

Соколов А. А., Марцинкевич Г. И.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»  
«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – НАСОСНАЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЦА?

Ключевые слова: ХСН, сохраненная фракция выброса левого желудочка, диастолическая хроническая сердечная недостаточность.

Ссылка для цитирования: Соколов А. А., Марцинкевич Г. И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – насосная несостоятельность сердца? Кардиология. 2018;58(6):79–84.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы данные литературы о хронической сердечной недостаточности (ХСН) как клиническом синдроме гипоперфузии органов и систем организма, обусловленном множественными причинами насосной несостоятельности системы кровообращения. Особое внимание уделено диастолической ХСН различного генеза. Обращается особое внимание на то, что интегральным количественным показателем ХСН любого происхождения является индексированный сердечный выброс (СВ), а не фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолическая и диастолическая ХСН – относительно условное разделение понятий. Показано, что при ХСН любого происхождения снижен СВ и страдает кислородное и субстратное обеспечение тканей организма. Многообразие причин ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ делает невозможным коррекцию гемодинамических нарушений «стандартным набором» препаратов. Нормализация баланса доставки кислорода и субстратов с метаболическим запросом тканей может оказаться ключевым подходом к лечению диастолической ХСН различного происхождения.

Sokolov A. A., Martsinkevich G. I.

Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

## HEART FAILURE IN PATIENTS WITH PRESERVED EJECTION FRACTION – PUMPING HEART FAILURE?

Keywords: heart failure; heart failure with preserved ejection fraction.

For citation: Sokolov A. A., Martsinkevich G. I. Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction – Pumping Heart Failure? Kardiologiya. 2018;58(6):79–84.

### SUMMARY

The review analyzes literature data on the phenomenon of chronic heart failure as a clinical syndrome of hypoperfusion of organs and systems of the body due to multiple causes of pumping inadequacy of the circulatory system. Special attention is paid to diastolic heart failure of different origin. Attention is drawn to the fact that integrated quantitative characteristic of CHF of any origin is indexed cardiac output (CO) rather than ejection fraction, and that allocation of systolic and diastolic CHF is a relatively conventional division concept. It has been shown that in heart failure of any origin, cardiac output is reduced, resulting in diminished supply of oxygen and substrates to tissues of the body. The variety of causes of heart failure with preserved ejection fraction makes it impossible to correct hemodynamic disturbances by “standard set” of drugs. Normalization of the balance between delivery of oxygen/substrates and metabolic demands of tissues may be a key approach to the treatment of diastolic heart failure of different origin.

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) справедливо называют терапевтической загадкой. Это обусловлено совокупностью многообразия патофизиологических звеньев формирования данного феномена. Прежде всего, это нарушение релаксации и вентрикуло-сосудистого сопряжения, хронотропная несостоятельность объемно-емкостные нарушения и дисфункция эндотелия. В настоящее вре-

мя не существует четкой стратегии как диагностики, так и фармакологической и нефармакологической коррекции проявлений ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В значительной мере это, скорее всего, мультидисциплинарная и долго-временная в решении проблема [1].

Впервые диастолическая сердечная недостаточность была описана в 1982 г. [2], в 80–90-е годы XX века велись серьезные дискуссии по вариантам диастолической ХСН (ДХСН), что, прежде всего, было обусловлено бурным

развитием эхокардиографии (ЭхоКГ) [3]. Если попытаться определиться в терминологии, то определения «диастолическая ХСН» и «ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ» являются синонимами и имеют право на использование в равной мере [4]. Данному феномену в последние годы уделяется все больше внимания, что обусловлено рядом демографических, технологических и социально-экономических факторов: все больше населения достигает возраста старше 70 лет, в популяции увеличивается число лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, остается достаточно распространенной артериальная гипертония (АГ). Наконец, появилась техническая возможность определения ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ практически у всех пациентов с ХСН [5, 6]. В США почти 50% всех пациентов с ХСН имеют нормальную ФВ ЛЖ, большинство из них – пожилые женщины с избыточной массой тела и АГ [1].

По мнению ряда исследователей, ДХСН – это наличие клинических проявлений ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. У большинства пациентов имеется АГ, увеличена толщина стенок ЛЖ, нарушено его расслабление, снижена податливость (compliance), нарушено наполнение ЛЖ. Нарушение податливости объясняется, как правило, накоплением соединительной ткани, изменением свойств коллагена [7].

ХСН – это сложный клинический синдром, сопровождающийся разнообразными структурными и функциональными изменениями системы циркуляции, характеризующийся нарушением наполнения и расслабления ЛЖ и проявляющийся одышкой, слабостью и накоплением жидкости в организме [8]. Клинические признаки ДХСН неотличимы от таковых при нарушении сократимости ЛЖ [9]. Отличия от систолической ХСН, по мнению большинства экспертов, базируются на трех критериях, два из которых инструментальные: наличие клинических проявлений, нормальная или незначительно сниженная ФВ ЛЖ и увеличенное давление наполнения ЛЖ [10].

Некоторые авторы допускают возможность оценки диастолических свойств ЛЖ не по прямому определению конечного диастолического давления ЛЖ, а по эхокардиографическим критериям диастолической дисфункции (ДД) [11]. До настоящего времени нет четкого согласованного мнения по определению ДХСН. С одной стороны, инвазивные критерии нарушения диастолы, являясь «золотым стандартом», не могут быть использованы у большинства пациентов, с другой стороны, доплерографическая оценка диастолических свойств ЛЖ выявляет практически «универсальное» наличие таких критериев [12]. Патологическая сущность ДД реализуется в «недонаполнении» ЛЖ, соответственно, уменьшается сердечный выброс (СВ), на первых этапах компенсируемый тахикардией, в дальнейшем развивают-

ся дефицит субстратного и кислородного обеспечения тканей, ацидоз [13, 14].

Можно полагать, что увеличение жесткости миокарда вследствие ишемии, гипертрофии, фиброза, склероза, накопления патологического коллагена, амилоида, полисахаридов – это механизмы, ограничивающие диастолическое наполнение ЛЖ как по величине, так и по скорости [15]. Оно не позволяет системе циркуляции обеспечивать потребности метаболизма в субстратах и кислороде. Соответственно, на изменение посленагрузки реагирует мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP), концентрация которого в крови возрастает независимо от того, систолическая ХСН или ДХСН [16]. Однако некоторые исследователи считают, что повышенный уровень BNP более специфичен для ДХСН [17].

Итак, ДХСН – это клинический синдром, сопровождающийся наличием таких проявлений, как ограничение физической активности, одышка, накопление жидкости в организме при нормальной ФВ ЛЖ. Не совсем четко разделены понятия ДХСН и ДД. Иногда понятие ДД ограничивают характеристикой нарушений наполнения ЛЖ, оцененных при помощи ЭхоКГ; еще одним критерием является увеличение давления наполнения ЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ [18, 19].

Если принять за основополагающее определение ДХСН – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, – то под данное определение попадает много клинических ситуаций:

- гипертоническая болезнь;
- нарушения ритма сердца, тахикардии;
- гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии (КМП);
- болезни перикарда;
- гиповолемия;
- ожирение и СД, как самостоятельно, так и в ассоциациях [20];
- ХСН у пожилых (сомнительное включение, связана, как правило, с изменением метаболизма);
- анемия.

Все перечисленные нозологии (состояния) объединяют одышка, возникающая при физической нагрузке (ФН) разной интенсивности или даже в покое, и сохраненная ФВ ЛЖ. К совокупности совершенно разнородных заболеваний можно добавить миллионы физически не тренированных людей, у которых при ФН средней интенсивности возникает точно такая же одышка. Существует объяснение одышки при ДХСН, базирующееся на факте повышения давления в малом круге кровообращения [21]. Однако у лиц с первичной легочной гипертензией (ЛГ) в состоянии покоя давление в малом круге кровообращения более высокое, а одышки нет. Митральный стеноз в свою очередь «моделирует» венозную ЛГ, такую же ретроградную, как при ДХСН. При этом такие

пациенты не менее устойчивы к ФН, чем лица с ДХСН. Следует отметить, что у большинства лиц с митральным стенозом также нормальная ФВ ЛЖ, проявления ХСН обусловлены сниженным СВ [22]. При сравнении новорожденных детей с «затяжной» персистирующей ЛГ с детьми без ЛГ связи между концентрацией N-концевого предшественника BNP (NT-proBNP) и выраженностью ЛГ не выявлено, уровень NT-proBNP в группах достоверно не различался [23]. В то же время у новорожденных с экстремально низкой массой тела обнаруживается снижение СВ, коррелирующее с уровнем BNP, при этом ФВ ЛЖ остается нормальной [24]. Другим общим компонентом для перечисленных патологических состояний является сниженный СВ, точнее – несоответствие возможностей системы доставки кислорода метаболическим запросам организма, обусловленное насосной недостаточностью сердца. Редуцированный (неадекватный) СВ является обобщающим результатом как систолической, так и диастолической ХСН. Яркой иллюстрацией ХСН, обусловленной малым СВ при нормальной сократимости, являются некоторые врожденные пороки сердца [25].

Какой СВ можно считать сниженным? Вероятно, для состояния покоя это такие величины минутного объема кровообращения (МОК), которые не соответствуют уровню базального метаболизма тканей, не обеспечивая его достаточным количеством кислорода и субстратов. Критерием адекватности, безусловно, могут служить нормальные значения рН крови, состояние буферных систем, отсутствие повышения уровня BNP [26]. Субмаксимальная и максимальная ФН даже у здоровых лиц сопровождается изменением структуры СВ, что выражается снижением прироста ударного объема при активации хронотропного компонента. В норме у здоровых физически нетренированных лиц при ФН незначительно (на 10%) увеличивается конечный диастолический объем, на 10% уменьшается конечный систолический объем, на 15–20% увеличивается ударный объем и в 3–4 раза – МОК [27].

Неадекватность системы циркуляции крови при повышающихся метаболических запросах тканей во время ФН сопровождается развитием метаболического ацидоза, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, ростом артериовенозной разницы по кислороду. Это еще почти на 30% может повысить обеспечение тканей кислородом [28]. По мере нарастания кислородного дефицита активизируется анаэробный синтез АТФ; этот момент может быть зарегистрирован как при мониторинге концентрации лактата крови, так и при спирометрии. Точку начала прогрессирующего повышения содержания лактата, нарастания дыхательного коэффициента обычно идентифицируют как анаэробный порог [14, 29]. Установлено, величина анаэробного порога является

наиболее объективным и воспроизводимым показателем функционального состояния как здоровых лиц, так и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При усиливающейся ФН, превышающей уровень лактатного порога в крови, даже у квалифицированных спортсменов и здоровых лиц повышается содержание BNP [30–32]. Чем менее физиологичен ответ сердечно-сосудистой системы на возрастающие метаболические запросы, тем более выражены клинические проявления снижения толерантности к ФН. М. R. Zhile и соавт. сравнили переносимость ФН в двух группах больных: с сохраненной ФВ ЛЖ и сниженной ФВ ЛЖ. Более значительная устойчивость к ФН выявлена у лиц со сниженной ФВ ЛЖ, при этом пороговая ЧСС была более высокой в группе с сохраненной ФВ ЛЖ, а диастолический объем ЛЖ у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ был практически в 2 раза меньше, чем у лиц со сниженной ФВ ЛЖ. Во время ФН у лиц со сниженной ФВ ЛЖ на пике теста контрактильность была ниже исходной, в то время как у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ сократимость не снижалась [33].

У больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ нарушены диастолические свойства ЛЖ, неэффективен механизм Франка–Старлинга, нет достаточного объема наполнения ЛЖ, повышается как системное, так и легочное давление [34, 35].

Исследования изменения концентрации BNP при ФН указывают, что насосная недостаточность сердца сопровождается повышением концентрации NT-proBNP, корреляция между увеличением уровня NT-proBNP и недостаточным увеличением МОК была достоверной, в то время как связь динамики уровня NT-proBNP с динамикой ФВ ЛЖ была более слабой [36]. Уровень NT-proBNP у пациентов, находящихся в условиях палаты интенсивной терапии, достоверно отрицательно коррелировал с сердечным индексом (–0,36), что указывало на универсальный механизм манифестации ХСН при снижении СВ [32].

При любом увеличении ЧСС уменьшаются продолжительность диастолы, время наполнения ЛЖ, т.е. наблюдается прогрессирующая неполноценность диастолы. У больных во время приступов наджелудочковой тахикардии отмечалось достоверное повышение уровня предсердного натрийуретического пептида (ANP) и BNP по сравнению с периодами синусового ритма [37, 38]. Во время пароксизма наджелудочковой тахикардии уменьшается СВ, нарушается гемодинамическое и кислородное обеспечение тканей; внешними признаками таких изменений служат соответствующие клинические проявления и гуморальный ответ в виде повышения уровня BNP.

Установлено, что физические тренировки способствовали снижению уровня BNP при повышении максимального потребления кислорода и анаэробного порога [39].

Интересные закономерности обнаружены у пациентов с заболеваниями перикарда с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. F. Fernandes и соавт. оценивали концентрацию NT-proBNP у пациентов с констриктивным перикардитом и жидкостью в перикарде (толщина слоя около 20 мм), у всех пациентов ФВ ЛЖ превышала 55%. Показано, что концентрация NT-proBNP была увеличена в обеих группах пациентов с заболеваниями перикарда по сравнению с контрольной группой, причем наибольшее повышение обнаружено в группе с констриктивным перикардитом. Следует отметить, что ФВ ЛЖ в группах составляла от 69 до 76%, при этом объем полости ЛЖ был уменьшен, поперечный размер ЛЖ в среднем составлял 46 мм. Данный факт подтверждает наличие очевидной насосной недостаточности сердца [40].

К категории пациентов с ДХСН относятся и пациенты с рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатией (КМП). При сравнении уровней NT-proBNP у больных с рестриктивной КМП и констриктивным перикардитом показано, что уровень NT-proBNP был более высоким у больных рестриктивной КМП [41, 42]. Необструктивная форма гипертрофической КМП также характеризовалась развивающейся редукцией объема полости ЛЖ, прогрессирующим снижением СВ и нарастанием клинических проявлений ХСН [43, 44]. При этом контрактильность ЛЖ оставалась высокой, но уровень BNP резко повышался [45].

Таким образом, при КМП с сохраненной или даже повышенной ФВ ЛЖ обнаруживаются маркеры ХСН (повышенные уровни BNP), общим для рестриктивной и гипертрофической КМП является уменьшение СВ. Нарушенная контрактильность – не единственный фактор, приводящий к повышению концентрации BNP. Так, при анемии концентрация BNP достоверно отрицательно коррелировала с уровнем гемоглобина [46]. Это может указывать на то, что решающую роль в клинических проявлениях ХСН играют не только нарушение циркуляции крови, но и массо-перенос кислорода и субстратов к тканям организма. Кроме того, в ранних экспериментальных исследованиях показано, что гипоксия стимулирует продукцию ANP и BNP [47], недавние клинические исследования подтвердили этот феномен [48]. У здоровых лиц при нарастании гипоксии на высотах от 3 000 до 5 642 м при подъеме на гору Эльбрус концентрация BNP достоверно повышалась, причем она четко зависела от уровня над поверхностью моря, т. е. степени гипоксии [49].

### **Сократимость и насосная функция – единство и противоположность**

В отсутствие инструментального подтверждения левожелудочковая ХСН любого «происхождения» характеризуется одинаковыми клиническими проявлениями.

Изначально сложилась гипероценочная ассоциация клинического синдрома и инструментального показателя – ФВ ЛЖ. Причиной послужила идея получения интегрального, «всеобъемлющего» показателя, объективно и количественно характеризующего тяжесть клинического состояния пациента. Действительно, у большинства больных ишемической болезнью сердца, включая пациентов с инфарктом миокарда, данный показатель контрактильности отлично характеризует тяжесть клинического состояния. Можно предположить, что ФВ ЛЖ, ставшая фактически самым главным объективным критерием состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является «порождением» ЭхоКГ в М-режиме. Одномерная ЭхоКГ, используемая широко до сих пор, быстро и легко позволяет определить нарушение контрактильности ЛЖ, но не является точным инструментом для определения объемов [50]. Тем более что СВ (МОК) для корректного использования необходимо индексировать на площадь поверхности тела [51].

ЭхоКГ в 80–90-е годы XX века не позволяла достаточно корректно определять сердечный индекс; использование точных методов определения СВ оставалось уделом лабораторий катетеризации, отделений кардиореанимации, чаще в условиях острой СН. При работе с ХСН прочное место занял «интегральный» показатель – ФВ ЛЖ, который в большинстве случаев может определяться многократно, неинвазивно и быстро. Необходимо помнить, что ФВ ЛЖ не вполне отражает проблему организма в целом (т. е. не характеризует клинические проявления ХСН), а лишь дает количественную характеристику эффективности сокращения сердца. Интегральным показателем гемодинамического (кислородного) обеспечения тканей служит насосная функция сердца, главной детерминантой которой является СВ, равный, согласно уравнению Фика, произведению потребления кислорода и артериовенозной разницы по кислороду. Одышка по своей патологической сущности – это проявление несоответствия доставки кислорода системой транспорта метаболическим запросам организма. В свою очередь, возрастание потребления кислорода при повышении потребностей тканей обеспечивается на  $\frac{2}{3}$  увеличением СВ, являющегося основной характеристикой состояния сердечно-сосудистой системы. Подтверждением тому служит уровень BNP, интегрально характеризующий нарушения объемно-емкостных взаимоотношений системы гемодинамики независимо от ФВ ЛЖ. В свою очередь, такие понятия, как ФВ ЛЖ, диастолические свойства, продольная функция, батмотропная функция, хронотропная функция – всего лишь свойства сердца и механизмы обеспечения СВ. В связи с этим именно индексированные значения СВ могут одинаково и количественно характеризовать ХСН любого происхождения, особенно с сохраненной ФВ ЛЖ.

ХСН – клинический синдром гипоперфузии органов и систем организма, обусловленный множественными причинами насосной несостоятельности системы кровообращения. При «систолической» ХСН всегда имеется ДД [52], в то время как при ХСН любого происхождения снижен СВ и страдает кислородное и субстратное обеспечение тканей организма. Многообразие причин ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ делает невозможной коррекцию гемодинамических нарушений с помощью «стандартного набора» препаратов. Нормализация баланса доставки кис-

лорода и субстратов с метаболическим запросом тканей является ключевым подходом к лечению больных с ДХСН различного происхождения. Подобный подход в лечении критических состояний, сопровождающих проявления острой СН, используют обычно в отделениях реаниматологии. Достижение адекватного кислородного и гемодинамического обеспечения пациентов осуществляется не только использованием инотропных средств, но и четким контролируемым балансом объемно-емкостных характеристик системы циркуляции и релаксацией больных [53, 54].

#### Сведения об авторах:

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск

Соколов А. А. – д. м. н., проф., руков. отделения функциональной и лабораторной диагностики.

Марцинкевич Г. И. – к. м. н., зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru

#### Information about the author:

Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Alexandr A. Sokolov – MD, professor.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bhuiyan T, Maurer M. S. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011;5 (5):440–449. DOI: 10.1007/s12170-011-0184-2.
- Luchi R. J., Snow E., Luchi J. M. et al. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:700–705.
- Vasan R. S., Benjamin E. J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565–1574.
- Paulus W. J., Tschöpe C., Sanderson J. E. 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. *Eur Heart J* 2007;28 (20):2539–2550.
- Cleland J. G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24 (5):442–463.
- Cheitlin M. D., Armstrong W. F., Aurigemma G. P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091–1110.
- Lalande S., Johnson B. D. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc)* 2008;44 (7):503–513. DOI: 10.1358/dot.2008.44.7.1221662.
- Hunt S. A., Abraham W. T., Chhin M. H. et al. ACC/AHA. 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112 (12):e154–e235.
- Spencer K. T., Lang R. M. Diastolic heart failure. What primary care physicians need to know. *Postgrad Med* 1997;101 (1):63–73. OI:10.3810/pgm.1997.01.142
- Vasan R. S., Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101 (17):2118–2121.
- Nagueh S. F., Middleton K. J., Kopelen H. A. et al. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (6):1527–1533.
- Young A. A., Cowan B. R., Thrupp S. F. et al. Left ventricular mass and volume: Fast calculation with guidepoint modeling on MR images. *Radiology* 2000;216 (2):597–602.
- Hansen J. E., Sue D. Y., Oren A., Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987;59:669–674.
- Wasserman K., Beaver W. L., Whipp B. J. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 1990;81 (suppl): II-14 – II-30.
- Metra M., Raddino R., Dei Cas L., Visioli O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65:1127–1123.
- Smiseth O. A., Thomson C. R. Atrioventricular filling dynamics, diastolic function and dysfunction. *Heart Fail Rev* 2000;5:291–299.
- Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: Synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44 (4):479–60.
- Gutierrez C., Blanchard D. G. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2004;69 (11):2609–2616.
- Appleton C. P., Galloway J. M., Gonzalez M. S. et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous

- and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972–1982.
20. Kenchaiah S., Evans J. C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
  21. Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N., Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. How to treat diastolic dysfunction of the heart? *Consilium medicum* 2002;3:114–117. Russian (Мареєв В. Ю., Белєнков Ю. Н., Овчинников А. Г., Агєєв Ф. Т. Как лечить диастолическую дисфункцию сердца? *Consilium medicum* 2002;3:114–117).
  22. Gash A. K., Carabello B. A., Cepin D., Spann J. F. Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1983;67:148–154.
  23. Shikano M., Nakatani S., Kim J. et al. Impaired left ventricular systolic function in mitral stenosis. *J Cardiol* 2003;42 (2):75–79.
  24. König K., Guy K. J., Walsh G. et al. Association of BNP, NTproBNP, and early postnatal pulmonary hypertension in very preterm infants. *J Perinatol.* 2014 Apr;34 (4):296–300. DOI: 10.1038/jp.2014.2. Epub 2014 Feb 6.
  25. Perugu S., Rehan V. K., Chow S. L., Baylen B. Plasma biomarkers and echocardiographic indices of left ventricular function in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2014;7 (3):213–222. DOI: 10.3233/NPM-14814010.
  26. Abualsaud A. O., Lowe B. S., Guo K. et al. Cardiac output as a predictor in congenital heart disease: Are we stating the obvious? *Int J Cardiol.* 2016 May 1;210:143–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.071. Epub 2016 Feb 8.
  27. Williams S. G., Ng L. L., O'Brien R. J. et al. Is plasma N-BNP a good indicator of the functional reserve of failing hearts? The FRESH-BNP study. *Eur J Heart Fail* 2004 Dec;6 (7):891–900.
  28. Kitzman D. W., Little W. C., Brubaker P. H. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144–2150.
  29. Sargent C., Scroop G. C., Nemeth P. M. et al. Maximal oxygen uptake and lactate metabolism are normal in chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34 (1):51–56.
  30. Whipp B. J., Ward S. A., Wasserman K. Respiratory markers of the anaerobic threshold. *Adv Cardiol* 1986;35:47–64.
  31. Kim H. L., Kim Y. N., Lee S. K. et al. The impact of acute bout of exercise on circulating cardiac natriuretic peptide and left ventricular function in untrained healthy young subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 2016 Dec;56 (12):1574–1582. Epub 2016 Jan 19.
  32. Smart N. A., Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2010;140 (3):260–265. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.004.
  33. Zile M. R., Kjellstrom B., Bennett T. et al. Effects of exercise on left ventricular systolic and diastolic properties in patients with heart failure and a preserved ejection fraction versus heart failure and a reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:508–516.
  34. Borlaug B. A., Melenovsky V., Russell S. D. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138–2147.
  35. Penicka M., Bartunek J., Trakalova H. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1701–1710.
  36. Zhongheng Zhang, Hongying Ni, Baolong Lu, Xiao Xu. Changes in brain natriuretic peptide are correlated with changes in global end-diastolic volume index. *J Thorac Dis* 2013;5 (2):156–160.
  37. Seegers J., Zabel M., Grüter T. et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2015;2 (1):e000182. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000182. eCollection 2015.
  38. Wozakowska-Kaplon B., Bartkowiak R., Grabowska U., Janiszewska G. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation – clinical significance. *Kardiologia Pol* 2010;68 (7):781–786.
  39. Akashi Y. J., Koike A., Omiya K. et al. Relationship between exercise capacity and brain natriuretic peptide in patients after cardiac surgery. *Cardiology* 2003;42 (2):67–74.
  40. Fernandes F., Almeida J., Ramires F. et al. NTpro-BNP levels in pericardial diseases and how they are used as complementary evaluation method of diastolic restriction. Initial experience: 25 cases. *Arq Bras Cardiol* 2006 Mar;86 (3):175–80. Epub 2006 Mar 30
  41. Reddy P. R., Dieter R. S., Das P. et al. Utility of BNP in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy in patients with renal insufficiency. *J Card Fail* 2007;13:668e671.
  42. Mady C., Fernandes F., Arteaga E. et al. Serum NT pro-BNP: relation to systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:46e54.
  43. Hu K., Ertl G. A new porcine model of hypertensive cardiomyopathy: a helpful tool to explore the HFpEF mystique. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309 (9):H1390–1. DOI: 10.1152/ajp-heart.00713.2015.
  44. Nagueh S. F., Mahmarian J. J. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48 (12):2410–2422. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.065
  45. Miyaji Y., Iwanaga Y., Nakamura T. et al. Interrelationship between the Myocardial Mass, Fibrosis, BNP, and Clinical Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Intern Med* 2016;55 (10):1261–1268. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6480. Epub 2016 May 15.
  46. Wu A. H., Omland T., Wold Knudsen C. et al. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol* 2005;80 (3):174–180.
  47. Tóth M., Vuorinen K. H., Vuolteenaho O. et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994;266 (4 Pt 2):H1572–1580.
  48. Pagé M., Henri C., Pagé P. et al. Brain natriuretic peptide levels and the occurrence of subclinical pulmonary edema in healthy lowlanders at high altitude. *Can J Cardiol* 2015;31 (8):1025–1031. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.03.024.
  49. Woods D., Hooper T., Hodgkinson P. et al. Effects of altitude exposure on brain natriuretic peptide in humans. *Eur J Appl Physiol* 2011;111 (11):2687–2693. DOI: 10.1007/s00421-011-1881-8.
  50. Giakoumis A., Berdoukas V., Gotsis E., Aessopos A. Comparison of echocardiographic (US) volumetry with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in transfusion dependent thalassemia major (TM). *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:24.
  51. Bart F. Geerts, Leon P. Aarts, Jos R. Jansen. Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (3): 316–330. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03798.x. PMID: PMC3045542.
  52. Kowalska A., Lobo-Grudziński K., Hirmler T., Sokalski L. Left ventricular diastolic function evaluated by Doppler echocardiography in coronary artery disease in relation to systolic function]. *Pol Arch Med Wewn* 1999;102 (4):855–863
  53. Thiel S. W., Kollef M. H., Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care* 2009;13: R111. DOI: 10.1186/cc7955.
  54. Michard F., Alaya S., Zarka V. et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900–1908.

Поступила 20.11.16 (Received 20.11.16)