

Овчинников А. Г.^{1,2}, Агеев Ф. Т.¹, Алёхин М. Н.³, Беленков Ю. Н.⁴, Васюк Ю. А.², Галявич А. С.⁵, Гиляревский С. Р.⁶, Лопатин Ю. М.^{7,8}, Мареев В. Ю.⁹, Мареев Ю. В.^{10,11}, Митьков В. В.⁴, Потехина А. В.¹, Простакова Т. С.¹, Рыбакова М. К.⁴, Саидова М. А.¹, Хадзегова А. Б.¹², Чернов М. Ю.¹³, Ющук Е. Н.², Бойцов С. А.¹

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Волгоград, Россия

⁸ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия

⁹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

¹² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹³ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Минобороны РФ, Москва, Россия

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПОКАЗАНИЯ, МЕТОДОЛОГИЯ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)

Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) сопряжена с определенными трудностями, поскольку многие пациенты с СНсФВ имеют незначительную диастолическую дисфункцию левого желудочка и нормальное давление его наполнения в покое. Для улучшения диагностики СНсФВ используется диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой (или диастолический стресс-тест), позволяющая выявить признаки повышения давления наполнения во время нагрузки. В настоящем согласованном мнении экспертов разъясняется необходимость проведения диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ с клинической и патофизиологической точек зрения; определяются показания к тесту с описанием его методологических аспектов; рассматриваются вопросы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые слова Эхокардиография; левый желудочек; давление наполнения; диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; диагностика; диастолический стресс-тест

Для цитирования Ovchinnikov A. G., Ageev F. T., Alekhin M. N., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologia*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]

Автор для переписки Овчинников Артем Германович. E-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Половина пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса (СНсФВ) [1]. Распространенность СНсФВ по отношению к другой

форме СН – с низкой фракцией выброса (ФВ), – ежегодно увеличивается на 1%, что связано с неуклонным старением населения развитых стран [2, 3]. СНсФВ характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом:

согласно наблюдательным исследованиям каждый второй пациент с СНсФВ требует повторной госпитализации в течение полугода после выписки из стационара [3], а годовая смертность среди пациентов с СНсФВ, которые были госпитализированы из-за обострения заболевания, достигает 30% [4]. Несмотря на огромную медицинскую и социальную значимость, до сих пор не найдены средства, способные улучшить прогноз при СНсФВ [5]. Во всем мире активно ведется поиск препаратов, позволяющих целенаправленно воздействовать на те или иные звенья патогенеза СНсФВ. Оценить эффективность этих препаратов можно будет лишь в клинических исследованиях, участники которых будут иметь грамотно верифицированный диагноз СНсФВ.

Диагностика СНсФВ вызывает большие сложности. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности для того, чтобы поставить диагноз СНсФВ, необходимы:

- 1) симптомы или признаки СН,
- 2) сохраненная ФВ левого желудочка (ЛЖ) ($\geq 50\%$),
- 3) эхокардиографические доказательства диастолической дисфункции и повышенный уровень мозгового натрийуретического гормона [6, 7].

Основным гемодинамическим нарушением при СНсФВ является повышение давления наполнения ЛЖ (или среднего давления в левом предсердии (ЛП)), обусловленное диастолической дисфункцией [8]. Помимо диастолической дисфункции, к повышению давления наполнения могут приводить и некоторые другие патологические состояния сердца: пороки клапанов, ишемия миокарда, динамическая митральная недостаточность, динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ. Повышенное давление наполнения ЛЖ является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с СН. Давление наполнения можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование является «золотым стандартом» диагностики СНсФВ [9]. Однако в силу дороговизны и инвазивного характера зондирование не подходит для повседневной клинической практики, и сегодня ведущее место в диагностике СНсФВ занимает эхокардиография, которая позволяет быстро и достаточно точно оценить диастолическую функцию и давление наполнения ЛЖ.

Согласно рекомендациям различных сообществ (руководству Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности; совместному руководству Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, посвященному ультразвуковой оценке диастолической функции ЛЖ) для постановки диагноза СНсФВ требуется обнаружение

ультразвуковых признаков повышенного давления наполнения ЛЖ: расширения ЛП, гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии, повышенного доплеровского соотношения E/e' [6, 10]. Однако повышенное давление наполнения ЛЖ в покое обычно встречается при далеко зашедших стадиях СН или при обострении заболевания, в то время как у пациентов с начальными стадиями заболевания и без признаков задержки жидкости давление наполнения в покое обычно нормальное и повышается лишь при нагрузке [9, 11, 12]. Как было показано в недавнем исследовании с применением инвазивных методов обследования, до 45% пациентов с СНсФВ в покое имеют давление наполнения ЛЖ (давление заклинивания в легочных капиллярах в конце выдоха) менее 15 мм рт. ст., однако при нагрузке оно значительно повышается (становится выше 25 мм рт. ст.) [13]. Это согласуется с хорошо известным фактом, что при СН самым частым нарушением диастолической функции ЛЖ является изолированное замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [10], при которой среднее давление в ЛП в покое нормальное, а уровень мозгового натрийуретического гормона находится в пределах нормальных значений [14].

Поэтому, если ориентироваться исключительно на вышеупомянутые критерии диагностики [6, 10], многим пациентам, страдающим СНсФВ, диагноз не будет своевременно установлен, что повлечет за собой задержку в назначении терапии. В исследовании, выполненном в клинике Мейо (США), где диагноз СНсФВ верифицировали с помощью зондирования сердца, вышеупомянутый диагностический алгоритм Европейского общества кардиологов показал недопустимо низкую чувствительность в выявлении пациентов с СНсФВ – всего в 60% [13]. Кроме того, у пожилых людей, которых среди пациентов с СНсФВ большинство, симптомы СН неспецифичны и могут быть связаны с внесердечными причинами, такими как анемия, ожирение или хроническая обструктивная болезнь легких [15]; в этом случае важно уточнить причину симптомов, поскольку от этого будет зависеть дальнейшее ведение и прогноз пациента.

Для улучшения диагностики СНсФВ рекомендуется использовать диастолический стресс-тест (ДСТ), представляющий собой разновидность трансторакальной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой и позволяющий выявить признаки повышения среднего давления в ЛП во время нагрузки. Согласно недавним европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ проведение ДСТ является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16]. На сегодняшний день доказана высокая воспроизводимость ДСТ, его корректность в отражении давления наполнения и высокая прогностическая значимость. На-

Рисунок 1. Механизмы повышения минутного объема сердца при нагрузке



Значительное увеличение минутного объема сердца при нагрузке достигается за счет нескольких четко скоординированных эффектов: артериальной вазодилатации, положительного люситропного эффекта, повышения сократимости обоих желудочков, частоты сердечных сокращений и преднагрузки. ЛЖ — левый желудочек; ЧСС — частота сердечных сокращений, УО – ударный объем.

стоящее согласованное мнение экспертов направлено на обоснование необходимости широкого внедрения данного неинвазивного теста в структуру обследования пациентов с подозрением на СНсФВ и имеет целью разъяснить необходимость проведения ДСТ для диагностики СНсФВ с клинической и патофизиологической точек зрения; определить показания к тесту с описанием его методологических аспектов; рассмотреть вопросы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые положения:

- Симптомы СН мало специфичны, и для диагностики СНсФВ необходимо доказать наличие у пациента повышения давления наполнения ЛЖ.
- У многих пациентов с СНсФВ, особенно у лиц с диастолической дисфункцией I степени, давление наполнения ЛЖ в покое нормальное, но повышается при нагрузке, что можно выявить с помощью ДСТ.

Патофизиологическое обоснование использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

Для того чтобы организм нормально переносил физическую нагрузку необходимо, чтобы минутный объем сердца увеличился в несколько раз, при этом давление наполнения обоих желудочков должно оставаться нормальным [17]. У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает за счет нескольких четко скоординированных механизмов: увеличения сократимо-

сти и ускорения активного расслабления обоих желудочков, системной вазодилатации, повышения частоты сердечных сокращений, повышения преднагрузки (рис. 1) [18]. Повышение преднагрузки происходит за счет увеличения венозного возврата к сердцу [19] и направлено на дополнительное растяжение кардиомиоцитов, по механизму Франка–Старлинга это заставляет их сильнее сокращаться, что и приводит к повышению ударного объема. Росту последнего в немалой степени способствует системная вазодилатация, благодаря чему облегчается изгнание крови из ЛЖ [20].

Поддержание нормального давления наполнения ЛЖ при нагрузке является весьма сложной задачей, поскольку увеличение объема наполнения и уменьшение времени наполнения (из-за синусовой тахикардии) создают «благоприятные» условия для роста давления наполнения. Однако в норме этого не происходит, что достигается за счет значительного ускорения процессов активного расслабления и усиления присасывающего эффекта миокарда [21]. Последний связан с эластической отдачей пружинных элементов сердца – внутриклеточных молекул титина и интерстициального коллагена (в меньшей степени), а также от скорости закачивания ионов кальция в саркоплазматический ретикулум с помощью молекул SERCA – специальной кальциевой АТФ-азы, расположенной на поверхности саркоплазматического ретикулума. При нагрузке значительное ускорение процесса расслабления происходит благодаря люсинотропному действию норадреналина, который через фосфорилирование регуляторного белка фосфоламбана повышает активность молекул SERCA, тем самым обеспечивая более быстрое закачивание ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита. Увеличению присасывающего эффекта ЛЖ способствует повышение сократимости желудочка при нагрузке, что приводит к более сильному сжатию титиновых пружин и, соответственно, к их более сильной отдаче во время диастолы.

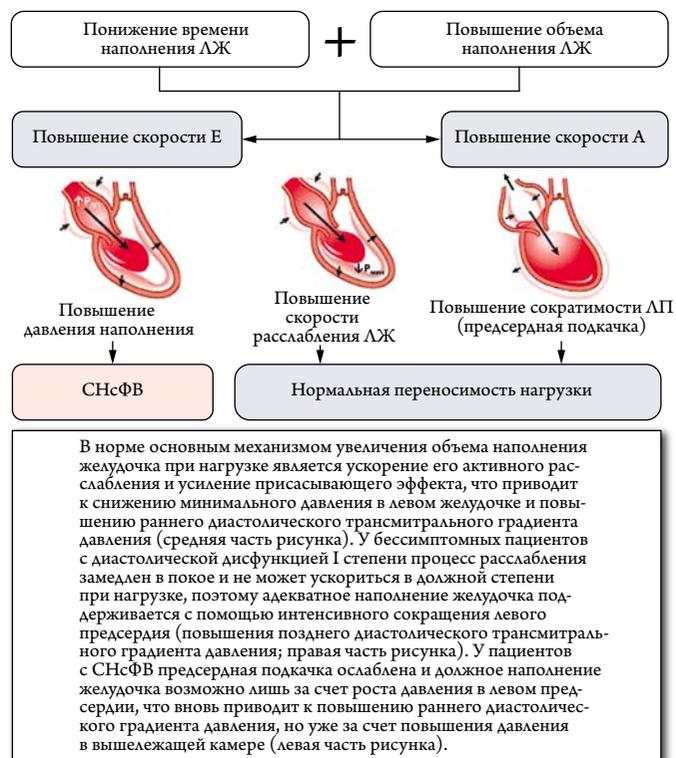
Благодаря ускорению процесса расслабления и усилению присасывающего эффекта при нагрузке (оба эффекта проявляется в виде повышения скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу – скорости e') снижается минимальное давление в ЛЖ, что приводит к повышению раннего диастолического трансмитрального градиента давления и скорости раннего диастолического кровотока – скорости E (рис. 2) [22]. Поэтому у здоровых людей при нагрузке скорости E и e' возрастают примерно в равной степени, и соотношение E/ e' почти не изменяется [23, 24]. Кроме того, при нагрузке значительно повышается податливость левого желудочка, предположительно за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина [25], благодаря чему увеличивается «вместимость» желудочка, и он легко

справляется с повышенной преднагрузкой. Способность сердца увеличивать объем своего наполнения при нагрузке без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом. Доказано, что доплеровские показатели диастолической функции при нагрузке точнее отражают переносимость нагрузки по сравнению с их величинами, зарегистрированными в покое [16]. Так, чем выше скорость e' при нагрузке (то есть чем более «сохранен» диастолический резерв), тем выше максимальное потребление кислорода.

При большинстве заболеваний сердца самым ранним нарушением диастолической функции является замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [26]. В норме процесс расслабления длится 100–140 мс и полностью завершается в фазу быстрого наполнения; при диастолической дисфункции I степени расслабление завершается позже, ближе к концу диастолы. Помимо этого, у этих пациентов ослаблен диастолический резерв, и при нагрузке, когда время наполнения значительно сокращается, скорость расслабления возрастает в меньшей степени, чем нужно, из-за чего процесс расслабления может не успеть завершиться к окончанию диастолы [27]. Из-за ослабления диастолического резерва желудочек также не в состоянии уменьшить свое минимальное давление в раннюю диастолу и тем самым усилить свой присасывающий эффект [28]. Однако у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией I степени нормальное наполнение желудочка в покое, равно как и адекватное увеличение объема наполнения, поддерживается за счет усиления сократимости ЛП – активации предсердной подкачки (рис. 2). Важно, что с помощью этого механизма поддерживается нормальное давление наполнения: безусловно, в момент предсердной систолы давление в ЛП повышается, но поскольку продолжительность систолы предсердий не превышает 100–150 мс, среднее давление в ЛП (которое измеряют на протяжении всего сердечного цикла) остается нормальным.

У пациентов с СНсФВ так же, как и у бессимптомных пациентов с диастолической дисфункцией I степени, ослаблен диастолический резерв, из-за чего они не способны в должной мере увеличить скорость расслабления миокарда при нагрузке, однако у них, в отличие от бессимптомных пациентов, также ослаблен и резерв сокращения ЛП. В результате дисфункции ЛП должный прирост объема наполнения ЛЖ при нагрузке и, соответственно, увеличение предсердно-желудочкового градиента давления и скорости E возможно лишь за счет роста среднего давления в ЛП (рис. 2) [29, 30]. Скорость e' при нагрузке если и повышается, то в существенно меньшей степени, чем скорость E , что приводит к существенному росту соотношения E/e' [31–34].

Рисунок 2. Способы поддержания должного наполнения левого желудочка при нагрузке



ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЧСС – частота сердечных сокращений; А – скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; РЛП – среднее давление в левом предсердии; $P_{\text{мин}}$ – минимальное давление в левом желудочке.

Сократимость ЛП у пациентов с СНсФВ может быть снижена как за счет необратимых органических изменений в предсердии (что гемодинамически проявляется в виде так называемой необратимой рестрикции), так и за счет функциональных изменений. В последнем случае дисфункция предсердия возникает в результате значимого повышения его посленагрузки (в виде давления в ЛЖ перед систолой предсердий), с которой ЛП не в состоянии справиться, из-за чего его сократимость падает – возникает так называемое посленагрузочное разобщение [35]. В свою очередь, высокая посленагрузка на ЛП связана с повышением жесткости ЛЖ в результате фиброза миокарда и снижения растяжимости кардиомиоцитов. В последнем случае имеет место окисление пружинных элементов молекул титина и их изоформный сдвиг в сторону синтеза более «жестких» молекул типа N2B взамен более растяжимых молекул типа N2A [25].

При СНсФВ давление ЛЖ перед предсердной систолой в покое обычно нормальное, однако при нагрузке существенно повышается, что связано с острым повышением жесткости ЛЖ [27]. Неспособность ЛП сокращаться под действием высокой посленагрузки носит обратимый

характер, поэтому гемодинамическая разгрузка сердца с помощью диуретиков часто сопровождается восстановлением сократимости ЛП и улучшением наполнения ЛЖ [35]. Показано, что функциональные нарушения ЛП являются самыми ранними патофизиологическими нарушениями при переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ [36, 37]. Поскольку на ранней стадии СН среднее давление в ЛП повышается лишь при нагрузке, его объем может быть нормальным [36, 37].

При СНсФВ даже с помощью повышения давления наполнения во время нагрузки ЛЖ не удастся увеличить свой ударный объем в должной мере, что приводит к недостаточному поступлению кислорода к работающим мышцам [38, 39].

Ключевые положения:

- Основным механизмом нормальной переносимости нагрузки является усиление присасывающего эффекта ЛЖ вследствие ускорения процессов активного расслабления, что позволяет значительно увеличить наполнение желудочка без роста давления наполнения.
- У пациентов с СНсФВ поддержание адекватного наполнения ЛЖ при нагрузке возможно лишь ценой повышения давления наполнения.

Оценка давления наполнения левого желудочка при нагрузке и клинические показания для использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

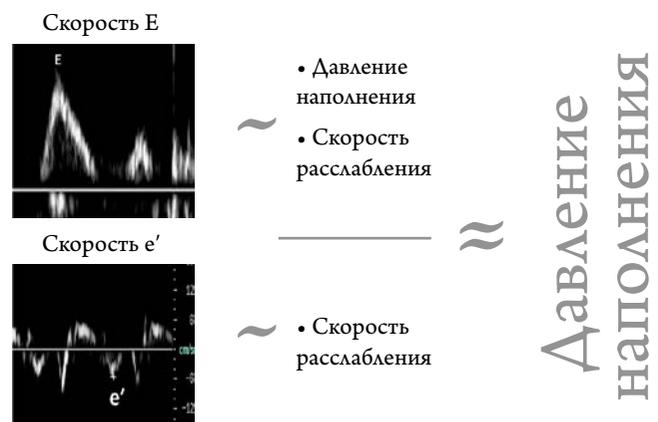
Во время ДСТ динамику давления наполнения ЛЖ обычно оценивают по соотношению максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (соотношению E/e') [10, 13, 31, 32, 34, 40–42]. На сегодняшний день соотношение E/e' является лучшим неинвазивным способом оценки давления наполнения [43–46]. Скорость E определяется градиентом давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу. Этот градиент может быть увеличен в результате роста среднего давления в ЛП и/или снижения минимального давления в ЛЖ, которое, в свою очередь, определяется скоростью расслабления его миокарда. Поэтому одна и та же скорость E может быть зарегистрирована как при нормальном, так и при повышенном давлении в ЛП, и по одной лишь скорости E нельзя судить о давлении в ЛП. Однако это ограничение можно преодолеть, если произвести индексацию скорости E по скорости e' как показателю, точно отражающему состояние расслабления ЛЖ [24, 47–49], что позволит определить ту долю давления в ЛП, которую приходится «затрачивать» на «преодоление» влияния со стороны замедленного расслабления с целью

поддержания требуемого раннего диастолического градиента давления (рис. 3). При оценке скорости e' и соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца с помощью тканевого импульсно-волнового доплеровского исследования [10, 16, 32].

В норме соотношение E/e' при нагрузке почти не изменяется, оставаясь в пределах от 6 до 8 [23, 50]. Если же при нагрузке повышается давление наполнения, то параллельно этому повышается и соотношение E/e' , и если оно достигнет 15, то проба считается положительной [16]. Показано, что соотношение $E/e' \geq 15$ при нагрузке с очень высокой специфичностью позволяет выявить пациентов со сниженной переносимостью нагрузки [31, 51] и значительно улучшает точность диагностики СНсФВ [13]. На рисунке 4 представлено два примера: пациент с несердечной одышкой, у которого соотношение E/e' при нагрузке почти не изменилось, и пациент с СНсФВ, у которого на высоте нагрузки отмечалось значительное повышение соотношения E/e' .

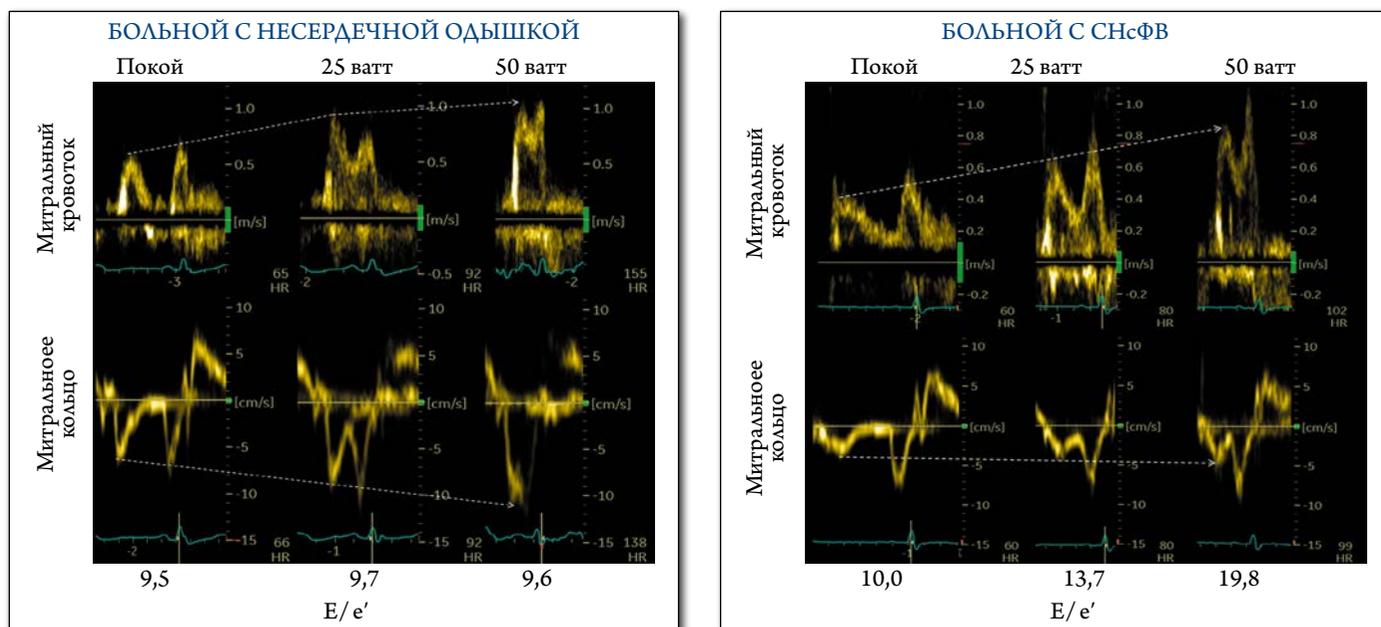
О давлении наполнения ЛЖ можно судить и по величине давления в легочной артерии. Это связано с тем, что среднее давление в ЛП является важнейшим компонентом давления в легочной артерии (наряду с ударным объемом правого желудочка и легочным сосудистым сопротивлением), и, если при нагрузке произойдет повышение давления в ЛП, одновременно с этим повысится и давление в легочной артерии. В исследовании с применением инвазивного контроля у 88% пациентов с СНсФВ отмечалось значимое повышение систолического давления в легочной артерии при нагрузке, и если оно пре-

Рисунок 3. Использование доплеровского соотношения E/e' для оценки давления наполнения левого желудочка



Скорость раннего диастолического трансмитрального кровотока (E) зависит от давления наполнения и расслабления миокарда, в то время как скорость диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (e') зависит преимущественно от процесса расслабления. Если произвести индексацию скорости E по скорости e' (то есть разделить одну скорость на другую), то влияние расслабления на скорость E будет устранено, и соотношение E/e' будет напрямую отражать давление наполнения.

Рисунок 4. Использование диастолического стресс-теста у бессимптомного пациента с диастолической дисфункцией I степени (слева) и у пациента с СНсФВ (справа)



У бессимптомного пациента при нагрузке скорости E и e' увеличились примерно в равной степени, в результате чего соотношение E/e' не изменилось. У пациента с СНсФВ скорость E увеличилась в гораздо большей степени, чем скорость e' , что привело к существенному росту соотношения E/e' .

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

вышло 45 мм рт.ст, то это с чувствительностью 96% и специфичностью 95% свидетельствовало о наличии у пациента СНсФВ [11].

При эхокардиографии о давлении в легочной артерии обычно судят по скорости трикуспидальной регургитации, и чем она выше, тем выше градиент давления между правым желудочком и правым предсердием и, соответственно, выше давление в легочной артерии [52]. При условии получения потока трикуспидальной регургитации приемлемого качества, скорость этого потока очень тесно соотносится с инвазивно измеренным систолическим давлением в легочной артерии как в покое, так и при нагрузке [41]. Если скорость трикуспидальной регургитации при нагрузке превышает 3,4 м/с, то это существенно повышает точность диагностики СНсФВ [16]. Ранее предлагали меньшую точку разделения – в 2,8 м/с [10], однако поскольку при нагрузке рост давления в легочной артерии (и, соответственно, скорости трикуспидальной регургитации) может быть обусловлен гипердинамической реакцией правого желудочка и существенным увеличением его ударного объема [10], в настоящее время предлагается использовать более высокую точку разделения – в 3,4 м/с [16]. В любом случае диагноз СНсФВ не может быть выставлен лишь на основании изолированного повышения скорости трикуспидальной регургитации (то есть без должного повышения соотношения E/e'), поскольку значимый изолированный рост давле-

ния в легочной артерии может быть связан со скрытой артериальной легочной гипертензией [53].

Следует помнить об ограничениях использования соотношения E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки давления наполнения ЛЖ. В нескольких исследованиях было показано, что соотношение E/e' не более чем умеренно, хотя и высоко достоверно, коррелирует с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузках различной интенсивности: от повседневной до субмаксимальной [13, 31, 51, 54]. При нагрузке соотношение E/e' возрастает в меньшей степени, чем инвазивно измеренное давление наполнения, что приводит к недооценке давления наполнения по соотношению E/e' на высоте нагрузки [13]. Соотношение E/e' мало информативно при выраженном обзвествлении митрального кольца, поскольку в этом случае низкая скорость e' связана с существенным ограничением подвижности базальных участков ЛЖ из-за кальциноза кольца [55].

ДСТ можно использовать для оценки эффективности терапии у пациентов с низкой ФВ, однако у этих пациентов соотношение E/e' соотносится с давлением наполнения ЛЖ слабее, чем при СНсФВ [56]. Возможно, это связано с тем, что при низкой сократимости и расширении ЛЖ скорость e' в большей степени зависит от давления наполнения (от растягивающей силы), нежели от процесса расслабления. При СНсФВ скорость e' , напротив,

в основном зависит от расслабления миокарда, поэтому по мере роста давления наполнения скорость e' будет повышаться в меньшей степени, чем при СН с низкой ФВ (СНнФВ), что при сопоставимом повышении давления наполнения приведет к большему приросту соотношения E/e' по сравнению с пациентами с СНнФВ [57].

Основным недостатком использования максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки динамики давления наполнения является невозможность получить доплеровский спектр струи регургитации приемлемого качества почти у половины пациентов [13].

Динамику давления наполнения ЛЖ при нагрузке также можно оценивать по времени замедления раннего диастолического кровотока (DT). При повышении давления наполнения ЛЖ этот интервал уменьшается более чем на 50 мс от исходной величины [10]. Во время нагрузки также важно следить за возможным появлением/усилением митральной недостаточности или динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ; подобные состояния могут самостоятельно приводить к повышению давления наполнения.

Одним из косвенных признаков повышения давления наполнения ЛЖ при нагрузке является визуальное улучшение качества двухмерных изображений по сравнению с покоем. В основе этого феномена лежит уменьшение оттока крови из легочного микроциркуляторного русла в ЛП по мере роста давления в его полости, из-за чего увеличивается кровенаполнение легких и, соответственно, уменьшается их «воздушность» – создаются оптимальные условия для проведения ультразвука. Этот признак в силу своей субъективности сам по себе не имеет значения, но может быть использован для подкрепления диагноза СНсФВ при наличии соответствующей динамики соотношения E/e' и скорости трикуспидальной недостаточности.

ДСТ в первую очередь показан пациентам с нормальной ФВ, одышкой и диастолической дисфункцией I степени (изолированным замедлением расслабления и нормальным давлением наполнения ЛЖ в покое) для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ повышается давление наполнения, сердечный характер одышки не вызывает сомнений, и диагноз СНсФВ становится правомочным. Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое (скорость e' , измеренная в медиальной части митрального кольца ≥ 7 см/сек и скорость e' , измеренная в латеральной части митрального кольца ≥ 10 см/сек), ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка [10].

У пациентов с повышенным давлением наполнения ЛЖ в покое (у пациентов с диастолической дисфункцией

II–III степени или у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечно-сосудистыми заболеваниями) нет необходимости в подтверждении СНсФВ с помощью ДСТ, поскольку диагноз СНсФВ у этих пациентов доказан самим фактом повышения давления наполнения в покое. Однако стресс-тест у них может быть выполнен для исключения ишемии миокарда, оценки переносимости нагрузки и эффективности лечения [34, 58]. Следует помнить о том, что у пациентов с длительным повышением давления наполнения ЛЖ часто развивается смешанная пре- и посткапиллярная легочная гипертензия [59, 60], в результате чего соотношение E/e' при нагрузке может остаться неизменным или даже снижаться [61]. Это связано с уменьшением притока крови к левым камерам сердца из-за ослабления сократительного резерва правого желудочка, функционирующего в условиях высокого легочного сосудистого сопротивления [62].

В целом ДСТ дает ложноположительный результат у 20% бессимптомных пациентов [13], и в сомнительных случаях для уточнения диагноза рекомендовано зондирование сердца, в том числе и при нагрузке [16].

Ключевые положения:

- Критерием положительного ДСТ является доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ на любой ступени нагрузки, однако точность диагностики СНсФВ существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с.
- При оценке соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца.
- Основным ограничением использования соотношения E/e' при ДСТ является недостаточно высокая корреляция с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузке, а скорости трикуспидальной регургитации – частое отсутствие у пациентов сколь-либо заметной струи регургитации, из-за чего невозможно получить доплеровский спектр этой струи приемлемого качества.
- ДСТ в первую очередь показан больным с нормальной ФВ, одышкой и диастолической дисфункцией I степени для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ (с или без повышения скорости трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с), то диагноз СНсФВ становится очевидным. Если соотношение E/e' во время нагрузки остается менее 15, целесообразно рассмотреть альтернативную причину одышки.
- У пациентов с нормальной ФВ, у которых давление наполнения ЛЖ повышено уже в покое (с диастолической дисфункцией II–III степени), диагноз СНсФВ

не вызывает сомнений, однако у таких пациентов ДСТ может быть выполнен для выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда и оценки переносимости нагрузки.

- Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое, ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка.
- При невозможности проведения ДСТ или его низкой информативности для уточнения диагноза может быть обсуждена необходимость проведения зондирования сердца с нагрузочным тестом.

Дополнительные параметры оценки состояния левого желудочка при диастолическом стресс-тесте

Снижение диастолического резерва проявляется не только в виде повышения давления наполнения ЛЖ (соотношения E/e'), но и в виде недостаточного ускорения процесса активного расслабления, что можно оценить с помощью такого показателя, как диастолический функциональный резерв (ДФР), рассчитав последний по одной из формул:

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times e'_{\text{в покое}}$$

или

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times (1 - 1/e'_{\text{в покое}})$$

Обе формулы учитывают изменение скорости e' при нагрузке ($\Delta e'$) относительно исходной величины ($e'_{\text{в покое}}$). Значимость ДФР была протестирована в нескольких исследованиях. В корейском исследовании На J. с соавт. показали, что уменьшение ДФР соотносится с повышением упругости ЛЖ (рассчитанной как отношение E/e' к ударному объему ЛЖ) и низкой переносимостью нагрузки [63]. В исследовании Gibby C. с соавт. ДФР и соотношение E/e' при нагрузке ассоциировались с переносимостью нагрузки, однако соотношение E/e' лучше, чем ДФР, коррелировало с прочими показателями, отражающими состояние диастолической функции: возрастом, артериальной гипертензией, толщиной миокарда ЛЖ [64]. Поскольку повышение давления наполнения является конечным гемодинамическим проявлением диастолических нарушений, в настоящее время рекомендуется рассматривать соотношение E/e' при нагрузке, как наилучший кумулятивный показатель состояния диастолического резерва [40].

У многих пациентов с СНсФВ имеет место не только нарушение диастолического резерва, но и снижение систолического резерва, когда при нагрузке ЛЖ не в состоянии увеличить свою сократимость в должной степени [65, 66]. В этом случае оценить снижение систолического резерва можно несколькими способами, напри-

мер, по факту отсутствия должного увеличения ударного объема. Для этого с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования следует зарегистрировать кровотоки в выносящем тракте ЛЖ, и, зная диаметр выносящего тракта желудочка, можно вычислить ударный объем по формуле:

$$\text{УО} = 2\pi r^2 \times \text{VTI}_{\text{ВТЛЖ}}$$

где УО – ударный объем, r – радиус выносящего тракта ЛЖ, $\text{VTI}_{\text{ВТЛЖ}}$ – интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ.

Поскольку при нагрузке диаметр выносящего тракта почти не меняется, о динамике ударного объема можно судить по соотношению интегралов линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ, измеренной на высоте нагрузки и в покое. При нагрузке ударный объем ЛЖ увеличивается в среднем на 40% [18]; у пациентов же со сниженным систолическим резервом степень повышения будет меньшей.

Во время ДСТ можно оценить динамику минутного объема сердца по формуле:

$$\text{Минутный объем сердца} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$$

где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает в 3 раза, в то время как у пациентов с СНсФВ – лишь в 1,4 раза [30], что связано не только со снижением сократительного резерва (недостаточным приростом ударного объема), но и ослаблением хронотропного резерва, или степени прироста ЧСС – одного из ключевых проявлений СНсФВ [65–69]. В недавнем мета-анализе было показано, что ослабление хронотропного резерва, наряду с повышением давления наполнения ЛЖ, играет ключевую роль в ограничении переносимости нагрузки у пациентов с СНсФВ [70].

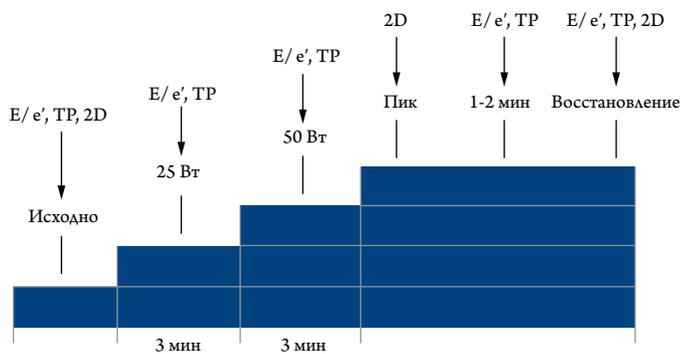
Ключевое положение:

- Дополнительные параметры оценки состояния ЛЖ при ДСТ не рекомендованы для диагностики СНсФВ, но могут быть использованы для оценки тяжести нарушений резервов сердца и оценки эффективности терапии, особенно в клинических исследованиях.

Методология проведения диастолического стресс-теста

Перед тем, как приступить к ДСТ, необходимо выполнить эхокардиографическое исследование в покое с тщательной оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ [10, 71]. При проведении ДСТ в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа. Во многом это связано с тем, что во всех клинических исследованиях, где доплеровские показатели при ДСТ сопоставлялись с инвазивно изме-

Рисунок 5. Стандартный протокол проведения диастолического стресс-теста



Вт – ватты; TR – скорость трикуспидальной регургитации; E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; 2D – двухмерная эхокардиография.

ренным давлением наполнения использовали исключительно велоэргометрию в положении лежа, поскольку лишь в этом случае можно одновременно провести зондирование и эхокардиографическое исследование. Однако для ДСТ также можно использовать велоэргометрию в положении сидя и тредмил-тест, но в этих случаях регистрация показателей диастолической функции возможна лишь по завершении теста и при переходе в горизонтальное положение тела [10, 32]. В любом случае выбор способа нагрузки зависит от навыков специалиста и от имеющегося в распоряжении оборудования.

Большинство экспертов не поддерживают использование для ДСТ лекарственной пробы с добутамином, поскольку в этом случае не удастся в полной мере воспроизвести повседневную физическую активность, что является важнейшим условием оценки переносимости нагрузки [10, 32]. Кроме того, при пробе с добутамином соотношение E/e' слабо отражает динамику инвазивно измеренного давления наполнения ЛЖ [72, 73], что делает эту пробу мало пригодной для ДСТ.

Существует несколько протоколов нагрузки на велоэргометре; самый распространенный вариант предусматривает начальную нагрузку в 25 Вт в течение 3 минут с последующим приростом в 25 Вт каждые 3 минуты до появления симптомов, не позволяющих продолжить выполнение теста или стремиться к достижению целевой ЧСС (85% от максимальной ЧСС, которая, в свою очередь, рассчитывается по формуле $[220 - \text{возраст}]$). В течение всего теста пациент должен поддерживать скорость педалирования в 60 оборотов в минуту. Именно этот нагрузочный протокол заявлен как основной в актуальном руководстве Европейской ассоциации по сердечной недостаточности, посвященном диагностике СНсФВ [16], а также в совместном руководстве Американского обще-

ства эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по использованию стресс-эхокардиографии по показаниям, не связанным с диагностикой ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 5) [32]. Вместо трехминутных ступеней можно использовать двухминутные ступени, однако при этом сокращается время, отводимое на выведение нужных позиций и регистрацию доплеровских показателей [58].

Основной недостаток протокола с приростом нагрузки в 25 Вт – достаточно резкое увеличение нагрузки при переходе со ступени на ступень. Из-за этого максимальная достижимая нагрузка оказывается где-то между ступенями, что препятствует точной оценке функционального резерва и снижает чувствительность пробы. Поэтому можно использовать более щадящий протокол с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения ЧСС в $100-110 \text{ мин}^{-1}$ или появления соответствующих симптомов. Этот вариант предпочтителен для пожилых и ослабленных пациентов с выраженными функциональными ограничениями, у которых прирост в 25 Вт между ступенями может оказаться непреодолимым барьером [33]. При тредмил-тесте обычно используют стандартный протокол Брюса; у пожилых пациентов с низкой двигательной активностью может быть использован модифицированный протокол Брюса [58].

На протяжении всего теста следует внимательно следить за артериальным давлением, ЧСС, а также за появлением симптомов. Обычно пациенты прекращают нагрузочный тест из-за утомления, одышки или слабости в мышцах ног. Многие пациенты с СНсФВ страдают артериальной гипертонией, и во время теста у них может быстро и значительно повыситься артериальное давление. Одной из основных причин преждевременного прекращения нагрузки при СНсФВ является недостаточно быстрый прирост ЧСС, или ослабление хронотропного резерва. Хронотропная недостаточность определяется, как и неспособность организма «разогнать» ЧСС выше 70–80% от максимальной величины [74–76].

Считается, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышает 75% от возрастной нормы [16]. Пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт. Однако хорошо тренированные пациенты могут переносить большую нагрузку; впрочем, у них так же, как и у остальных пациентов с СНсФВ, повышается давление наполнения ЛЖ.

В ходе ДСТ соотношение E/e' и скорость трикуспидальной регургитации регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки (если нет полного слияния волн E и A трансмитрального кровотока) или через 1–2 минуты после прекращения нагрузки (если есть

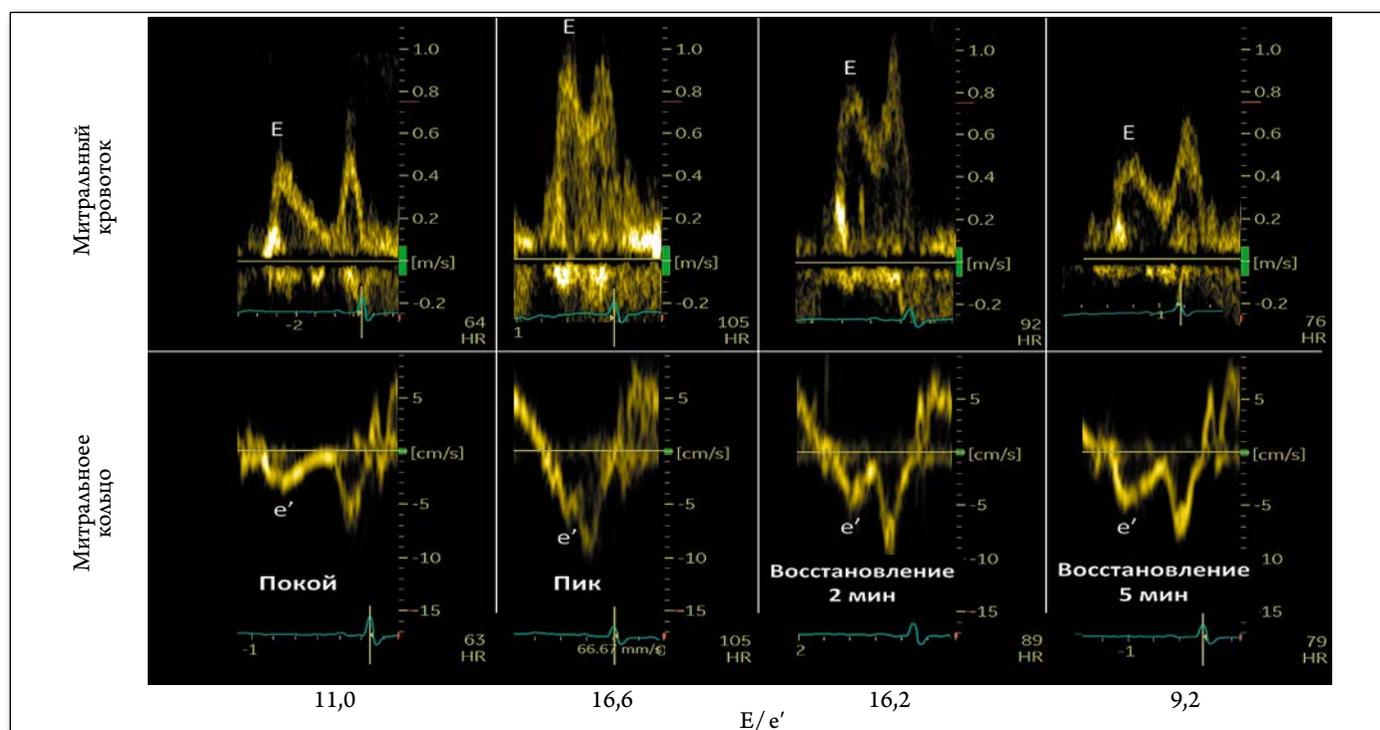
полное слияние волн E и A; подробнее см. ниже), а также в восстановительном периоде, обычно через 2–3 минуты после прекращения нагрузки. При СНсФВ давление наполнения ЛЖ при нагрузке обычно повышается очень быстро – в течение первых двух минут [11], что позволяет получить четкое представление о его динамике уже в самом начале ДСТ, когда ЧСС сравнительно невелика, а визуализация оптимальна при использовании велоэргометра с наклонным ложем. Это особенно важно при проведении теста у пожилых людей, которые в силу возраста и часто сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата не в состоянии выполнить интенсивную нагрузку.

Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A (а также волн e' и a'), то соотношение E/e' следует рассчитать или непосредственно перед полным слиянием волн E и A в ходе нагрузки или уже после завершения теста, дождавшись разъединения волн E и A [10, 32]. Полное слияние волн E и A чаще встречается при тредмил-тесте, при котором обычно достигается более высокая ЧСС по сравнению с велоэргометрией в положении лежа. Повышение давления наполнения, спровоцированное нагрузкой, обычно нормализуется не сразу после прекращения нагрузки, а лишь спустя 1–2 минуты [63], что позволяет зарегистрировать скорости E и e' не на высоте нагрузки, а позже, когда ЧСС снижается настолько, что волны E и A и волны e' и a' успевают разъ-

единиться (рис. 6). В течение же того времени по завершении нагрузки, пока еще сохраняется слияние доплеровских волн, можно оценить локальную сократимость ЛЖ, а также максимальную скорость трикуспидальной регургитации, на которую ЧСС существенно не влияет. Отсроченная регистрация соотношения E/e' позволяет избежать помех, связанных с интенсивным движением туловища пациента при максимальных нагрузочных усилиях. Использование контрастных веществ с целью улучшения визуализации ЛЖ делает невозможным точно измерить скорость e'; в этом случае динамику давления наполнения оценивают по скорости трикуспидальной недостаточности.

В ряде эхокардиографических лабораторий ДСТ совмещают с кардиопульмональным нагрузочным тестом, что позволяет не только оценивать динамику давления наполнения ЛЖ при нагрузке, но и предельно точно определять переносимость нагрузки [77–81]. Основным ограничением подобного подхода является дискомфорт пациента из-за множества приспособлений, расположенных на его лице и теле, из-за чего он может преждевременно прекратить выполнять нагрузку. Критерием сниженной переносимости нагрузки является пиковое потребление кислорода <20 мл/кг/мин, а критерием вентилиционной неэффективности – наклон соотношения минутной вентилиции к образованию оксида углерода (VE/VCO₂) ≥30 [82, 83].

Рисунок 6. Принцип регистрации соотношения E/e' при диастолическом стресс-тесте



При СНсФВ повышение скорости E, достигнутое при нагрузке, сохраняется в течение нескольких минут после ее прекращения, что позволяет оценивать соотношение E/e' не на самой высоте нагрузки, а несколько позже.

Ключевые положения:

- При проведении ДСТ предпочтение следует отдавать велоэргометрии в положении лежа; оптимальным является протокол с начальной нагрузкой в 25 Вт в течение 3 минут с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения целевой ЧСС (85% от максимальной) или появления симптомов, не позволяющих продолжить выполнение теста.
- У пожилых пациентов с выраженными функциональными ограничениями возможно применение более щадящего протокола с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения ЧСС в 100–110 мин – 1 или появления соответствующих симптомов.
- Лекарственная проба с добутамином не рекомендована для ДСТ.
- Во время ДСТ динамику давления наполнения ЛЖ оценивают по соотношению E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации; эти показатели регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки или в течение 1–2 минут после ее завершения, а также в восстановительном периоде.
- Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока из-за высокой ЧСС, то сначала оценивают локальную сократимость ЛЖ и максимальную скорость трикуспидальной регургитации, а сразу после разъединения волн E и A измеряют скорости E и e' .

Пример использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

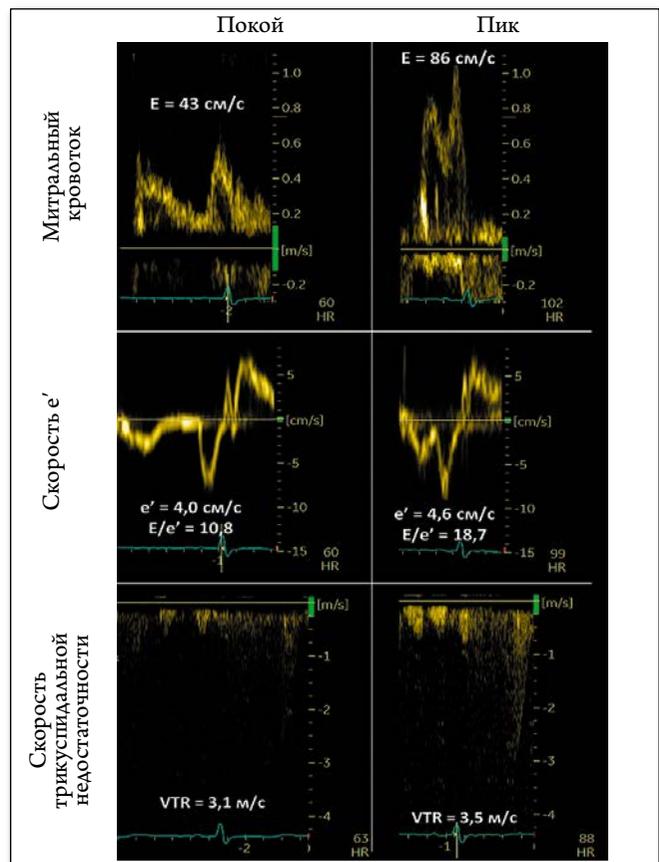
Женщина, 72 лет, с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением 2-й степени жалуетсья на одышку при незначительной физической нагрузке. При эхокардиографии у пациентки выявлена нормальная ФВ (55%), незначительная концентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда 105 г/м^2), незначительное увеличение ЛП (индекс максимального объема 35 мл/м^2), диастолическая дисфункция I степени, снижение скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца и мало информативное соотношение E/e' из «серой зоны» (10,8; то есть больше 8, но меньше 15); в анализе крови нормальный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (105 пг/мл при норме $<125 \text{ пг/мл}$). При функциональном исследовании внешнего дыхания выявлены вентиляционные нарушения по обструктивному типу умеренной степени выраженности, что не позволяло исключить заболевание легких, как основную причину одышки. Поскольку диа-

столическая дисфункция у пациентки была незначительной, а уровень мозгового натрийуретического гормона был в пределах нормы, для исключения СНсФВ и уточнения характера одышки пациентке была выполнена велоэргометрия в положении лежа, в ходе которой у пациентки возникла выраженная одышка, и она смогла выполнить нагрузку всего в 50 Вт. В ходе теста было выявлено повышение соотношения E/e' с 10,8 до 18,7 и максимальной скорости трикуспидальной регургитации с 3,1 до 3,5 м/с (рис. 7). Подобные изменения однозначно свидетельствовали о повышении давления наполнения ЛЖ, что позволило диагностировать СНсФВ.

Прогностическая значимость диастолического стресс-теста

В ряде исследований была показана высокая прогностическая значимость ДСТ. В исследовании Holland D. с соавт. с участием 522 «последовательных» пациен-

Рисунок 7. Пример положительного диастолического стресс-теста



У 72-летней пациентки с артериальной гипертонией и одышкой выявлена нормальная систолическая функция (фракция выброса 55%) и незначительная диастолическая функция (1 степени). При проведении нагрузочной пробы у пациентки отсутствовало нарушение локальной сократимости левого желудочка, что позволило исключить ишемию миокарда. Во время теста у пациентки появилась и стала нарастать одышка, из-за которой она вынуждена была преждевременно прекратить нагрузку; объем выполненной нагрузки соответствовал 4,8 метаболических единиц. Слева представлены показатели диастолической функции в покое, справа – на высоте нагрузки. При нагрузке соотношение E/e' значительно повысилось и стало выше 15; также отмечалось значительное увеличение скорости трикуспидальной недостаточности (выше 3,4 м/с). На основании этих данных пациентке был выставлен диагноз СНсФВ.

тов, которым был выполнен ДСТ, повышение давления наполнения при нагрузке ($E/e' > 13$) ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом при медиане наблюдения в 13,2 месяца; при этом наихудший прогноз отмечался у лиц с ишемией миокарда при нагрузке [84]. Shim C. с соавт. оценили прогностическую значимость повышения давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии при нагрузке у 498 пациентов с СНсФВ [85]. Спустя 41 месяц наблюдения смертельные случаи и серьезные сердечно-сосудистые осложнения достоверно чаще случались у пациентов, у которых при нагрузке отмечалось повышение давления в легочной артерии, при этом наихудший прогноз наблюдался у лиц, у которых наряду с повышением давления в легочной артерии также повышалось и давление наполнения ЛЖ. У пациентов с повышением давления в легочной артерии соотношение $E/e' > 15$ при нагрузке в 50 ватт явилось независимым предиктором неблагоприятного прогноза, что указывает на то, что именно высокое давление наполнения ЛЖ является основной причиной роста давления в легочной артерии при нагрузке [85].

В исследовании Takagi T. с соавт. с участием 147 пожилых пациентов и медианой наблюдения в 5,6 лет была выявлена способность высокого соотношения E/e' при нагрузке предсказывать последующее развитие фибрилляции предсердий [86], при этом соотношение E/e' на высоте нагрузки явилось независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий и усиливало прогностическую значимость объема ЛП – важнейшего структурного предиктора фибрилляции предсердий.

Kosmala W. с соавт. оценили прогностическую значимость нарушений диастолического и систолического резервов (определенных соответственно, как соотношение $E/e' > 14$ и скорость глобального продольного стрейна ЛЖ [GSR] $< 0,8$ сек – 1 на высоте нагрузки) у 205 пациентов с СНсФВ [87]. Нарушения обоих резервов явились независимыми предикторами плохого прогноза и усиливали прогностическую значимость клинических показателей и содержания мозгового натрийуретического гормона в крови. Соотношение E/e' и GSR на высоте нагрузки более тесно ассоциировались с прогнозом, нежели значения этих показателей в покое.

Wang J. с соавт. оценили прогностическую значимость соотношения E/e' и глобального продольного стрейна ЛЖ (GLS) при нагрузке у 80 пациентов с СНсФВ [88]. По результатам однофакторного анализа соотношение E/e' и GLS при нагрузке явились независимыми предикторами неблагоприятного прогноза, однако при многофакторном анализе независимым предиктором оказался лишь показатель GLS на высоте нагрузки.

В инвазивном исследовании Dorfs S. с соавт. обследовали 355 пациентов с подозрением на СНсФВ; было по-

казано, что давление наполнения ЛЖ как в покое, так и на высоте нагрузки с высокой точностью предсказывает прогноз. Оба давления явились независимыми предикторами 10-летней смертности, однако лучше всего они предсказывали прогноз, когда рассматривались не порознь, а вместе [89]. Несмотря на то, что в настоящее время нагрузочный тест с добутамином в качестве ДСТ не рекомендован к использованию, в раннем исследовании Dupcan A. с соавт. было показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией и рестриктивным типом наполнения ЛЖ в покое сохранение рестрикции наполнения при введении добутамина ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [90].

Интерпретация диастолического стресс-теста при ишемической болезни сердца

Давление наполнения ЛЖ может повышаться не только за счет хронической («внутренней») диастолической дисфункции, но и в результате остро возникающей при нагрузке ишемии миокарда, что следует учитывать при интерпретации результатов ДСТ, особенно с учетом того, что многие пациенты с СНсФВ имеют ИБС [91, 92]. В ишемизированном миокарде из-за резкого падения содержания молекул АТФ значительно замедляются процессы расслабления вплоть до развития контрактуры, когда актин-миозиновые мостики не успевают разомкнуться за время диастолы [93], что приводит к значительному повышению жесткости данного участка миокарда. Но поскольку в остальном миокарде при нагрузке процесс расслабления под действием норадреналина значительно ускоряется, желудочек легко «преодолеывает» это локальное повышение жесткости и локальная ишемия миокарда обычно не приводит к росту давления наполнения ЛЖ. Повышение давления наполнения ЛЖ при ишемии миокарда возможно лишь в двух случаях:

- 1) при тяжелой/протяженной ишемии (например, при стволовом или многососудистом поражении коронарных артерий), которая приводит к повышению жесткости большей части ЛЖ;
- 2) при скрытой СНсФВ, когда локальная ишемия миокарда может спровоцировать рост давления наполнения у пациентов с имеющейся выраженной диастолической дисфункцией.

С другой стороны, рост давления наполнения, обусловленный диастолической дисфункцией, сам по себе может спровоцировать/усилить ишемию миокарда через повышение напряжения на стенку желудочка и увеличения потребности в кислороде. Согласно данным наблюдательного исследования у пациентов с ИБС и СНсФВ эффективна полная реваскуляризация миокарда, благодаря чему удается поддержать нормальную насосную функцию ЛЖ и улучшить прогноз [91].

В любом случае во время нагрузочного теста у всех пациентов с подозрением на ИБС, помимо оценки динамики давления наполнения, необходимо оценить и локальную сократимость ЛЖ. При этом на высоте нагрузки или в течение ближайших 1–2 минут по ее завершении записывают двухмерные изображения ЛЖ и сразу после этого – динамику давления наполнения.

Ключевые положения:

- У пациентов с ИБС повышение давления наполнения ЛЖ при нагрузке обычно связано с выраженной/протяженной ишемией миокарда; локальная ишемия миокарда обычно не сопровождается ростом давления наполнения за исключением пациентов, имеющих скрытую СНсФВ.
- У пациентов с подозрением на ИБС при проведении ДСТ, помимо доплеровских диастолических показателей, необходимо оценить локальную сократимость ЛЖ.

Диастолический стресс-тест в диагностике СНсФВ: ограничения и перспективы метода

Несмотря на простоту выполнения и информативность, метод ДСТ не лишен некоторых недостатков, основным из которых является неспособность многими пожилыми пациентами выполнить адекватную нагрузку. В этом случае в качестве альтернативы можно рассмотреть тест с менее интенсивной нагрузкой, особенно с учетом того, что при СНсФВ давление наполнения,

как правило, повышается уже в начале теста [11]. Несмотря на то, что ДСТ является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16], его более широкому распространению мешают отсутствие должного опыта у специалистов эхокардиографии и низкая осведомленность врачей о возможностях метода, а также недостаточная оснащенность лечебных учреждений в России велоэргометрами с наклонным ложем.

При ДСТ диастолический резерв сердца обычно оценивают по динамике соотношения E/e' – простому и высоко воспроизводимому показателю, который лучше других доплеровских показателей отражает динамику давления наполнения ЛЖ. Тем не менее этот показатель не идеален, и активно ведется поиск более чувствительных показателей оценки диастолического резерва, где наибольшие перспективы имеют показатели деформации миокарда, такие как раннее диастолическое растяжение ЛЖ [94], продольное растяжение ЛП в резервуарную фазу [95], скорость раскручивания миокарда ЛЖ в раннюю диастолу [40].

Благодарности

Все ультразвуковые изображения, представленные в настоящем документе, были получены на приборе Vivid E-95 фирмы General Electrics.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ejhf.442
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Blumke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HNF.0b013e318291329a
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
5. Patel RB, Shah SJ, Fonarow GC, Butler J, Vaduganathan M. Designing Future Clinical Trials in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Lessons From TOPCAT. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):217–22. DOI: 10.1007/s11897-017-0336-x
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
7. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. 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. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037
8. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1953–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032566
9. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The Invasive Cardiopulmonary Exercise Test. *Circulation*. 2013;127(10):1157–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
11. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
12. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion

- sion in People With and Without Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):41–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731
13. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822
 14. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194
 15. Azevedo A, Bettencourt P, Pimenta J, Friões F, Abreu-Lima C, Hense H-W et al. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders - population-based study. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(4):391–6. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.017
 16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
 17. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1065–72. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90832-T
 18. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circulation Research*. 1986;58(2):281–91. DOI: 10.1161/01.res.58.2.281
 19. Rowell LB. *Human cardiovascular control*. -New York: Oxford University Press;1993. – 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
 20. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
 21. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Krayenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *British Heart Journal*. 1988;60(1):30–8. DOI: 10.1136/hrt.60.1.30
 22. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circulation Research*. 1992;70(1):9–19. DOI: 10.1161/01.RES.70.1.9
 23. Ha J-W, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(1):114–5. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03016-3
 24. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):278–85. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01056-1
 25. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
 26. Kosmala W, Jellis CL, Marwick TH. Exercise Limitation Associated With Asymptomatic Left Ventricular Impairment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(3):257–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.044
 27. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011;97(12):964–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787
 28. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.037
 29. Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circulation Research*. 1993;72(4):795–806. DOI: 10.1161/01.res.72.4.795
 30. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011;32(6):670–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
 31. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1891–900. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.042
 32. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101–38. DOI: 10.1016/j.echo.2016.10.016
 33. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(12):1345–61. DOI: 10.1002/ejhf.184
 34. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Heart*. 2010;96(13):1024–8. DOI: 10.1136/hrt.2009.183947
 35. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NS-FW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(6):320-33]
 36. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, Ibragimova NM, Yushchyuk EN, Masenko VP et al. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(Suppl 1):jez320. DOI: 10.1093/ehjci/jez320
 37. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1405–15. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
 38. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K et al. Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886
 39. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2018;39(30):2810–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy268
 40. Erdei T, Aakhus S, Marino P, Paulus WJ, Smiseth OA, Fraser AG. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing. *Heart*. 2015;101(17):1355–60. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307040
 41. van Riel ACMJ, Opotowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJM et al. Accuracy of Echocardiography to Estimate Pulmonary Artery Pressures With Exercise: A Simultaneous Invasive–Noninvasive Comparison. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):e005711. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005711
 42. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan A-K et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study: Diastolic stress test in HFpEF. *ESC Heart Failure*. 2019;6(1):146–53. DOI: 10.1002/ehf2.12375

43. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. 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;102(15):1788–94. DOI: 10.1161/01.CIR.102.15.1788
44. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1527–33. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00344-6
45. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation*. 1998;98(16):1644–50. DOI: 10.1161/01.cir.98.16.1644
46. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of Left Ventricular Filling Pressures by Doppler in the Presence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1996;94(9):2138–45. DOI: 10.1161/01.CIR.94.9.2138
47. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A et al. Clinical Application of Pulsed Doppler Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79(7):921–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00015-5
48. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(1):299–307. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.1.299
49. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, Kim H-C, Kim H-S, Oh B-H et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):474–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)88335-0
50. Schiano-Lomoriello V, Santoro C, de Simone G, Trimarco B, Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: Normal reference values in a middle age population. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:181–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.010
51. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of Left Ventricular Filling Pressure with Exercise by Doppler Echocardiography in Patients with Normal Systolic Function: A Simultaneous Echocardiographic–Cardiac Catheterization Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):477–9. DOI: 10.1016/j.echo.2006.10.005
52. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
53. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(9):e006547. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547
54. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN et al. Serial Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Detection of Elevated Directly Measured Left Atrial Pressure in Ambulant Subjects With Chronic Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(9):927–34. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.07.004
55. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(2):216–232.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2018.11.011
56. Marchandise S, Vanoverschelde J-L, D’Hondt AM, Gurne O, Vancaeynest D, Gerber B et al. Usefulness of Tissue Doppler Imaging to Evaluate Pulmonary Capillary Wedge Pressure During Exercise in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(12):2036–44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.051
57. Ageev FT, Ovchinnikov A.G. Left ventricular filling pressure: pathogenesis and ultrasonic assessment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):287–309. [Russian: Ареев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):287-309]
58. Prasad SB, Holland DJ, Atherton JJ. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications. *Heart*. 2018;104(21):1739–48. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312323
59. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of Vasodilation in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):442–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
60. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Tajik AJ, Seward JB. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1997;42(10):1051–8. PMID: 9534280
61. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl S1):S67. [Av. at: <https://esc365.escardio.org/Congress/Heart-Failure-2018-World-Congress-on-Acute-Heart-Failure/Poster-Session-4-Chronic-Heart-Failure-Pathophysiology-and-Mechanisms/172610-sildenafil-improves-functional-capacity-and-exercise-hemodynamics-in-patients-with-hfpef-and-predominantly-combined-pre-and-post-capillary-pulmonary-hypertension>]. DOI: 10.1002/ejhf.1197
62. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(6):1802–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00408-8
63. Ha J-W, Choi D, Park S, Choi E-Y, Shim C-Y, Kim J-M et al. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest. *Heart*. 2008;95(5):399–404. DOI: 10.1136/hrt.2008.145441
64. Gibby C, Wiktor DM, Burgess M, Kusunose K, Marwick TH. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(3):223–7. DOI: 10.1093/ehjci/jes078
65. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
66. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
67. Brubaker PH, Joo K-C, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26(2):86–9. DOI: 10.1097/00008483-200603000-00007
68. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
69. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D et al. Impaired Heart Rate Recovery and Chronotropic Incompetence in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):29–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720
70. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD et al. Relative Impairments in Hemodynamic Exercise Reserve Parameters in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(2):117–26. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.10.014
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by

- Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
72. Chan AK, Govindarajan G, Del Rosario ML, Aggarwal K, Dellsperger KC, Chockalingam A. Dobutamine Stress Echocardiography Doppler Estimation of Cardiac Diastolic Function: A Simultaneous Catheterization Correlation Study. *Echocardiography*. 2011;28(4):442-7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01360.x
 73. Egstrup M, Gustafsson I, Andersen MJ, Kistorp CN, Schou M, Tuxen CD et al. Haemodynamic response during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic systolic heart failure: comparison of echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):659-67. DOI: 10.1093/ehjci/jes234
 74. Bangalore S, Yao S-S, Chaudhry FA. Comparison of Heart Rate Reserve Versus 85% of Age-Predicted Maximum Heart Rate as a Measure of Chronotropic Response in Patients Undergoing Dobutamine Stress Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(5):742-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.111
 75. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):153-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01054-8
 76. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
 77. Sinning D, Kasner M, Westermann D, Schulze K, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Increased Left Ventricular Stiffness Impairs Exercise Capacity in Patients with Heart Failure Symptoms Despite Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:692862. DOI: 10.4061/2011/692862
 78. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
 79. Edelmann F, Gelbrich G, Dünge H-D, Fröhlings S, Wachter R, Stahrenberg R et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1780-91. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054
 80. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(13):1618-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.012
 81. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in HF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):3-15. DOI: 10.1002/ejhf.979
 82. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):665-75. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.003
 83. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal*. 2018;39(14):1144-61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw180
 84. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(2):149-56. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152
 85. Shim CY, Kim S-A, Choi D, Yang W-I, Kim J-M, Moon S-H et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*. 2011;97(17):1417-24. DOI: 10.1136/hrt.2010.220467
 86. Takagi T, Takagi A, Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia. *Journal of Cardiology*. 2014;63(2):128-33. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.06.019
 87. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Rojek A, Mysiak A, Dabrowski A, Marwick TH. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(12):1737-46. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.028
 88. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, Sanderson JE, Feng W, Xie J-M et al. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:131-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.130
 89. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle R-P, Pieske B et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(44):3103-12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu315
 90. Duncan AM, Lim E, Gibson DG, Henein MY. Effect of Dobutamine Stress on Left Ventricular Filling in Ischemic Dilated Cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):488-96. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.048
 91. Hwang S-J, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of Coronary Artery Disease in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2817-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.034
 92. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, Lévy F, Maréchaux S, Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):967-76. DOI: 10.1002/ejhf.142
 93. Gillebert TC, De Pauw M, Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function and haemodynamics. *Heart*. 2013;99(1):55-64. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301961
 94. Erbsoll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Fahkri Y, Thune JJ et al. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):648-56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw179
 95. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735-43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014