

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ – НАЧАЛОТО

Б. Каназирев

Медицински център „Сана Медик“ – Варна

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION – ONSET

B. Kanazirev

Medical Center „Sana Medic“ – Varna

- Резюме.** През тези повече от 20 години на еволюция в разбиранията на механизмите на сърдечната недостатъчност (СН) със запазена фракция на изтласкване (ФИ) съществуваше богато терминологично многообразие, включващо „диастолна сърдечна недостатъчност“, „сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция“ и „сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване“. Като дефиниция последният термин „сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване“ се оказа най-подходящ и бе приет като най-правилен, тъй като наличието на диастолна дисфункция не е уникално за тази група, а и при тези пациенти съществува, макар и субклинично и дискретно нарушение в лонгитудиналната систолна функция на лявата камера на фона на запазена фракция на изтласкване. Проблемът обаче не е в стойността на изтласнатата фракция или в парадокса от съчетанието на добре функционираща лява камера и класическа симптоматика на сърдечна недостатъчност, а в неповлияването на прогнозата на тези пациенти по начина, по който това става при пациентите със потисната ФИ. За разлика от пациентите със сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване, прогнозата и резултатите при пациентите със СН със запазена ФИ не бележат очакваните резултати и до момента няма достатъчно ефективни и обещаващи терапии.
- Ключови думи:** сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, сърдечна недостатъчност със редуцирана фракция на изтласкване
- Адрес за кореспонденция:** Проф. д-р Бранимир Каназирев, д.м., Медицински център „Сана Медик“ – Варна, e-mail: cardiobnk@hotmail.com

-
- Abstract.** During these more than 20 years of evolution in understandings of the mechanisms of heart failure (HF) with preserved fractional ejection, there has been a rich variety of terminology, including „diastolic heart failure“, „heart failure with preserved systolic function“ and „heart failure with preserved fraction“. By definition, the latter term „ejection fraction-induced heart failure“ proved to be the most appropriate and was accepted as the most correct, as the presence of diastolic dysfunction is not unique only to this group and exists in these patients, albeit subclinically and discrete disturbance in the longitudinal systolic function of the left ventricle against the background of the preserved ejection fraction. The problem, however, is not in the value of the ejection fraction or in the paradox of the combination of a well-functioning left ventricle and classic symptoms of heart failure, but in the non-influence of the prognosis of these patients in the way it is in patients with suppressed EF. Unlike patients with heart failure with a reduced ejection fraction, the prognosis and results in patients with HF with preserved EF do not mark the expected results and so far there are not enough effective and promising therapies.
- Key words:** heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with reduced ejection fraction
- Address for coersspondence:** Prof. Branimir Kanazirev, MD, PhD, Medical Center „Sana Medic“ – Varna, e-mail: cardiobnk@hotmail.com

История на утвърждаване на понятието сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1995 г. в Препоръките на Европейското дружество по кардиология за диагностика на сърдечна недостатъчност (СН) се казва: „Убедителни доказателства, че пациентите в напреднала възраст с диагноза сърдечна недостатъчност, но с нормална систолна функция при покой, наистина имат сърдечна недостатъчност, липсват”. Дали сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) съществува като отделен синдром различен от синдрома на сърдечната недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване е предмет на много дебати през последните години. През 2012 и 2016 г. в Препоръките на Европейското дружество по кардиология вече се приема, че СНзФИ съществува абсолютно недвусмислено с множество доказателства и със свой собствен облик и е важна част от епидемиологията на СН и че пациентите със СНзФИ са повече от половината хоспитализирани по повод на сърдечна недостатъчност. [1, 2, 3]. Въвежда се и новата класификация въз основа на ФИ и СН се разделя на такава със редуцирана, междинна и запазена фракция на изтласкване. В последна сметка се установява, че съществуват коренни разлики в механизмите, морфологията и патофизиологията на различните типове СН. През последните години се установяват допълнително и наличието на подтипове на СНзФИ, което предполага и диференциран подход и обяснява част от проблемите при лечението на тези пациенти. Данни от 2016 г. показват, че съществува 4.9% болестност от СНзФИ при населението над 60-годишна възраст [4]. През 2007 г. бяха публикувани алгоритмите за поставяне на диагнозата СН с комбинация от клинични оплаквания по повод на сърдечна недостатъчност, натриуретични пептиди над определени референтни граници и ехокардиографски промени в морфологията на лявата камера и лявото предсърдие с функционално субклинична систолна дисфункция с редуциран лонгитудинален стрейн при запазена фракция на изтласкване на фона на налична диастолна дисфункция [5]. През 2019 г. Европейската асоциация по сърдечна недостатъчност в лицето на Pieske и сътр. публикува новите диагностични критерии за СНзФИ под формата на точков сбор известен като HFrEF2, в който допълнително се включват неинвазивен и/или инвазивен стрес-тест за систолна и диастолна дисфункция, хронотропна недостатъчност и рязко повишаване на пулмоартериалното налягане при началните натоварвания [7]. Подобни

опити за точкуване на вероятността за наличие на диастолна дисфункция са правени и по-рано в препоръките на Американското и Европейското дружество по образна диагностика от 2016 г. – „ASE/EACVI Guidelines and standards 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“ [6]. Така заедно с наскоро показаното ключово значение на хроничното възпаление, предизвикано от затлъстяване, захарен диабет и артериална хипертония в генезата на миокардната и скелетно-мускулната ригидност, както и промените на биомаркерите на възпалението и обмяната на колагена, СНзФИ е на път напълно да се диференцира като отделна нозологична единица със собствена патофизиология и морфология и припокриващи се клинични оплаквания [8].

СНзФИ: КЛИНИЧНА ДИЛЕМА

Съществува ли СНзФИ?

Налице са обаче вече множество данни, че това действително е така и доказателствата са инвазивно установени повишени налягания в сърдечните кухни и белодробната артерия, както и неврохормоналното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата и симпатиковата нервна система на фона на основните за СН клинични оплаквания от лесна уморяемост, задух и нарушено качество на живот [9, 10, 11, 12, 13, 14]. На табл. 1 са показани данните от върховата кислородна консумация, анаеробния праг на кислородна консумация при натоварване, плазмените концентрации на норадреналин и качеството на живот, които са еднакви с тези на пациенти със СНрФИ и значително променени спрямо здрави контроли, доказващи, че СНзФИ действително е сърдечна недостатъчност.

Таблица 1. Показатели за наличие на СН при СНзФИ в сравнение със СНрФИ и със здрави контроли

Показатели	СНзФИ	СНрФИ	Здрави контроли
Върхова O ₂ консумация ml/kg/min	14.2 ± 0.5*	13.1 ± 0.5*	19.9 ± 0.7
Анаеробен праг ml/kg/ min	9.1 ± 0.3*	8.7 ± 0.3*	11.5 ± 0.4
Норадреналин pg/ml	306 ± 64*	287 ± 62*	169 ± 80
Качество на живот MLHFQ	24.8 ± 4.4	43.8 ± 3.9	–

MLHFQ Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire *P < 0.05 vs контроли; †P < 0.05 vs СНзФИ, По Kitzman et al, JAMA 2002

СНзФИ не е само преходен етап в спектъра на синдрома на СН

Дилемата дали да се разглежда СНзФИ като част, начален или преходен етап от един и същ процес на „конвенционална“ СН или обособен, специален фенотип на СНзФИ е интересен и всъщност обуславя проблема. Основен момент е честотата на разпределението на двата типа СН. Демонстрацията на бимодално разпределение на случаите, както това става при две отделени нозологични единици, е показано убедително в някои от най-големите проучвания [37, 38]. Наличието на диастолна дисфункция при СНзФИ като честа, но неспецифична промяна, както и наличие на диастолна дисфункция при пациентите със СНрФИ е в полза на споделени характеристики между двата фенотипа. Съществуването на финна, неманифестна субклинична систолна дисфункция на лявата камера (ЛК) при СНзФИ също така показва общи елементи [15, 16, 17, 18, 21]. Наличието на малък процент ексцентрично ремоделиране при по-често концентрично ремоделираната ЛК при СНзФИ също говори за някои общи характеристики със СНрФИ, при която е налице предимно ексцентричен тип на ЛК ремоделиране [19]. В допълнение, намаляването на фракцията на изтласкване при СНзФИ е рядко явление и в голяма степен се дължи на появата на нечестия при тези пациенти миокарден инфаркт [18, 20]. Уникалните макро- и микроскопски морфологични характеристики на СНзФИ и нееднаквият ефект от прилаганото лечение обаче говорят твърдо в полза на две различни, макар и близки по клинична изява състояния [22, 23].

Аргументите „за“ – СНзФИ като отделна нозология, и „против“ – СНзФИ като преходен стадий, са представени на табл. 2.

Таблица 2. Аргументи за и против отделен фенотип на СНзФИ (СНзФИ като отделна нозологична единица)

За	Против
Бимодално разпределение	Унимодално разпределение
Концентрично ремоделиране на ЛК	Субклинично нарушения на ЛК систолна функция при СНзФИ и наличие на диастолна дисфункция при СНрФИ
Уникални макро- и микроскопски морфологични характеристики	При малък процент на СНзФИ има ексцентрично ремоделиране на ЛК
Различен отговор при приложение на стандартна терапия	При малък процент СНзФИ се намалява ФИ (най-често след МИ)

СНзФИ не е колекция от съпътстващи заболявания

Тъй като СНзФИ е болест на хората в напреднала възраст, не е изненадващо, че свързаните с

възрастта сърдечно-съдови и несърдечно-съдови съпътстващи заболявания са често налице сред тези пациенти [2, 3]. Рисковият профил включва хипертония, диабет, затлъстяване и коронарна болест и често съпътстващите ги старческа слабост, сънна апнея, ХОББ, анемия и железен дефицит. Значението и важността на множеството съпътстващи заболявания при тези пациенти логично поставя въпроса дали СНзФИ не е просто колекция от съпътстващи заболявания в напреднала възраст при пациенти с лесна уморяемост и задух [24]. Тази комбинация от чести и увеличаващи се с възрастта, а също и често предизвикващи задух и лесна умора заболявания поставя пред клинициста и въпроса за диференциалната диагноза на значимостта и тежестта на съпътстващите състояния. Сравнението на смъртността при пациенти със СНзФИ и придружаващи заболявания обаче надхвърля многократно тази на пациенти със същите заболявания, но без СН и подсказва съществуването на такъв тип сърдечна недостатъчност [25].

Дали СНзФИ е единен синдром

Налице е общ рисков и коморбиден профил при по-голямата част от пациентите със СНзФИ, който е в основата на общата специфична етиология, а именно общото системно възпаление, водещо до миокардна фиброза и ригидност. Известно е, че СНзФИ има хетерогенен облик и е необходимо клинично и патофизиологично фенотипизиране на всеки отделен пациент за правилното разбиране на подлежащите механизми и лечебната стратегия. Освен нарушената диастолна релаксация на миокарда на ЛК съществуват множество други подлежащи механизми и именно тази множественост предполага и наличието на различни фенотипове на СНзФИ [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. На табл. 3 са представени и другите важни механизми в патофизиологията на СНзФИ, а именно:

- нарушено камерно-аортно куплиране при покой и при натоварване;
- нарушен системен съдоразширяващ резерв;
- хронотропна недостатъчност;
- субклинично контрактилна дисфункция на фона на запазена ФИ;
- лявопредсърдна дисфункция;
- белодробна хипертония с допълнително белодробното съдово заболяване;
- ендотелна дисфункция;
- обемно обременяване при честото съпътстващо хронично бъбречно заболяване.

Значението на признаването на хетерогенността на подлежащите механизми при СНзФИ се подчертава и от факта, че еднотипният подход при клиничните проучвания в областта на СНзФИ е ли-

шен от успех и че приложеното лечение, насочено към СНзФИ като недиференцирана група не успява да постигне желаните резултатите. Подобрена фенотипна характеристика на различни подтипове СНзФИ би могла следователно да позволи по-целенасочени усилия в избора на терапия [19-33].

Неповлияване на прогнозата на пациенти със СНзФИ при конвенционално лечение

Как се повлияват пациентите със СНзФИ при конвенционалното лечение в различните клинични проучвания? На табл. 4 са показани резултатите от проучванията при СНзФИ с представители на различни групи медикаменти утвърдени при лечение на СНрФИ.

Заклучението в случая е, че няма доказателства, че повлияването на пациентите със СНзФИ е същото като на пациентите с редуцирана ФИ от данните на проведените големи проучвания с бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери, минералкортикоидни рецепторни антагонисти и дигоксин [25, 34-42].

Защо не се повлияват пациентите със СНзФИ от класическото лечение

Причините за неуспеха се дължат на различни фактори, като различните критерии за включване, различната тежест на заболяването и високия брой на пациентите незавършващи проучванията.

От страна на пациентите

Подборът на пациентите е затруднен поради наличието на много съпътстващи заболявания с подобна симптоматика като ХОББ, анемия, бъбречна недостатъчност или затлъстяване.

От страна проучванията

- Стойностите на изтласната фракция включват и пациентите от групата в т.нар. сива зона на ФИ между 40 и 50%.

- Неизползването на директни данни от наляганята, а на сурогатни маркери от ехокардиографията главно E/Em, лявото предсърдие и натриуретичните пептиди. Все пак по-високата смъртността в проучванията доказва, че се касае за наличието на сърдечна недостатъчност.

- Някои проучвания твърде дълго не успяват да съберат кохортите, в някои има отпадане на малък процент от участниците и намаляване на статистическата сила на проучванията.

От страна на заболяването

- Проучванията включват пациенти с различна възраст и различна степен на тежест на заболяването – в някои случаи доста начален етап и по-добра прогноза, в други случаи доста напреднало и твърде късно да бъдат повлияни необратими процеси като миокардна фиброза.

Таблица 3. Хетерогенността на СНзФИ – патофизиологични механизми и клинични фенотипи

Патофизиологични механизми	Клинични фенотипи
ЛК диастолна дисфункция	„Чиста“ диастолна СН
Абнормно систолно камерно-аортно куплиране	„Общата“ СНзФИ, свързана с високо кръвно налягане, затлъстяване, диабет
Субклинична систолна дисфункция	Свързана с исхемична болест на сърцето
Нарушен хронотропен резерв	Ранна СНзФИ (при физическо натоварване)
Лявопредсърдна дисфункция	С преобладаване на предсърдното мъждене
Белодробна хипертония	Белодробна хипертония и/или десностранна СН
Обемно обременяване	Хронично бъбречно заболяване
Ендотелна дисфункция	Различно изразена при всички фенотипове

Таблица 4. Негативни резултати от проучванията с класическите терапии при СНзФИ

Проучване	Медикамент	Включващи критерии	Първични крайни точки
SENIORS [34]	Небиволол/плацебо	ФИ > 35%	Негативен
ELANDD [35]	Небиволол/плацебо	ФИ > 40%	Негативен
COHERE [36]	Карведилол/плацебо	ФИ > 40%	Негативен
PEP CHF [37]	Периндоприл/плацебо	ФИ > 40%	Негативен
CHARM preserved [38]	Кандесартан/плацебо	ФИ > 40%	Негативен
I-PRESERVED [39]	Ирбесартан/плацебо	ФИ > 45%	Негативен
TOP CAT [41]	Спиринолактон/плацебо	ФИ > 45%	Негативен
DIG-PEF [42]	Дигоксин/плацебо	ФИ > 45%	Негативен

- Проблемът при оценка на смъртността е, че при пациентите със СН с нарастване на ФИ намалява сърдечно-съдовата смъртност и се увеличава несърдечно-съдовата, т.е. доста по-трудно биха се получили статистически различия само по отношение на показателите за оценка на смъртността особено в напреднала възраст.

От страна на медикаментите

- Не е ясно защо не действат лекарствата от РААС групата на АСЕ инхибиторите и АРБ, а също и минералкортикоидните рецепторни антагонисти, след като общата им крайна фаза е потискане синтеза или действието на алдостерона и миокардната фиброза.

- Не е ясно защо не действат и по линия на обемното претоварване на сърдечно-съдовата система, свързано с активиране на РАА системата. Известно е, че при пациентите със СНзФИ активирането е по-слабо и стойностите на натриуретичните пептиди са по-ниски, заради по-малкия теледиастолен стрес, което прави тези пациенти и по-малко чувствителни към блокирането на РАА системата.

Нова парадигма при СНзФИ

Въз основа на наблюдаваните специфични миокардни структурни и функционални промени при СНзФИ е предложена нова хипотеза за обяснение на механизмите и процесите при нея. Тази т.нар. "нова парадигма" подчертава ролята на провъзпалителното състояние с ендотелна дисфункция, което води до намаляване на бионаличността на азотен оксид (NO) в кардиомиоцитите, вследствие на разрушаване на сигналния път, включващ ниско съдържание на втория „messenger“ – цикличния гуанозин 3', 5'-монофосфат (цГМФ) и последваща ниска активност на протеин киназа G (PKG). цГМФ играе роля в различни ключови физиологични пътища като възпаление, клетъчен растеж, контрактилност и сърдечно-съдовата хомеостаза [43].

Има ли общ подлежащ механизъм на всички патофизиологични промени

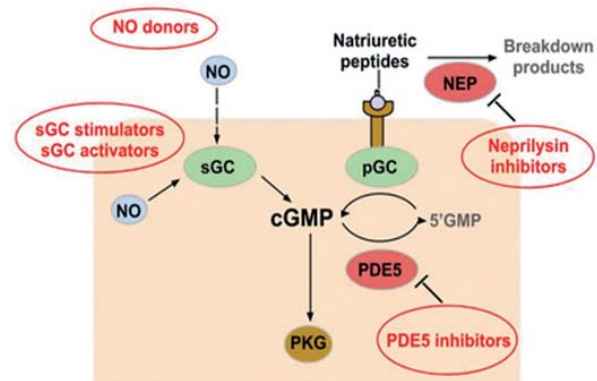
Централната роля на сигналния път на NO-цГМФ-протеинкиназа G, описана в тази парадигма, поставя акцента върху ендотелна дисфункция в най-широкия смисъл на понятието, причиняващо оксидативен стрес с високи нива на реактивен кислородни радикали, които пречат на производство на азотен оксид в ендотелните клетки. Това води до намаляване на бионаличност на NO в кардиомиоцитите [44-46].

Цикличният ГМФ играе роля в различни ключови физиологични пътища като окислението и фосфорилирането и запазването на сърдечно-съдовата хомеостаза. Гуанилат циклазите са ензими, кои-

то катализират превръщането на гуанозин-5'-трифосфат в цикличен ГМФ. Мембранно свързаните гуанилат циклазни частици (particulate GC) служат като рецептор за натриуретични пептиди, докато разтворимата гуанилат циклаза (soluble GC) действа като рецептор за азотния оксид. Впоследствие цГМФ ефектори включват цГМФ-зависими протеин кинази, като протеинкиназа G. Прекъсването на сигнализацията по веригата NO-цГМФ-PKG може да обясни развитието на повишена ригидност на кардиомиоцита чрез хипофосфорилиране на гигантската макромолекулата на титина (titin) и увеличено отлагане на колаген в миокарда с последваща миокардна фиброза и концентрично левокамерно ремоделиране (фиг. 1).

Нарушена активност и бионаличност на NO-cGMP-PKG

Ролята на сигналната верига за активност и бионаличност на азотен оксид-цикличен гуанозин монофосфат-протеин киназа G (NO-cGMP-PKG) е показана и експериментално при три различни групи пациенти със СНзФИ, СНрФИ и с аортна стеноза и доказва значително намаление на нивата на цикличен гуанозин монофосфат и на ензима протеин киназа G именно при пациентите със СНзФИ (фиг. 2).

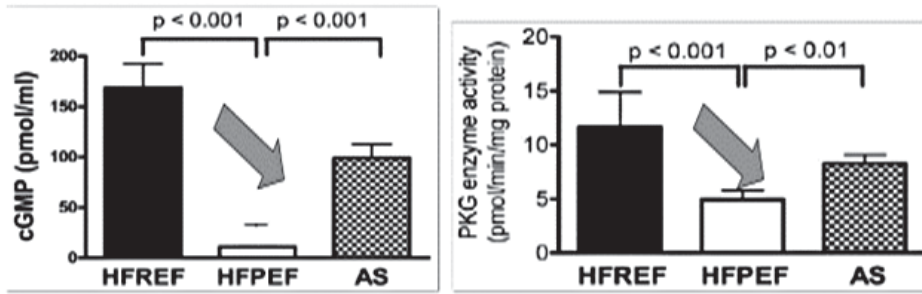


NO – азотен оксид; SGC – разтворима гуанилат циклаза; NEP – неутрална ендопептидаза; PGC – мембранно-свързана гуанилатциклазата; PKG – протеин киназа G; PDE5 – фосфодиестераза-5; cGMP, цикличен гуанилат монофосфат, breakdown products-разградни продукти (по Paulus W, Carstens, 2013, JACC)

Фиг. 1. Роля на NO-цикличен гуанозин 3', 5'-монофосфат (цГМФ)-протеин киназа G (PKG) сигнален път при СНзФИ

Патофизиология на СНзФИ

Патофизиологията на СНзФИ се очертава като сложна, засега ненапълно изяснена и проявяваща се с множество механизми, засягащи сърцето и сърдечно-съдовата система. В началото се отдава значение преди всичко на диастолната дисфункция [53-57], впоследствие става ясно че има различни патофизиологични механизми и тази множественост и сложност представя СНзФИ в нейната цялост [58-72] – фиг. 3, табл. 5.



Намаляване на (а) бионаличността на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (стрелка) и (б) на протеин киназа G (PKG) при пациенти със СНзФИ (HFPEF) спрямо пациенти със СНрФИ (HFREF) и аортна стеноза(AS) (стрелка) (по Green S et al, 2013, JAMA [121])

Фиг. 2. Понижени нива на NO-цикличен гуанозин 3', 5'-монофосфат (цГМФ)-протеин киназа G (PKG) при СНзФИ



Фиг. 3. Първични механизми и вторични промени при СНзФИ

Като първични механизми се определят камерната и съдовата дисфункция. Камерната дисфункция се дължи на промените в миокарда и интерстициума, а съдовата – на ендотелната дисфункция, водеща до артериална, включително и аортна загуба на еластичност. Последиците от тези промени са засягането на лявото предсърдие, развитието на белодробна хипертония и деснокамерна дисфункция с намаляване на физическия капацитет фиг. 3.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ НА СНзФИ

Първични механизми

Камерна дисфункция. Лява камера – миоцити и интерстициум

Микроскопски и структурни промени в миокарда на лявата камера

От патоморфологична гледна точка разликите между СНзФИ и СНрФИ се простират на клетъчно, субклетъчно и интерстициално ниво (табл. 6).

На клетъчно ниво кардиомиоцити при СНзФИ са удължени, с увеличен диаметър и увеличено па-

сивно напрежение при покой, а миофибрилите са с увеличена плътност.

На субклетъчно ниво има увеличение на по-плътната и нееластична изоформа на титиновата макромолекула, което допринася за по-високо пасивно напрежение в покой и калциева чувствителност на кардиомиоцита, както и по-голям спад в напрежението в отговор на фосфорилиране. Оксидативният стрес е повишен, бионаличността на активните вазодилатори е намалена и активност на миокардната протеин киназа G и концентрация на цикличен гуанозин монофосфат спадат, поради разрушаване на сигнала по веригата.

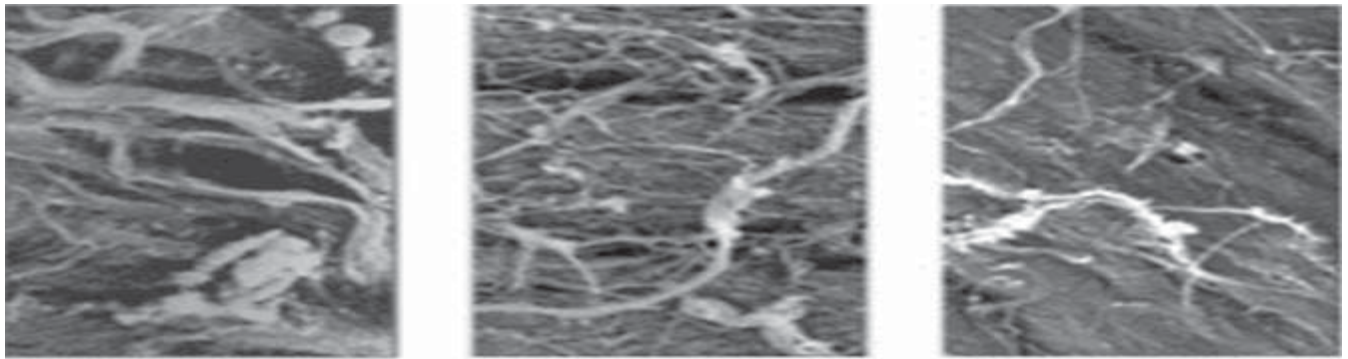
На нивото на интерстициума са увеличени и трите фракции на колагена, но разграждането му е намалено поради ниското съотношение на благоприятстващите повишеното разрушаване на извънклетъчната матрица матриксните металопро-теинази и техните инхибитори, което води в крайна сметка до повишени нива на колагена в интерстициума [72, 78-84].

Таблица 5. Патофизиологични механизми и съответстващите им патоморфологични промени при пациенти със СНзФ

Първични механизми	Патоморфология	Вторични механизми – хемодинамични ефекти
Камерна дисфункция Камерна диастолна дисфункция	Увеличена ригидност на екстрацелуларния матрикс Увеличен синтез и отлагане на колаген тип I Намалено разграждане на екстрацелуларния матрикс	Намаляване на ЛК релаксация и увеличаване на диастолната ригидност Вторична белодробна хипертония Намаляване на диастолния резерв по Франк-Старлинг при натоварване
Камерна систолна дисфункция	Увеличена ригидност на кардиомиоцитите Увеличен камерен товар Кардиомиоцитна хипертрофия Дисфункция на цитоскелетния протеин Хипофосфорилиране на титин Разрушаване на напречните връзки	Минимални ефекти при покой Намаляване на контрактилния резерв при натоварване Намаляване на резервния ударен обем Намаляване на телесистолния обем при натоварване и на диастолния резерв Задръжка на течности и увеличаване на плазменният обем Намаляване на физическия капацитет
Съдова дисфункция Нарушено камерно-съдово куплиране	Камерно-съдово декуплиране Увеличена съдова ригидност Намалена съдова разтегливост Абнормна вазорелаксация Хронотропна недостатъчност Намален сърдечно-съдов резерв Нарушение във бета-рецепторното активиране Миокардна исхемия Нарушен миокарден енергетичен резерв	Повишаване на артериалното налягане при натоварването или след натоварване Намаляване на контрактилния резервен обем при натоварване

Таблица 6. Клетъчни, субклетъчни и макроскопски разлики между СНзФИ и СНрФИ

Показатели	СНзФИ	СНрФИ
Клетъчно ниво: Диаметър на кардиомиоцити	↑	↓
Миофибрилерна плътност	↑	↓
Субклетъчно ниво: Пасивното напрежение при покой на кардиомиоцита	↑↑	↑
Калциева чувствителност на кардиомиоцити	↑↑	↑
Абнормално фосфорилиране на саркомерните протеини	↑↑	↑
Съотношение N2BA / N2B в изоформа на titin	↓	↑
Активност на миокардната протеин киназа G	↓	↑
Оксидативен стрес	↑	↔
Концентрация на цикличен гуанозин монофосфат	↓	↑
Миокардна Експресия на про-В- натриуретичен пептид -108	↔ / ↑	↑↑
Ниво на интерстициума: Миофибрилерна плътност	↑	↓
Обемна фракция на мизиялния колаген	↑	↓
Обемна фракция на периваскуларния колаген	↑	↑↑
Обемна фракция на цикатриксния колаген	↑	↑↑
Ендомиокардна съотношение на MMP-1: TIMP-1	↔	↑↑
Крайни продукти на гликирането при диабетна СН	↑	↑↑



а) концентрично ремоделиране

б) здрави

в) ексцентрично ремоделиране

Фиг. 4. Ултраструктурни интерстициални промени

Таблица 7. Сравнение на показателите на ЛК при пациенти със СНзФИ, хипертоници и здрави контроли

Лвокамерна структура	Контроли (n = 617)	Хипертоници (n = 719)	СНзФИ (n = 244)
Теледиастолен обем, mL	123.2 ± 30.3	125.9 ± 32.9	119.4 ± 39.3†
Индекс на теледиастолния обем, mL/m ²	66.6 ± 12.3	64.9 ± 13.9	60.9 ± 16.1†
Индекс на ударен обем, mL/m ²	45.8 ± 7.5	46.3 ± 9.5	42.3 ± 10.0*†
Сърдечен индекс, L min ⁻¹ m ⁻²	2.94 ± 0.57	3.04 ± 0.70	2.95 ± 0.79†
ЛК мускулна маса, g	164.2 ± 38.8	195.0 ± 53.2*	200.4 ± 67.1*
Индекс на ЛКММ, g/m ²	88.8 ± 16.3	100.2 ± 22.7*	102.1 ± 29.0*
Относителна дебелина на миокарда	0.38 ± 0.06	0.42 ± 0.07*	0.45 ± 0.10*
ЛК хипертрофия, %	18	40*	42*
Нормална геометрия, %	66	39*	31*
Концентрично ремоделиране, %	16	21	27
Концентрична хипертрофия, %	5	21*	26*
Ексцентрична хипертрофия, %	13	19	16

*P < 0.05 спрямо здрави контроли; †P < 0.05 спрямо хипертоници.

Обобщение: Установяват се значимо по-малки обеми на ЛК – иТДО е 60.9 ± 16.1, индексът на ЛК мускулна маса е значимо по-голям – 102 ± 29 g/m², 31% са с нормална геометрия, 27% имат концентрично ЛК ремоделиране, 26% са с концентрична ЛК хипертрофия и 16% имат ексцентрична ЛК хипертрофия. Всички тези структурни показатели на ЛК са статистически различни от тези при здрави контроли. Спрямо хипертониците индексът на ТДО, иУО и сърдечният индекс са по-малки (по Lam et al Circulation, 2007)

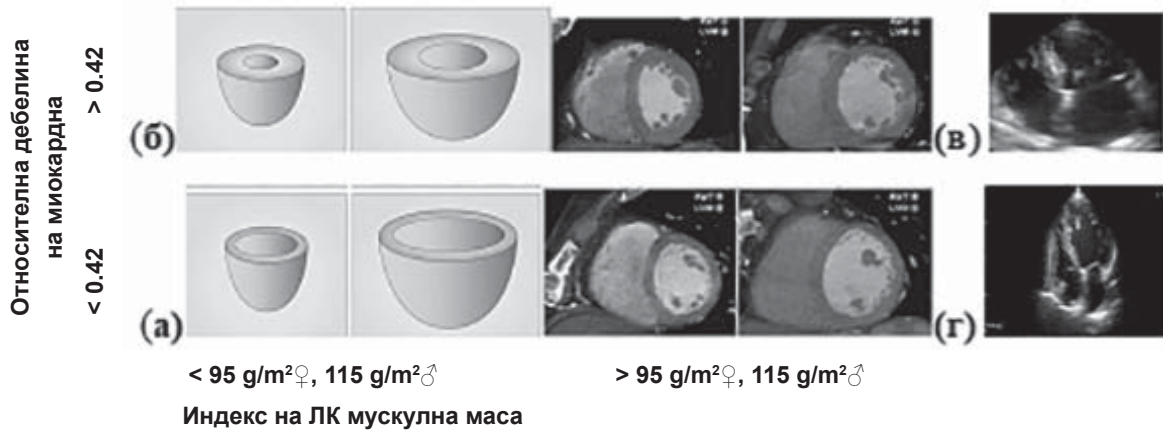
При концентричното ремоделиране има по-големи миоцити, по-плътни миофибрилни снопчета и повишени количества мизиаден (миофибрилите), цикатриксиален и периваскуларен колаген. При ексцентричното ремоделиране има по-малки миоцити, по-рехави миофибрилни снопчета и значително повишени количества на цикатриксиален колаген.

Макроскопски и структурни промени на лявата камера В проучването **Олмстед** (Минесота), САЩ, Carolyn Lam и сътр. [88] сравняват здрави

контроли (n = 617), пациенти с хипертония, но не и със сърдечна недостатъчност (n = 719) и пациенти със СНзИФ (n = 244) – табл. 7.

ЛК моделиране е важен възрастов и половоспецифичен белег. Шестнадесетгодишно проследяване на прогресията на ЛК мускулна маса с помощта на серийни ехокардиографии при 4217 участниците (средна възраст 45 години, 53% жени) в проучването **Framingham**, използвайки по 4 ехокардиографски изследвания на всеки индивид – 11 762 наблюдения, с отчитане на всички рискови

Левокамерна хипертрофия, левокамерно ремоделиране



(а) Нормална ЛК геометрия – относителна дебелина на миокарда < 0.42, нормален индекс на ЛК мускулна маса
 (б) Концентрично ремоделиране на ЛК – относителна дебелина на миокарда > 0.42, нормален индекс на ЛК мускулна маса
 (в) Концентрична ЛК хипертрофия – относителна дебелина на миокарда > 0.42, увеличен индекс на ЛК мускулна маса
 (г) Ексцентрична ЛК хипертрофия – относителна дебелина на миокарда < 0.42, увеличен индекс на ЛК мускулна маса

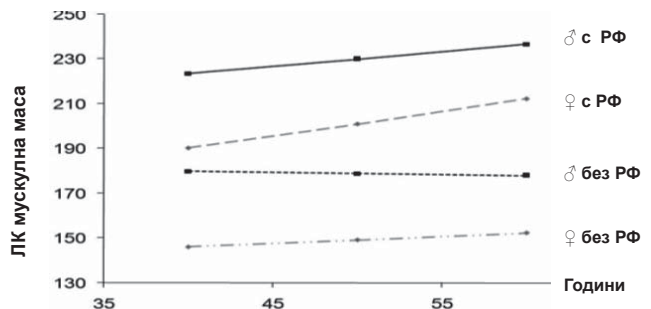
Фиг. 5. Нормална геометрия, концентрично ЛК ремоделиране, концентрична ЛК хипертрофия, ексцентрична ЛК хипертрофия

фактори възраст, пол, индекс на телесна маса, систолно кръвно налягане, антихипертензивно лечение, тютюнопушене и захарен диабет, установява специфична прогресия на ЛК мускулна маса. Участниците с оптимални стойности на тези изброените рискови фактори (РФ) са имали по-малки увеличения на ЛК маса с течение на времето. Тези дългогодишни проспективни наблюдения идентифицират хипертонията, затлъстяването, тютюнопушенето и захарния диабет като основните детерминанти в промяната на ЛК маса в продължение на живота на тези индивиди. Това е в съответствие с идеята, че поддържането на оптимални нива на тези РФ в средната възраст ще намали тежестта на прогресията на ЛК хипертрофия, а вероятно и на СН в по-напреднала възраст. Жените и диабетиците имат по-стръмна прогресия в ЛК маса с напредване на възрастта в сравнение с мъжете и недиабетиците. Жените също показват с 60% по-големи увеличения в ЛК маса с нарастване на индекса на телесна маса в сравнение с мъжете [89] (фиг. 6)

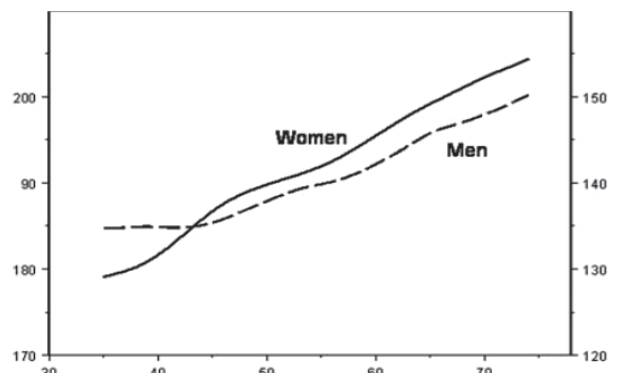
Няма различия между половете в т.нар. пулсово съдово натоварване от анализа на кривата на централното аортно налягане и систолния времеви интеграл. Сходни са при мъже и жени във всички възрастови групи, при което извършването на една и съща работа по преодоляване на пулсовото следнатоварване се извършва от по-малка миокардна мускулна маса при жените [90] (фиг. 7).

Тези данни могат да помогнат да се обяснят половите различия на по-високия процент симптоматична СНзФИ при жените с увеличаване на въз-

растта и свързаното с нея увеличаване на ЛК мускулна маса, които досега не можеха да се обяснят с разликата в брахиално-измереното артериално налягане.



Фиг. 6. Прогресия на ЛК мускулна маса с времето при двата пола и при наличие на РФ (по Cheng S, et al Circulation-2010)



Фиг. 7. Прогресия на ЛК мускулна маса с времето при двата пола (по Wolfgang L et al Circulation 2009)

Диастолна и систолна дисфункция

Диастолната дисфункция е резултат от повишена миокардна ригидност и нарушена ЛК релаксация вследствие на хипертрофия и интерстициална фиброза. Ключовата контрактилна макромолекула титин функционира като двупосочна пружина, участваща в започването на диастолната релаксация и диастолната еластичност. Промените във фосфорилирането на титина, микроваскуларната дисфункция, исхемията и промените в нарушеното ЛК пълнене и неефективното левопредсърдно изпразване намаляват възможностите за увеличаване на сърдечния дебит при натоварване, водят до увеличаване на налягането в белодробната артерия и до системен венозен застои [90, 91]. Докато ФИ се запазва и при някои пациенти може дори да има нормална геометрия на ЛК, глобалната систолна функция може

да бъде променена и фактически реално снижена. Уврежда се надлъжната глобална функция на ЛК, докато радиалната систолна функция се запазва, което води до запазване на ФИ въпреки субклиничната надлъжна систолна дисфункция [99, 100, 101]. Нарушената систолна функция се доказва с деформационните техники – стрейн и спекъл тракинг, както и със специални ЛК кондукционни катетри. Систолният помпен резерв и физическият капацитет по време на натоварване също са нарушени, вкл. и поради увеличаване на систолната еластичността на ЛК във връзка с морфологичните промени и заедно с намалената еластичност на аортата създават ограничени възможности за увеличаване на минутния обем над изходното ниво [92-103]. На табл. 8 са показани нарушените параметри на систолната и диастолната функция на ЛК.

Таблица 8. Определяне на параметрите на систолната и диастолна функция на ЛК при здрави контроли, хипертоници и пациенти със СНЗФИ

Параметри	Контроли (n = 617)	Хипертоници (n = 719)	СНЗФИ (n = 244)
ЛК систолна функция			
Телесистолна еластичност, Ees, mm Hg/mL	1.99 ± 0.59	2.30 ± 0.80*	2.39 ± 0.87*
Съдова еластичност/телесистолна камерна еластичност, Ea/Ees	0.68 ± 0.13	0.68 ± 0.17	0.69 ± 0.22
Общ надлъжен стрейн GLS	> 20	< 18	< 14
ЛК диастолна функция			
E, m/s	0.660 ± 0.13	0.671 ± 0.16*	0.979 ± 0.347*†
A, m/s	0.561 ± 0.16	0.722 ± 0.20*	0.848 ± 0.267*†
E/A съотношение	1.25 ± 0.38	0.99 ± 0.37*	1.21 ± 0.69*†
Децелерационно време, ms	222 ± 33	239 ± 43	208 ± 54*†
Миокардна скорост на ранната диастола – Em, m/s	0.094 ± 0.035	0.077 ± 0.039*	0.06 ± 0.021*†
Неинвазивно теледиастолно налягане-съотношение E/Em	7.55 ± 2.29	9.43 ± 3.32*	18.43 ± 9.65*†
Константа на диастолната ригидност β	5.96 ± 0.06	6.05 ± 0.41*	7.09 ± 3.55*†
Диастолна ригидност EDP/EDV, mm Hg/mL	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.23 ± 0.11*†

Определяне на специфични параметри на камерната функция: Определяне на телесистолна ЛК еластичност (end-systolic elastance, Ees) – по формула от телесистолното налягане към телесистолния обем, включва отношенията между налягане и обем в края на систолата. Телесистолното налягане се получава от систолното умножено по 0.9. Определяне на ранна ЛК релаксация и налягане на пълнене по ранната диастолна скорост (Em) от медиалния пръстен чрез тъканен доплер и трансмитралната скорост на бързото пълнене определя крайното диастолно налягане по формулата: $TДН = 11,96 + 0.596 E/E$. 13. Определяне на ЛК диастолна ригидност се използва за характеризиране на съотношението теледиастолно налягане/теледиастолен обем по формулата, $TДН = \alpha TДO\beta$; където α е константа, свързана с кривата, а β е константа на диастолната ригидност [88] (по Lam, Circulation, 2007).

Обобщение: Параметрите на систолна функция са променени с повишаване на телесистолна еластичност, Ees, mm Hg/mL, намаляване на общия надлъжен и циркуферентен стрейн. Промените в диастолна функция са статистически значими спрямо и здравите и хипертониците. Скоростите на трансмитралния кръвоток са увеличени, ранната миокардна скорост в диастолата е намалена, диастолната ригидност и неинвазивното ЛП налягане чрез съотношението E/Em са увеличени. Съотношението Ees/Ea не е променено, но са повишени стойностите на артериалния и камерен еластанс при пациентите със СНЗФИ. Нарушена е и субклинично глобалната систолна функция, установяващо се при измерване на общия надлъжен и циркуферентен стрейн [94, 97, 98, 100] (по Lam et al., Circulation, 2007).

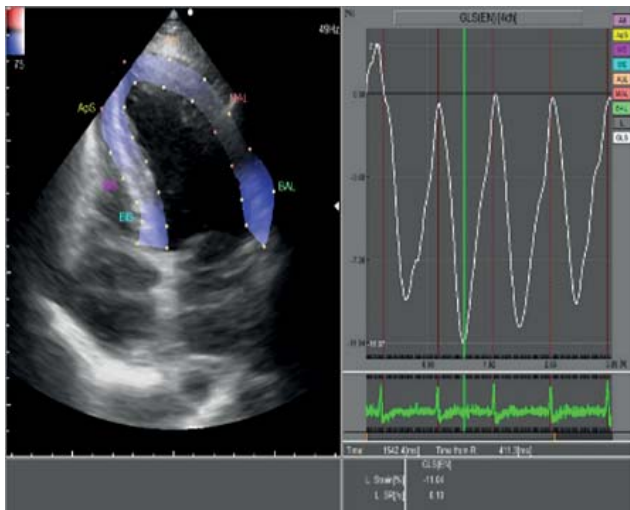
Обобщение на нарушенията на систолната и диастолната функция на ЛК при СНзФИ

Нарушения в систолната функция:

- Повишаване на телесистолната еластичност
- Намаляване на общия надлъжен стрейн (фиг. 8)
- Запазване или леко намаляване на циркуферентния стрейн
- Намаляване на скоростта на систолно движение на миокарда
- Намаляване скоростта на скъсяване на циркуферентните фибри

Нарушения в диастолната функция

- Увеличаване на скоростите на бързото и предсърдно пълнене E и A
- Увеличаване на съотношението на бързото пълнене към миокардната скорост по време на бързото пълнене E/E_m
- Увеличаване на диастолната ригидност
- Намаляване на миокарда скорост в ранната диастола



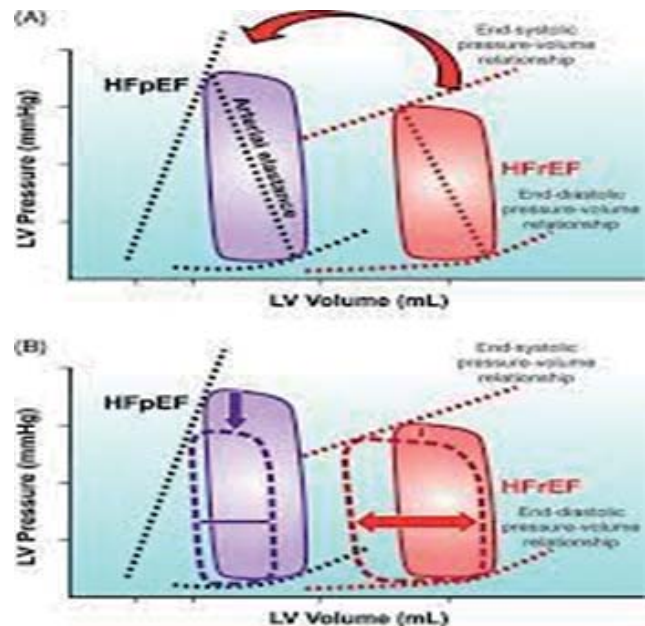
Фиг. 8. Субклинична систолна дисфункция – намален глобален надлъжен стрейн (GLS) – 11%, при пациент със запазена ФИ 64%

Установените нарушения в диастолната и систолната функция на ЛК са израз на патоморфологичните и патофизиологичните промени, настъпващи при СНзФИ. Те показват нарушения както в систола, така и в диастола и са маркери на нарушените контрактилни и релаксационни характеристики на ЛК. От една страна, повишеното напрежение при покой в миокарда с намаляване скоростите и разстоянията на движение по време на систола и забавяне скоростта на релаксация на миокарда води до увеличаване скоростите на трансмитралния кръвоток по време на диастола.

Тъй като ЛК мускулна маса не е значимо по-голяма спрямо хипертоници, вероятната причина за много изразената диастолна дисфункция при СНзФИ е интерстициалната фиброза. На фиг. 9 са показани характеристики на бримката обем-налягане при СНзФИ и СНрФИ в условия на покой и в отговор на вазодилататори [87].

Особености на ЛК функция вследствие на ригидността на ЛК

Характеристики на бримката обем-налягане при СНзФИ и СНрФИ при покой (а) и в отговор на вазодилататори (б): а) отношението телесистолно налягане/телесистолен обем е при по-малък обем и при по-високо налягане при СНзФИ, докато съотношенията теледиастолно налягане/теледиастолен обем са с еднаква морфология, но при по-голям теледиастолен обем при СНрФИ – т.нар. артериален еластанс (пунктирът от теледиастолното налягане до телесистолното налягане) среща под по-остър ъгъл стръмно покачващото се поради ригидност на стената на аортата аортно налягане и е с по-висока стойност при пациентите със СНзФИ. б) След приложение на вазодилататори систолното налягане при СНзФИ спада повече, а диастолното се намалява по-малко и има тенденция към понижаване на ударния обем. Това се смята за подлежащата причина за липсата на клиничен ефект и непоносимостта на пациентите със СНзФИ към вазодилататори



Фиг. 9. Нарушени съотношения обем/налягане при СНзФИ в сравнение със СНрФИ в покой (а) и след приложение на вазодилататори и при натоварване (б) (по Komajda M, Lam C. European Heart Journal, 2014, [87])

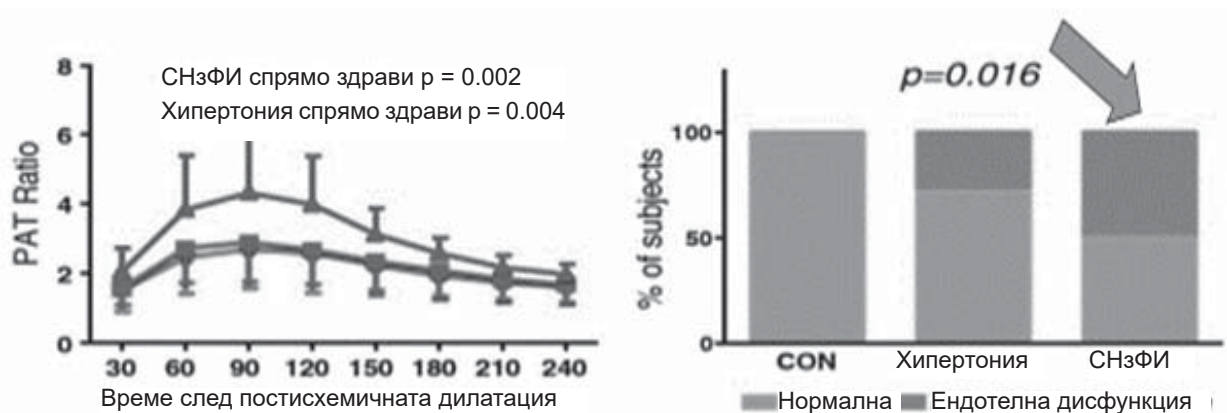
ПЪРВИЧНИ МЕХАНИЗМИ

Съдова дисфункция. Ендотелна дисфункция и артериална ригидност

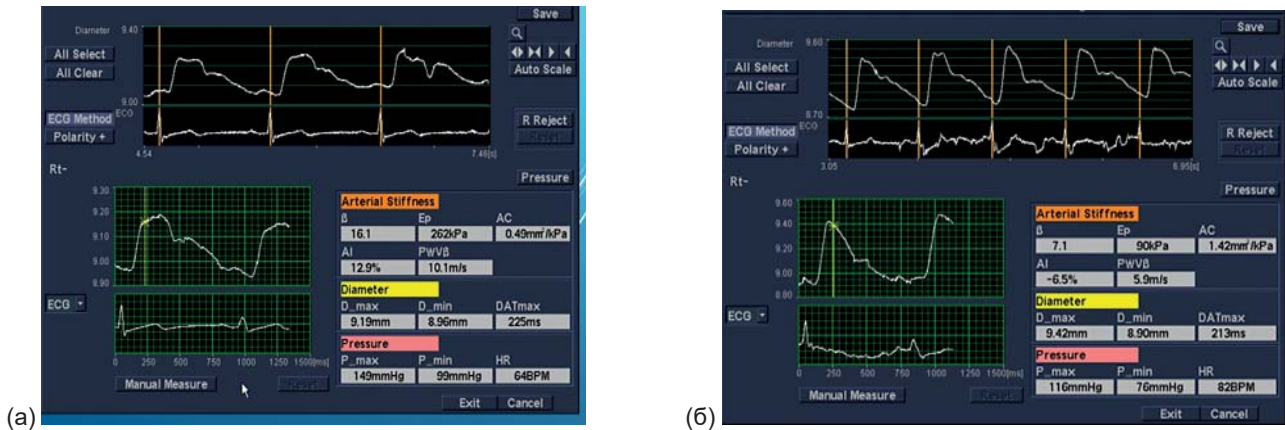
Ендотелната дисфункция и намалената бионаличност на азотен оксид влияят на артериалната ригидност при СНзИФ, където последната се увеличава с възрастта, хипертонията и кардиометаболитните нарушения [102, 104] и е морфологично свързана с повишаване на нееластични колагенови влакна. Увеличенията на крайното систолно налягане и намаляването на артериална еластичността при възрастни води до нарушаване на камерно-съдовото куплиране [119, 122, 126]. Скоростта на пулсовата вълна е по-висока и венозния капацитет е по-нисък в сравнение с пациентите със СНзИФ и обяснява защо тези пациенти са по-чувствителни към вазодилататори и диуретици. Влошаването на съдова еластичност се смята за причина за по-честите хоспитализации СНзИФ, поради ограничените възможности за съдоразширяващ отговор. Ендотелната дисфункция при СНзИФ се свързва с неблагоприятни последствия от неспособността на малките кръвоносни съдове да се разширяват, което модулира диастолна функция и перфузията на миокарда. Ендотелната дисфункция достига до 42% при СНзИФ в сравнение с 28% при пациентите само с артериална хипертония [131-135].

Ендотелна дисфункция и нарушения на съдовата структура могат да участва в патогенезата на СНзИФ. Постисхемичната дилатация (FMD) ($2.9 \pm 2.1\%$ в сравнение с $4.6 \pm 2.7\%$, $p = 0.0002$) и нитроглицерин-индуцираната вазодилатация ($9.3 \pm$

4.1% в сравнение с $12.9 \pm 4.9\%$, $p < 0.0001$) са значително по-ниски при СНзИФ отколкото при здрави контроли (фиг. 10). Дебелината на интима-медия (IMT) на брахиалната артерия е значително по-голяма при пациенти със СНзИФ, отколкото при пациенти без СН (0.35 ± 0.06 mm спрямо 0.31 ± 0.07 mm, $p = 0.0002$). След корекция за възраст, пол, хипертония, дислипидемия и захарен диабет, рисковете си остават значителни: между СНзИФ и FMD (HR 0.79; 95% CI, 0.66-0.92; $p = 0.0032$), между СНзИФ и нитроглицерин индуцирана вазодилатация (HR, 0.88; 95% CI, 0.80-0.96; $p = 0.0039$) и между СНзИФ и дебелината на брахиалната артерия (HR 1.08; 95% CI, 1.1-1.17; $p = 0.033$) [102, 104, 105]. Тези находки предполагат, че както ендотелната дисфункция и нарушената съдова структура допринасят за патогенезата, поддържането и прогресията на СНзИФ, така същите биха могли да бъдат и потенциални терапевтични цели. Chirinos и сътр. демонстрират концепцията за пулсовото следнатоварване, което подсказва, че отражения на пулсовата вълна, които възникват в периферните артерии и се връщат към проксималната аорта рано още в систолата вместо в началото на диастолата са важни фактори за ЛК следнатоварване, повишен риск от сърдечно-съдови инциденти и развитието на симптоми на СН. Повишена артериална ригидност е свързана с асимптомна диастолна дисфункция. Докато брахиалното налягане исторически се използва като маркер за артериална ригидност, Нака и сътр. препоръчва през 2015 година централното аортно налягане като по-силен маркер за риск от сърдечна недостатъчност – фиг. 11.



Фиг. 10. Ендотелната дисфункция при СНзИФ е по-честа отколкото при пациенти със артериална хипертония



Ефективната артериална еластичност включва както резистивни, така и пулсатилни компоненти на сленатоварването и съдържа в себе си параметрите на артериалното съпротивление (C_a) и системното съдово съпротивление (SVR). С повишаване на аортната и артериална ригидност скоростта на пулсовата вълна се увеличава, така че отразените вълни се връщат към възходящата аорта в късния систола, а не в ранната диастола. Степента на късно-систоличното натоваване може да бъде количествено определена чрез аугментивния индекс (AI), описан от съотношението на увеличеното артериално налягане (AP) към пулсовото налягане (PP).

Фиг. 11. а) Морфология на кривата на централното аортно налягане при увеличена ригидност на аортата при ранно връщане на пулсовата вълна още в систолатата; **б)** Морфология на кривата при здрави с нормални показатели и скорост на пулсовата вълна $PWV\beta$.

Таблица 9. Определяне на параметрите на съдовата функция при здрави контроли, хипертоници и пациенти със СНЗИФ

Съдова функция	Контроли (n = 617)	Хипертоници (n = 719)	СНЗИФ (n = 244)
Артериален еластанс E_a , ESP/SV mm Hg/mL	1.30 ± 0.30	1.50 ± 0.41*	1.53 ± 0.43*
Системно съдово съпротивление dyne · s · cm ⁻⁵ · m ²	2424 ± 521	2703 ± 657*	2588 ± 873*
Артериален кмплайънс, mL/mm Hg	1.86 ± 0.58	1.45 ± 0.55*	1.41 ± 0.93*

Определяне на съдовата функция. Ефективната артериална еластичността (E_a) се оценява като крайно систоличното налягане, разделено на ударния обем и инкорпорира артериалният импеданс и периферното съдово съпротивление, т.е. пулсатилните и резистивни компоненти на следнатоваването. Теле-систоличното налягане се изчислява като систоличното налягане умножено по 0,9. Общ артериален кмплайънс се определя от отношението ударен обем/пулсово налягане Системно съдово съпротивление (индекс) се изчислява от средното артериално налягане, разделено на сърдечен индекс умножено по 80 (По Lam C et al, Circulation, 2007).

Обобщение: Значително намален артериален кмплайънс и повишено системно съдово съпротивление. Повишен е артериалният еластанс като израз на повишената артериалната ригидност.

Нарушено аортно-левокамерно куплиране

Увеличената ригидност на аортата води до бързо повишаване на налягане по време на систола и до повишаване на систоличния еластанс на лявата камера за преодоляване на повишеното следнатоваване. Това е причина за увеличаване на пулсатилното следнатоваване, ускоряване на ЛК хипертрофия и на по-късен етап и появата на диастолна дисфункция с увеличаване на ригидността на лявата камера вследствие на морфологични промени в камерния миокард. Съдовата дисфункция с намаляване еластичността на аортата и съдовете предшества промените в сърцето и води до нарушаване на релаксация и до левокамерната диастолна дисфункция. С течение на времето хронично повишени диастолни налягания в лявата камера водят до развитието на симптоматична сърдечна недостатъчност [104]. Vorlaug и сътр. доразработват модела чрез включване на

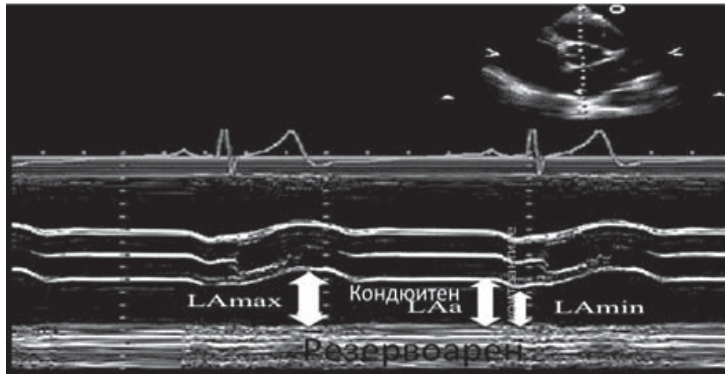
концепцията за камерно-аортното куплиране в патофизиологията на СНЗИФ и установяват, че нарушена ЛК функция е свързана с повишена артериална ригидност, повишени възпалителни колагенови маркери, което предполага, че нарушеното камерно-аортно куплиране предхожда развитието на СНЗИФ [105] (фиг. 11).

Ляво предсърдие

Лявото предсърдие (ЛП) играе роля на еластична преграда, пасивно депо и активна помпа в сърдечната механика предпазвайки и подпомагайки лявата камера. По подобие на ЛК ЛП също има и помпена функция със своите обеми и производните от тях фракции. ЛП играе също ролята на воден буфер спрямо белодробната циркулация, като я предпазва от осцилациите в наляганията на ЛК. ЛП претърпява също патоморфологични промени при СН, които се

свързват с симптоматиката, прогресията и прогноза-та ѝ. Ремоделирането на ЛП е специфично при СНЗИФ и различно от това при СНрИФ. Променените налягания в ЛП водят до промяна и в наляганията в белодробната циркулация, а оттам и в наляганията и механиката на дясната камера [106-111].

След сърдечна катетеризация и ехокардиография 128 пациенти със СНЗИФ са сравнени с 40 здрави контроли по отношение на морфологията и функцията на ЛП [109] – табл. 10.



Въпреки по-малките обеми на лявото предсърдие, по-добрата ЛК функция, както и по-малката митрална регургитация, пациенти със СНЗИФ по-често са с предсърдно мъждене (42 срещу 26%; $p = 0.02$). ЛП дисфункция е свързана с повишено белодробното съдово съпротивление и деснокамерна дисфункция и при двата фенотипа СН. След едногодишно проследяване по-добрата ЛП помпена функция (общата ЛП фракция на изтласкване) е свързана с по-ниска смъртност само при пациен-

Максималният обем на лявото предсърдие (LA max) е обема по време на систолата, минималния обем (LA min) е по-време на диастолата, а диастазния (кондуктния)(LAa) е по-време на предсърдната систола. Обща лявопредсърдна фракция на изтласкване (резервоарна) – максимален обем-минимален обем/максимален обем – нормални стойности $65 \pm 8.9\%$. Кондуктната (пасивната) функция на лявото предсърдие се характеризира от пасивна лявопредсърдна фракция на изтласкване-максимален обем-диастазен обем/максимален обем – нормални стойности $33 \pm 11\%$. Контрактилната (помпена) функция на лявото предсърдие се характеризира от активна лявопредсърдна фракция на изтласкване – диастазен обем-минимален обем/диастазен обем – нормални стойности $48 \pm 1\%$.

Фиг. 12. Резервоарен, кондуктнен и контрактилен обем на ЛП

Таблица 10. Сравнение на показателите на лявото предсърдие между здрави и пациенти със СНЗИФ и СНрИФ

Показатели	Контроли	СНЗИФ	СНрИФ
Лявопредсърдна функция			
Лявопредсърдни налягания			
Средно, mmHg	8.1 ± 2.8	$20 \pm 6.1^*$	$20 \pm 8.1^*$
Минимално, mmHg	5.5 ± 3.7	$16 \pm 6.1^*$	$18 \pm 7.3^{*†}$
ЛП пулсатилност			
Мин-Макс разлика, mmHg	7.9 ± 2.8	$19 \pm 10^*$	$13 \pm 7.8^{*†}$
Лявопредсърдни обеми			
Максимален, mL	45 ± 12	$85 \pm 28^*$	$104 \pm 38^{*†}$
Пре-А вълната, mL	30 ± 10	$55 \pm 17^*$	$77 \pm 29^{*†}$
Минимален, mL	16 ± 6.3	$54 \pm 27^*$	$71 \pm 35^{*†}$
Макс ЛП обем/BSA, mL/m ²	23 ± 5	$41 \pm 12^*$	$50 \pm 17^{*†}$
ЛП фракция на изтласкване			
Обща, %	65 ± 8.9	$39 \pm 17^*$	$35 \pm 15^{*†}$
Активна %	48 ± 11	$30 \pm 14^*$	$22 \pm 13^{*†}$
Пасивна %	33 ± 11	$26 \pm 9.3^*$	$21 \pm 10^{*†}$
ЛП ригидност mmHg/mL	0.30 ± 0.20	$0.79 \pm 0.75^*$	$0.48 \pm 0.44^{*†}$
Индекс на ЛП функция LA function index (LAFI)	220 ± 118	$60 \pm 65^*$	$30 \pm 37^{*†}$
ЛП стрес, максимален kdynes/cm ²	80 ± 31	$294 \pm 120^*$	$281 \pm 123^*$
ЛП стрес, минимален kdynes/cm ²	38 ± 25	$137 \pm 59^*$	$167 \pm 74^{*†}$
ЛП стрес, разлика kdynes/cm ²	41 ± 18	$158 \pm 92^*$	$113 \pm 74^{*†}$

* $P < 0.001$ спрямо здрави † $P < 0.001$ спрямо СНЗИФ • Предсърдната функция също се оценява чрез индекс на лявопредсърдната функция, която се получава от нормализиране чрез ударния обем и е независим от ритъма. • Лявопредсърдната ригидност се изразява с наклона на линейната регресия на минимални и максимални координати на кривата налягане-обем на лявото предсърдие. • Пулсатилност на лявото предсърдие- разликата между максималното и минималното налягане в лявото предсърдие (табл. 10). Обобщено максималният, минималният и диастазният обем при лявото предсърдие са значимо по-големи от тези при здрави, но по-малки от тези при СНрИФ, а фракцията на изтласкване на лявото предсърдие е намалена спрямо здравите, но по-голяма от тази при СНрИФ. При еднакви средни лявопредсърдни налягания (20 срещу 20 mm Hg; $P = 0.9$), пациентите със СНрИФ са имали по-голям обем на лявото предсърдие (индекс на ЛП обем – 50 ml/m² срещу 41 ml/m²; $P < 0.001$), докато пациенти със СНЗИФ са имали по-високо максимално лявопредсърдно налягане, по-ниско минимално лявопредсърдно налягане, по-висока ЛП ригидност (0.79 срещу 0.48 mm Hg / ml; $P < 0.001$), по-висока пулсатилност на ЛП (19 срещу 13 mm Hg; $P < 0.001$) и по-висок стрес на стената на лявото предсърдие.

тите със СНзИФ (коэффициент на риск 0,43; 95% CI, 0.2-0.9; $p < 0.05$), но не и при тези със СНрИФ [109] фиг. 13.

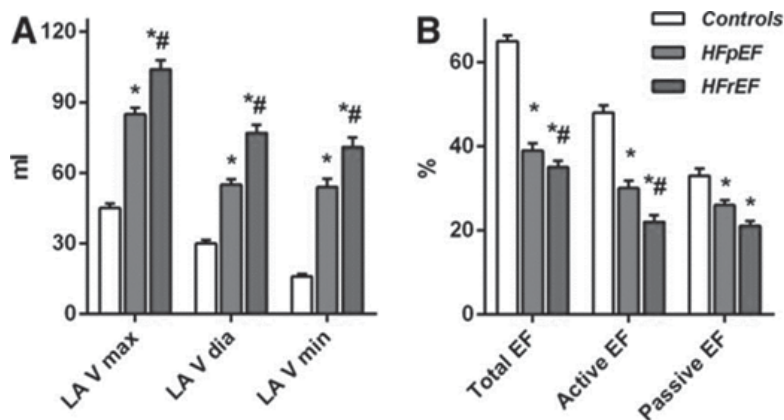
В проучването CHARM-Preserved индексираният обем на ЛП е $> 32 \text{ ml/m}^2$ при 71% от пациентите [110], а в ехокардиографската част на I-PRESERVED 66% от пациентите са с дилатация на лявото предсърдие [111], като размерът на ЛП е имал и прогностична стойност [112]. Увеличаването на контрактилитета на ЛП при СНзИФ по време на натоваване е нарушен и това допринася за прехода към манифестна СН [113]. Два от механизмите за развитието на ЛП дисфункция при хронична СН са промените в ЛП налягане и загубата на нормална ЛП електрическа активност [114]. С увеличаване на натоварването, ЛП контрактилитет първоначално се повишава, но по-късно се намалява, което съвпадна с неблагоприятни промени като ремоделиране, апоптоза, намалена експресия на миозина и биоактивността на екстрацелуларния матрикс и прогресиращо потискане на контрактилитета [115]. Подобни са заключенията от изследване на ЛП функция с най-новите ехокардиографски скоростни и деформационните техники – tissue Doppler imaging и speckle-tracking, където се установява, че всички тези показатели са значително снижени, диагностично важни и имащи и прогностична стойност. В заключение, пациентите със СНрИФ се характеризират с по-ексцентрично ремоделиране на ЛП, докато тези със СНзИФ – с повишена ригидност, пулсативност и стрес на ЛП, допринасящи за по-честото предсърдно мъждене. Функцията на ЛП е свързана с повишено белодробно съдово съпротивление и деснокамерна дисфункция и при двата фенотипа СН, но е свързано и с прогнозата на СНзИФ и подобряване на левопредсърдната помпена функция при тази кохорта пациенти може да е опция за подобряване на преживяемостта при СНзИФ. Доказването на разлики в мор-

фологията, размерите, функцията и значимостта на ЛП ремоделиране между двата фенотипа СН се вписва в концепцията за структурни и функционални механизми, описани вече за ЛК, което подкрепя тезата за два обособени фенотипа на СН. Може да се заключи, че системните процеси на ултраструктурни и функционални промени засягат всички миокардни структури включително и ЛП [109].

Белодробна хипертония, дясна камера и дясно предсърдие

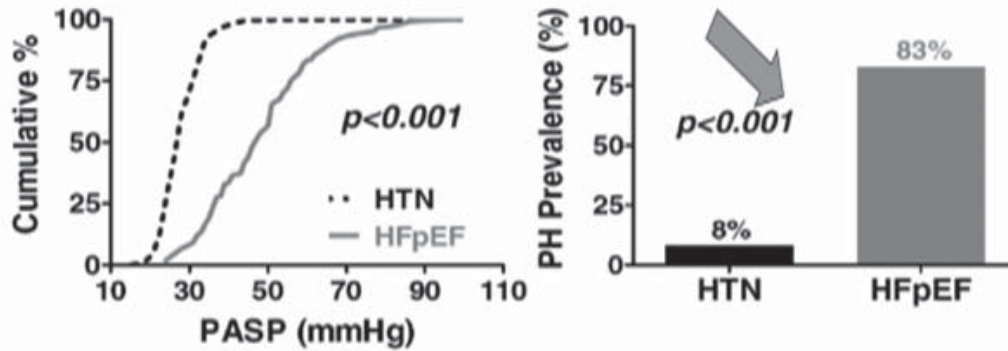
Повишената ригидност на ЛК при СНзИФ увеличава крайното диастолично и пулмокапилярното налягане, което води до увеличаване на белодробното венозно налягане и пасивно увеличава налягането в белодробната артерия [68]. Белодробната хипертония има и реактивна компонента, водеща до по-високи от очакваните средни налягания в пулмоналната артерия. При пациенти със СНзИФ значително по-често има повишени пулмоартериални налягания в сравнение с пациентите с хипертония – 83% при СНзИФ в сравнение също с 8% при хипертоници. Още по-изразен е този процес при натоварване, където пулмоартериалните налягания се повишават сигнификантно при началните степени на натоварване в сравнение с хипертоници [120, 123, 124] – фиг. 14.

При пациентите със СНзИФ се предполага се наличие на белодробна васкулопатия с промени в еластичността на белодробната артерия, като част от общите механизми възпаление и фиброза при този тип сърдечна недостатъчност [109]. Дясната камера и дясното предсърдие са увеличени и при двата типа СН. Деснокамерната изтласна площ е по-запазена при СНзИФ. Трикуспидалната недостатъчност е еднакво изразена по тежест и при двата вида СН. Дясната камера понася по-зле повише-



LA Vmax – максимален ЛП обем, LA V dia – диастазен ЛП обем, LA V min-минимален ЛП обем, Total EF – Обща ФИ, Active EF – Активна ФИ, Passive EF – Пасивна ФИ, HFpEF – СНзИФ, HFrEF – СНрИФ, Controls – Здрави контроли

Фиг. 13. Сравнение на обемите и фракциите на ЛП между здрави и пациенти със СНзИФ и СНрИФ



По Bourlag B, Lam C. 2009

PASP-Пулмоартериално систолно налягане, HTN- Хипертония, HFpEF –СНрФИ, PH Prevalance-Честота на пулмоналната хипертония.

Фиг. 14. Пулмоартериалната хипертония е много по-честа при СНзИФ при покой и при натоварване

Таблица 11. Сравнение на показателите на дясното предсърдие, дясната камера и пулмоартериалното налягане между здрави и пациенти със СНзФИ и СНрФИ

Показатели	Контроли	СНзИФ	СНрФИ
Средно ДП налягане, mm Hg	5.3 ± 3.0	13 ± 5.6*	12 ± 6.6*
Пулмоартериално налягане			
Систолно, mm Hg	28 ± 6.2	56 ± 19*	51 ± 15*
Диастолно, mm Hg	9.0 ± 3.8	21 ± 7.3*	22 ± 8.1*†
Средно, mm Hg	17 ± 4.4	35 ± 11*	35 ± 10*
Пулсово, mm Hg	19 ± 4.0	35 ± 14*	28 ± 10*†
Транспулмонален градиент, mm Hg	8.7 ± 3.1	15 ± 8.0*	14 ± 6.6*
Пулмоартериален кмплайънс, mL/mm Hg	4.5 ± 1.5	3.1 ± 1.4*	3.0 ± 1.4*
Белодробно-съдово съпротивление, (PVR) w.u.	1.5 ± 0.6	2.6 ± 1.7*	3.0 ± 1.7*
Деснокамерна теледиастолна площ, cm ²	15 ± 3.7	21 ± 6*	22 ± 7*
Деснокамерна изтласна площ, RV fractional area change (RV FAC), %	50 ± 7.3	40 ± 10*	36 ± 13*†
Дяснопредсърден обем максимален, mL	37 ± 12	72 ± 37*	83 ± 44*
Трикуспидална регургитация, (0-3)	0.7 ± 0.8	2.2 ± 1.1*	2.3 ± 1.0*

*P < 0.001 спрямо здрави † P < 0.001 спрямо СНзИФ

Заклучение: Белодробната хипертония е често срещана при пациенти със СН (82% при СНрФИ и 79% при пациенти с СНзИФ), поради комбинацията на повишен пулмокапиллярно налягане и повишен транспулмонален градиент. Средно пулмоартериално налягане налягане, транспулмоналният градиент, белодробното съдово съпротивление и белодробният артериално комплайнс са повишени и в двете групи СН, докато пулмоартериалното пулсово налягане е по-високо при пациентите със СНзИФ. Деснопредсърдните и деснокамерните обеми са повишени, а деснокамерната изтласна площ значително намалена.

ните налягания в сравнение с повишените обеми, вследствие на което деснокамерната дисфункция е честа при пациентите със СНзИФ [120]. Деснокамерна дисфункция влошава прогнозата и води до десностранна камерна хипертрофия и по-късно до контрактилна дисфункция, трикуспидална регургитация и намален сърдечен дебит [121-125].

Диагностика на ранната СНзФИ с тест с натоварване

Когато е напреднала, СНзФИ се диагностицира лесно. При покой пациентите със СНзФИ имат по-високо пулмоартериално и пулмокапиллярно на-

лягане в сравнение със здрави лица, въпреки че стойностите са в границите на нормата. Увеличението на пулмоартериалното налягане зависи от кръвотока, така че се отчита най-добре на фона на увеличен минутен обем като горната граница на това увеличение при здрави е 3 mm Hg/L/min. Още в началните стъпала на натоварване при СНзФИ се индуцира повишаване на пулмокапиллярното налягане, вследствие на по-големо увеличение на теледиастолното налягане на ЛК и потискане повишаването на сърдечния дебит [105, 109]. Индуцираната при натоварване белодробна хипертония е налице при 88% от пациентите с СНзИФ и е

свързана главно с повишение на пулмокапилярното налягане, като белодробни съдови съпротивления спадат в еднаква степен и при двете групи СН. Индуцирано от натоварване систолното налягане в белодробната артерия ≥ 45 mm Hg идентифицира наличието на СНЗИФ с 96% чувствителност и 95% специфичност. Данни от метаанализ показват, че намаляване на физическия капацитет при СНЗИФ е свързан с хронотропна некомпетентност, високо средно пулмокапилярно налягане, потискане на увеличаване на артериовенозната разлика на кислорода (което предполага неадекватна перфузия при натоварване на скелетните мускули), намален резерв на ударния обем и индуциране на белодробна хипертония [128, 130-135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СНЗИФ навлиза в следваща фаза на своето развитие с нови патоморфологични механизми, изяснена патофизиология, морфология и функция на сърцето и съдовете при покой и натоварване и очертаване на възможните посоки на терапевтично повлияване.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* (2016) 37 (27): 2129-2200.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE 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;28:2539-2550.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA 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). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- Paulus W, Zile M. From systemic inflammation to myocardial fibrosis. *Circulation Research*. 2021;128:1451-1467. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119-1126.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH et al. Pathophysiologic characterization of isolated diastolic heart failure in comparison with systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-2155
- Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:2006-2013.
- DeKeulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:1996-2004.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-1959.
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-3744.
- Borlaug BA, Lam CS, Roger VL et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410-418.
- Wang J, Khoury DS, Yue Y et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-1289.
- Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:229-240.
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46.
- Drazner MH. The transition from hypertrophy to failure: how certain are we? *Circulation* 2005;112:936-938.
- Rame JE, Ramilo M, Spencer N et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;93:234-237.
- Gaasch WH, Delorey DE, Kueffer FJ, Zile MR. Distribution of left ventricular ejection fraction in patients with ischemic and hypertensive heart disease and chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2009;104:1413-1415.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-777.
- Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:281-286.
- Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail* 2011;4:538-540.
- Campbell RT, Jhund PS, Castagno D et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection frac-

- tion from DIG-PEF, CHARM-PRESERVED, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2349-2356.
26. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-854.
 27. Kawaguchi M, Hay I, Fetits B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-720.
 28. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:29-34.
 29. Liu YW, Tsai WC, Su CT et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15:782-789.
 30. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non-failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodelling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
 31. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-265.
 32. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1778-1786.
 33. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L et al. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiological mechanisms. *J Card Fail* 2005;11:177-187.
 34. Ghio S, Magrini G, Serio A et al. SENIORS Investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:562-568.
 35. Conraads VM, Metra M, Kamp O et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:219-225.
 36. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA et al. COHERE Participant Physicians. Comparison of outcomes and usefulness of carvedilol across a spectrum of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure in clinical practice. *Am J Cardiol* 2007;99:1263-1268.
 37. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-2345.
 38. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
 39. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
 40. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012;308:2108-2117.
 41. Desai AS, Lewis EF, Li R et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966-972.
 42. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
 43. Paulus WJ, Carsten T. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodelling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-271.
 44. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1778-1786.
 45. Lam CS, Brutsaert DL. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1787-1789.
 46. Oelze M, Knorr M, Kröller-Schön S et al. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. *Eur Heart J* 2013;34:3206-3216.
 47. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al. Aldo-DHF Investigators. 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;309:781-791.
 48. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
 49. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164-174.
 50. Redfield M, Chen HH, Borlaug BA et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268-1277.
 51. Bondermann D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Eur Heart J*, Abstract 3321 ESC Amsterdam 2013.
 52. Bondermann D. Riociguat for Patients with Pulmonary Hypertension due to Systolic Left Ventricular Dysfunction: A Phase IIb [*Am J Cardiol*. 2008]
 53. Burkert P, Maggioni A, Lam C, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure (SOLVD) study with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017; 38(15): 1119-1127.
 54. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015; 373:2314-2324.
 55. Solomon SD et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. PARAGON-HF. *N Engl J Med* 2019; 381:1609-1620 DOI: 0.1056/NEJMoa1908655
 56. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank–Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065-1072.
 57. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-1959.
 58. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
 59. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051-2060.
 60. Phan TT, Abozguia K, Nallur et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and

associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:402-409.

61. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-720.

62. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007;115:1982-1990.

63. Yip G, Wang M, Zhang Y et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: Time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-125.

64. Yu CM, Lin H, Yang H et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-1201.

65. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002;87:29-31.

66. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-2147.

67. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L et al. Left heart failure with a normal ejection fraction: Identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail* 2005; 11:177-187.

68. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM. Borlaug Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction.. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193. Epub 2014 May 29.

69. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP et al. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:972-981.

70. Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail* 2008;14:475-480.

71. Wang J, Khoury DS, Yue Y et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-1289.

72. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119-1126.

73. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410-418.

74. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46.

75. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* , 2006, 113, 1966-1973.

76. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* , 2003, 107, 714-720.

77. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59, 442-451.

78. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*, 2003, 362, 777-781.

79. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008, 359, 2456-2467.

80. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* , 2006, 27, 2338-2345.

81. Borbely A, van der Velden J, Papp Z et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*, 2005, 111, 774-781.

82. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, 89-96.

83. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2012, 126, 830-839.

84. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*, 2010, 121, 1645-1654.

85. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*, 2008, 117, 43-51.

86. Tamarappoo BK, John BT, Reinier K, et al. Vulnerable Myocardial Interstitium in Patients With Isolated Left Ventricular Hypertrophy and Sudden Cardiac Death: A Postmortem Histological Evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2012;1.

87. Komajda M, Lam C. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J*, 2014, 35(16), 1022-1032, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu067>.

88. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted county, Minnesota. *Circulation*, 2007, 115, 1982-1892

89. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan L et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course. *Circulation*, 2010, 122(6):570-578.

90. Wolfgang L, Xanthakis V, Vasan R et al. Longitudinal Tracking of Left Ventricular Mass over the Adult Life Course: Clinical Correlates of short- and long-term change in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2009; 119(24): 3085-3092.

91. Kotter S, Gout L, Von Frieling-Salewsky M, et al. Differential changes in titin domain phosphorylation increase myofilament stiffness in failing human hearts. *Cardiovasc Res*. 2013;99:648-56.

92. Chung CS, Hutchinson KR, Methawasim M, et al. Shortening of the elastic tandem immunoglobulin segment of titin leads to diastolic dysfunction. *Circulation*. 2013;128:19-28.

93. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-95.

94. Bruch C, Stypmann J, Grude M et al. Left bundle branch block in chronic heart failure-impact on diastolic function, filling pressures, and B-type natriuretic peptide levels. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:95-101.

95. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4:23-36.

96. Shah SJ. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12:58-75.

97. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*, 2003, 107, 714-720.

98. Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59, 442-451.
99. Yip G, Wang M, Zhang Y et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: Time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-125.
100. Yu CM, Lin H, Yang H et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-1201.
101. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002;87:29-31.
102. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-2147.
103. Wang J, Khoury DS, Yue Y et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-1289.
104. Hundley WG, Bayram E, Hamilton CA, et al. Leg flow-mediated arterial dilation in elderly patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1427-H1434.
105. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al. Does endothelial dysfunction contribute to exercise limitation in heart failure with preserved ejection fraction?. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10 Suppl A):A144-A197.
106. Donal E, Raud-Raynier P, De Place C et al. Resting echocardiographic assessments of left atrial function and filling pressure interest in the understanding of exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:703-710. doi: 10.1016/j.echo.2007.10.002.
107. Welles CC, Ku IA, Kwan DM et al. Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:673-680. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.012.
108. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96:1017-1023. doi: 10.1136/hrt.2009.189118.
109. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2015;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
110. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or = 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol*. 2006;97:83-89.
111. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:493-505
112. Melenovsky V, Seok-Jae Hwang, Redfield M et al. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8:295-303
113. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:687-94.
114. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:2491-501.
115. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non-failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198-207.
116. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59:1-12.
117. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN et al. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2009;15:890-897
118. Kono T, Sabbah HN, Rosman H et al. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation*. 1992;86:1317-1322.
119. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16:273-9.
120. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O et al. Impact of atrio-ventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102:2378-2384.
121. Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA. The cGMP Signaling Pathway as a Therapeutic Target in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*, 2013,2(6):e000536 DOI: 10.1161/JAHA.113.000536.
122. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:23-36.
123. Abel FL, Waldhausen JA. Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54:886-94.
124. Morris DA, Gailani M, Vaz Perez A, et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:886-97.
125. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426-44.
126. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112:2254-62.
127. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR et al. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:865-869.
128. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study *N Engl J Med* 2006; 355, 260-269.
129. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:41-48.
130. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:136-148.
131. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV et al. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2018;39:2825-2835.
132. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2013;15:776-785.
133. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M et al. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:665-675.
134. Miller WL, Mullan BP. Volume overload profiles in patients with preserved and reduced ejection fraction chronic heart failure: are there differences? A pilot study. *JACC Heart Fail* 2016;4:453-459.
135. Pandey A, Khera R, Park B et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *JACC Heart Fail* 2018;6:117-126.