$) та ($11,8 \pm 1,2$) м/с (усі $p = 0,043$), індекс аугментації, стандартизований до частоти серцевих скорочень 75 за 1 хв, — $37,4 \pm 7,9$, $34,9 \pm 8,3$, $39,7 \pm 8,7$, $48,9 \pm 5,7$ та $36,9 \pm 6,4$ ($p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), тиск аугментації — $20,3 \pm 4,4$, $19,8 \pm 5,2$, $19,8 \pm 4,8$, $25,0 \pm 2,9$ і $21,3 \pm 4,0$ ($p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), індекс маси міокарда ЛШ — ($180,4 \pm 34,1$), ($196,7 \pm 45,7$), ($195,0 \pm 28,5$), ($186,9 \pm 25,4$) та ($173,1 \pm 32,9$) г/м² ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 3-5, 4-5} < 0,05$), індекс об'єму лівого передсердя — ($39,5 \pm 7,4$), ($42,7 \pm 6,9$), ($39,0 \pm 3,8$), ($49,1 \pm 10,3$) і ($38,8 \pm 4,9$) мл/м² ($p_{2-3, p3-4, 1-5, 2-5, 4-5} < 0,01$, $p_{1-3, 3-5} < 0,05$), E/e' у стані спокою — $14,1 \pm 0,7$, $14,3 \pm 2,2$, $14,2 \pm 1,3$, $15,9 \pm 2,3$ та $13,8 \pm 3,2$ ($p_{1-2, 1-4, 1-4, 1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), час ізовольомічного розслаблення — ($95,5 \pm 13,7$), ($84,4 \pm 20,5$), ($95,1 \pm 12,6$), ($84,7 \pm 12,5$) і ($101,6 \pm 13,2$) мс ($p_{1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), $e'_{\text{сер}}$ — ($6,1 \pm 1,8$), ($5,5 \pm 1,1$), ($5,0 \pm 1,0$), ($4,6 \pm 0,7$) та ($6,4 \pm 1,5$) см/с ($p_{1-5, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), дистанція 6-хвилинної ходьби — ($371,5 \pm 81,9$), ($362,9 \pm 81,0$), ($350,7 \pm 50,2$), ($310,4 \pm 67,2$) і ($472,9 \pm 78,4$) м ($p_{1-5, 2-4, 3-4, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-2, 1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду — ($462,5 \pm 237,3$), ($605,9 \pm 242,2$), ($626,3 \pm 203,9$), ($1069,9 \pm 315,3$) та ($287,1 \pm 134,4$) нг/мл (усі $p < 0,01$), кількість хворих з СН III функціонального класу за NYHA — 13 (50,0%), 12 (52,2%), 17 (62,9%), 16 (59,3%) ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5} < 0,05$).

Висновки. Фенотип «старіння» найбільш показово відображує збільшення жорсткості аорти, що призводить до підвищення центрального аортального тиску і виразнішої діастолічної дисфункції. Фенотип «ожиріння» відрізняється значним перевантаженням об'ємом, гіпертрофією ЛШ і його діастолічною дисфункцією з вищим тиском наповнення. Фенотип «захворювання коронарних артерій» частіше розвивається у чоловіків, супроводжується діастолічною дисфункцією ЛШ переважно за рахунок ішемії міокарда, меншого об'єму життєздатних кардіоміоцитів, а також жорсткості аорти, яка в цьому випадку зумовлена атеросклеротичною кальцифікацією. Фенотип «легенева гіпертензія» більш характерний для жінок і супроводжується значним підвищенням післянавантаження на ЛШ, виразнішими структурними змінами міокарда із залученням правих відділів серця, а також початковою систолічною дисфункцією ЛШ.

Ключові слова: серцева недостатність, хронічна серцева недостатність, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, фенотипи серцевої недостатності, діастолічна дисфункція.

Phenotype-oriented approach to clinical evaluation of patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

K. M. Amosova, K. I. Chernyayeva, Yu. V. Rudenko, A. B. Bezrodniy, N. V. Shyshkina

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The aim — to establish the clinical significance of the phenotype-based approach to assessing patients with verified heart failure (HF) with preserved left ventricular (LV) ejection (LV) fraction and its relationship with the character and severity of morphofunctional changes in the heart and blood vessels.

Materials and methods. The study involved 120 patients diagnosed with HF and preserved LVEF of IIA or IIB stage, II or III functional class by NYHA, with LV EF $\geq 50\%$ and signs of LV diastolic dysfunction according to transthoracic echocardiography data. The patients underwent general clinical examination, determination of the level of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor, transthoracic doppler sonography, applanation tonometry, 6-minute walk test. The frequency of non-cardiac and cardiac comorbid states was analyzed.

Results and discussion. Patients were divided into four groups: phenotype «aging» ($n = 26$), «obesity» ($n = 23$), «coronary artery disease» ($n = 27$), «pulmonary hypertension» ($n = 27$). The control group included 17 patients with arterial hypertension without criteria specific to other phenotypes of HF with preserved EF, matched by age and blood pressure. Central systolic blood pressure in patients with phenotypes of «aging» (2), «obesity» (3), «coronary artery disease» (4), «pulmonary hypertension» (5) and patients of the control group (1) was $140,5 \pm 8,9$, $140,1 \pm 11,4$, $131,6 \pm 13,2$, $137,9 \pm 8,8$ and $136,5 \pm 11,0$ mm Hg, respectively ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 3-4} < 0,05$), central pulse arterial pressure — $68,1 \pm 9,1$, $57,4 \pm 12,6$, $53,9 \pm 11,5$, $49,7 \pm 7,9$ and $59,1 \pm 12,9$ mm Hg ($p_{1-2, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$), pulse wave velocity — $12,4 \pm 1,8$, $12,3 \pm 1,4$, $12,8 \pm 1,6$, $13,3 \pm 6,7$ and $11,8 \pm 1,2$ m/s (all $p < 0,05$), augmentation index is standardized to the heart rate rate of 75 per 1 min — $37,4 \pm 7,9$, $34,9 \pm 8,3$, $39,7 \pm 8,7$, $48,9 \pm 5,7$ and $36,9 \pm 6,4$ ($p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), augmentation pressure — $20,3 \pm 4,4$, $19,8 \pm 5,2$, $19,8 \pm 4,8$, $25,0 \pm 2,9$ and $21,3 \pm 4,0$ ($p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,01$), the index of myocardial mass of LV — $180,4 \pm 34,1$, $196,7 \pm 45,7$, $195,0 \pm 28,5$, $186,9 \pm 25,4$ and $173,1 \pm 32,9$ g/m² ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 3-5, 4-5} < 0,05$), left atrium volume index — $39,5 \pm 7,4$, $42,7 \pm 6,9$, $39,0 \pm 3,8$, $49,1 \pm 10,3$ and $38,8 \pm 4,9$ ml/m² ($p_{2-3, p3-4, 1-5, 2-5, 4-5} < 0,01$, $p_{1-3, 3-5} < 0,05$), E/e' at rest — $14,1 \pm 0,7$, $14,3 \pm 2,2$, $14,2 \pm 1,3$, $15,9 \pm 2,3$ and $13,8 \pm 3,2$ ($p_{1-2, 1-4, 1-4, 1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), the time of isovolumic relaxation — $95,5 \pm 13,7$, $84,4 \pm 20,5$, $95,1 \pm 12,6$, $84,7 \pm 12,5$ and $101,6 \pm 13,2$ ms ($p_{1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$), $e'_{\text{сер}}$ — $6,1 \pm 1,8$, $5,5 \pm 1,1$, $5,0 \pm 1,0$, $4,6 \pm 0,7$ and $6,4 \pm 1,5$ cm/s ($p_{1-5, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), the distance of 6 minute walk — $371,5 \pm 81,9$, $362,9 \pm 81,0$, $350,7 \pm 50,2$, $310,4 \pm 67,2$ and $472,9 \pm 78,4$ m ($p_{1-5, 2-4, 3-4, 2-5, 3-5} < 0,01$, $p_{1-2, 1-3, 1-4, 4-5} < 0,05$), the level of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor — $462,5 \pm 237,3$, ($605,9 \pm 242,2$), $626,3 \pm 203,9$, $1069,9 \pm 315,3$ and $287,1 \pm 134,4$ ng/ml (all $p < 0,01$), the number of patients with HF of III function class by NYHA — 13 (50,0%), 12 (52,2%), 17 (62,9%), 16 (59,3%) ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5} < 0,05$).

Conclusions. The phenotype of «aging» most clearly reflects an increase in rigidity of the aorta, which leads to an increase in central aortic pressure and more pronounced diastolic dysfunction. The phenotype of «obesity» is characterized by considerable volume overload, LV hypertrophy and its diastolic dysfunction with higher filling pressures. The «coronary artery disease» phenotype is more often developed in men, is accompanied by diastolic dysfunction of LV mainly due to myocardial ischemia, a smaller volume of viable cardiomyocytes, and aortic stiffness, which in this case is conditioned by atherosclerotic calcification. The «pulmonary hypertension» phenotype is more characteristic of women and is accompanied by a significant increase in post-loading on the LV, more pronounced structural changes in the myocardium with the involvement of the right heart, as well as the initial systolic dysfunction of the LV.

Key words: heart failure, chronic heart failure, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, heart failure phenotypes, diastolic dysfunction.