

# Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

К.М. Амосова<sup>1</sup>, О.В. Василенко<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, А.Б. Безродний<sup>1</sup>, Г.В. Мостбауер<sup>1</sup>, К.І. Черняєва<sup>1</sup>, К.П. Лазарєва<sup>1</sup>, І.В. Прудкий<sup>1</sup>, І.І. Бурлаченко<sup>1</sup>, Ю.О. Сиченко<sup>2</sup>, А.В. Саблін<sup>2</sup>, Н.В. Мельніченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

**Мета дослідження:** визначення внеску хронотропної недостатності (ХН) як одного з механізмів зниження толерантності до фізичного навантаження (ФН) у хворих із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНр ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріали та методи.** У проспективне дослідження були послідовно залучені 39 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з клінічними симптомами та ознаками серцевої недостатності (СН), ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  і ознаками ДД за даними доплерЕхоКГ, а також 30 хворих із СН і ФВ ЛШ 40–49%. Хворим проводили визначення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), крім стандартних лабораторних показників. Швидкість поширення пульсової хвилі (каротидно-феморальної) і показники гемодинаміки визначали за допомогою апланатичної тонометрії. За допомогою ЕхоКГ визначали стандартні показники і проводили діастолічний стрес-тест при визначенні показника E/e' у межах 9–13 у.о. З урахуванням рівня NTproBNP і ФВ ЛШ хворі були розподілені на три групи. До групи 1 з рівнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл увійшли 11 осіб, до групи 2 (NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл) – 28, до групи 3 – 30 пацієнтів.

**Результати.** За результатами тесту з ДФН 72,7% пацієнтів групи 1 досягали субмаксимального ЧСС порівняно з 39,2% у групі 2 і 10% у групі 3 ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ ). Час роботи і виконане навантаження у пацієнтів групи 1 перевищували такі в групах 2 і 3 ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ ). Під час оцінювання ЧСС на проміжному етапі (50 Вт) зазначали статистичну різницю між пацієнтами групи 1 і 2 ( $p < 0,01$ ). ХР і подвійний добуток на піку ФН у пацієнтів групи 1 перевищували такий у пацієнтів групи 2 і 3 ( $p < 0,01$ ). За результатами кореляційного аналізу, ці показники у пацієнтів групи 2 прямопропорційно корелювали з виконаним навантаженням ( $r = 0,665$ ;  $p < 0,01$  і  $r = 0,665$ ;  $p < 0,02$ ) і часом навантаження ( $r = 0,587$ ;  $p < 0,01$  і  $r = 0,477$ ;  $p < 0,01$ ), а DT; з часом виконаної роботи ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,01$ ). E/e' при ФН зворотньопрпорційно корелював з виконаним навантаженням ( $r = -0,419$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключення.** У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) ознаками серцевої недостатності (СН) і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) з рівнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерву і подвійного добутку на піку ФН менші ніж у таких з рівнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл порівняно з показниками у пацієнтів з СН з проміжною (40–49%) ФВ ЛШ. У пацієнтів з АГ, ознаками СН

і збереженою ФВ ЛШ з рівнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерву і подвійного добутку на піку ФН прямо пропорційно корелюють з виконаним навантаженням і часом роботи, а E/e' при ФН зворотньопрпорційно корелює з виконаним навантаженням.

**Ключові слова:** серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, тиск наповнення лівого шлуночка, хронотропна недостатність, стрес-тест.

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ) є поширеною медичною проблемою в літніх людей, жінок, осіб з ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ) [19]. Найчастішим початковим клінічним проявом цього синдрому є зниження толерантності до фізичного навантаження (ФН), яке зумовлене порушенням скоординованої взаємодії шлуночків, змінами артеріального тону та венозного повернення крові [6, 10].

У пацієнтів із СНзФВ ЛШ нормальний функціональний стан серцево-судинної системи у спокої не гарантує збереження резервної потужності при виконанні фізичних вправ. Наразі встановлені основні патофізіологічні механізми зниження толерантності до ФН у хворих з СНзФВ ЛШ, зокрема діастолічна дисфункція (ДД), спричинена порушенням релаксації ЛШ, та зростання тиску наповнення (ТН) ЛШ [4, 7, 11, 24]. Однак суттєвим обмеженням проведених досліджень є те, що вони вивчали гемодинамічні показники в стані спокою, що в свою чергу унеможливило аналіз низки ймовірних причин обмеження фізичної активності, зокрема, неповноцінної хронотропної відповіді, тобто хронотропної недостатності (ХН) [15]. Значущість такого механізму у розвитку СНзФВ ЛШ часто недооцінюють у клінічній практиці, попри деякі дані, які вказують на його суттєвий внесок у прогресування цього патологічного стану [8, 5, 16, 22].

Зниження ударного об'єму (УО) у стані спокою та неналежне його зростання при ФН у пацієнтів із СН порівняно зі здоровими особами спричиняє компенсаторне зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) [20]. Важливо пам'ятати, що ЧСС відображає динамічний баланс між симпатичною та парасимпатичною автономною нервовою системою. Одразу після завершення фізичних вправ вплив симпатичної нервової системи на синоатріальний вузол зменшується, а парасимпатичної – зростає. Неналежне зниження ЧСС після ФН

Клінічна характеристика пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1, n=11	Група 2, n=28	Група 3, n=30
Вік, М±SD	61,0±9,1	62,8±10,4	54,3±4,2
Жінки, n (%)	4 (36,3%)	10 (35,7%)	9 (30%)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	2 (18,2%)	12 (42,8%)	22 (34,3%)*##
ІМТ>30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	3 (27,2%)	11 (39,2%)	2 (6,6%)*##
ЦД 2-го типу, n (%)	3 (27,2%)	13 (46,2%)	4 (13,3%)*#
Анемія, n (%)	0	1 (3,5%)	0
ХХН, n (%)	1 (9,1%)	4 (14,2%)	0
NTproBNP	99,7±41,0	438,4±97,2	187,4±40,5
Тест з 6-хвилинною ходьбою, м	518,4±53,8	484,8±68,6	423,6±20,5**

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 – порівняно з групою 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з групою 2.

асоціюється з підвищеним ризиком несприятливого прогнозу у безсимптомних пацієнтів [18].

Роль ХН як одного з механізмів зниження толерантності до фізичного навантаження особливо у пацієнтів із СНЗФВ ЛШ вивчено недостатньо, а дані літератури досить суперечливі [9, 13].

**Мета дослідження:** визначення внеску ХН як одного з механізмів зниження толерантності до ФН у хворих на СНЗФВ ЛШ

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проспективного дослідження послідовно залучили 103 хворих віком від 43 до 85 років (у середньому 65,4±10,8 року) з АГ у поєднанні з клінічними симптомами та ознаками СН, ФВ ЛШ ≥ 50% та ознаками ДД за даними доплерЕхоКГ. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з січня 2015 року по квітень 2017 року.

*Критерії виключення з дослідження:*

- вік понад 85 років,
- резистентна АГ,
- тахісистолічний варіант ФП,
- атріовентрикулярна блокада II–III ступеня,
- органічні ураження клапанів серця, інфаркту міокарда (ІМ) або порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 міс,
- постромбоемболічна легенева гіпертензія та інші прояви венозного тромбоемболізму,
- хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III–IV стадії за GOLD,
- хронічна анемія з рівнем гемоглобіну <80 г/л,
- хронічна хвороба нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>).

У перший день госпіталізації окрім стандартного клінічного і лабораторного обстеження у пацієнтів визначали рівень сироватки N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) імуноферментним методом (ІФА) та тест з 6-хвилинною ходьбою проводили за стандартним протоколом [2].

Усім хворим також проведено ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження на апараті Aloka ProSound F 75 (Aloka, Японія) за стандартним протоколом з визначенням товщини задньої стінки (ТЗС) ЛШ і міжшлуночної перетинки (ТМШП), кінцево-діастолічного (КДІ) і кінцево-систолического індексів (КСІ) ЛШ, індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ, індексу об'єму (ІО) лівого передсердя (ЛП) і ФВ ЛШ.

За допомогою доплерЕхоКГ визначали:

- максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А),
- співвідношення швидкостей Е/А,
- ранню швидкість діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапану септальної (e'септ), латеральних (e'лат) ділянок та їхнє середнє значення (e'сер), співвідношення Е/е', швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) [17].

Пацієнтів з Е/е' >13 у.о в стані спокою вилучали з дослідження. У разі величини Е/е' від 9 до 13 у.о в стані спокою хворим проводили діастолічний стрес-тест [1]. Пробу з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) на велоергометрії Siemens Sicard проводили вранці натщесерце з попередньою (за 24 год) відміною β-блокаторів, якщо пацієнту їх було призначено раніше. Стрес-тест вважали позитивним у разі збільшення після ФН Е/е' понад 13 у.о і негативним при його значеннях до 13 у.о включно [21].

Усім хворим під час госпіталізації визначали показники центральної гемодинаміки та жорсткості артерії за допомогою апланаційної тонометрії (система «SphygmoCor» фірми AtCor Medical, Австралія) [14].

За рівнем NTproBNP, наявністю структурних та функціональних змін серця за даними ЕхоКГ 69 хворих із симптомами та ознаками СН були розподілені на три групи:

- група 1 – пацієнти, які мали рівень NTproBNP <125 пг/мл;
- група 2 – пацієнти з визначеним рівнем NTproBNP ≥125 пг/мл;
- група 3 (порівняння) – з ФВ ЛШ 40–49%.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel, пакету статистичного аналізу SPSS 22.0. Статистичну достовірність відмінностей показників середніх величин у групах оцінювали з використанням непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували χ<sup>2</sup>-тест.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До групи 1 з рівнем NTproBNP <125 пг/мл увійшли 11 осіб, до групи 2 (NTproBNP ≥ 125 пг/мл) – 28, до групи 3 – 30 пацієнтів.

Як видно з даних табл. 1, хворі всіх трьох груп були зіставні за віком, статтю, частотою ХХН і анемією (p>0,05).

Частота ІМ в анамнезі в групі 3 порівняно з іншими групами була більшою, а ожиріння меншим (p<0,01). Частка

Таблиця 2

## Показники структурного стану серця і систолічної функції у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1, n=11	Група 2, n=28	Група 3, n=30
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	60,2±5,3	69,5±6,2	84,5±4,3****
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	24,3±7,2	31,5±4,3	48,7±2,2****
ФВ, %	60,4±2,1	56,2±5,8	42,2±1,9**
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,02	1,2±0,04*	1,1±0,09##
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,4±0,3	37,3±1,2**	33,4±0,2##
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	126,5±9,2	137,1±13,7*	110,6±4,2****
Е/А, у.о.	0,73±0,12	1,15±0,56**	0,88±0,03#
DT, мсек	234,2±3,2	169,5±10,4**	242,2±11,7##
Е/е' у стані спокою	10,1±0,34	11,24±0,96	9,3±0,41#
Е/е' при ФН	11,20±1,2	14,36±1,2**	

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з групою 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з групою 2.

хворих на ЦД 2-го типу була більшою серед пацієнтів групи 2 порівняно з групами 1 та 3 (p<0,01). За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, найменшу дистанцію проходили пацієнти групи 3 порівняно з пацієнтами групи 2 (табл. 1).

За даними табл. 2, пацієнти груп 1 та 2 були зіставні між собою за величиною КДІ, КСІ та ФВ ЛШ (p>0,05) та достовірно відрізнялись за цими показниками від пацієнтів групи 3 (p<0,01). ТЗС ЛШ, ІММЛШ та ЮЛП були найбільшими в пацієнтів групи 2, порівняно з хворими груп 1 та 3. Така сама закономірність виявлена під час порівняння показників трансмітрального кровотоку Е/А та DT (див. табл. 2). Величина Е/е' у стані спокою виявилась найменшою в групі 3 (p>0,05 та p<0,01).

Таблиця 3

## Показники центральної гемодинаміки та жорсткості артерій у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1, n=11	Група 2, n=28	Група 3, n=30
ШППХкф м/с	10,8±1,3	11,9±3,2	8,4±0,23***
ALx 75%	18,9±2,53	21,3±6,3*	15,3±0,7****
цПАТ	47,4±7,5	54,3±10,1	43,3±1,3#
АР, мм рт. ст.	16,24±2,41	17,6±5,3	7,2±0,24****

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з групою 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з групою 2.

Під час аналізу показників центральної гемодинаміки та жорсткості артерій пацієнти трьох груп відрізнялися за індексом аугментації нормалізованим на ЧСС 75 за 1 хв (ALx 75%) (p<0,05 та p<0,01). ШППХкф, АР і цПАТ були найменшими у пацієнтів групи 3 (табл. 3).

За результатами тесту з ДФН 72,7% пацієнтів групи 1 досягли субмаксимального ЧСС порівняно з 39,2% в групі 2 та 10% в групі 3 (p<0,05 та p<0,01). За даними табл. 4, час роботи та виконане навантаження у пацієнтів групи 1 перевищували таке в групах 2 та 3 (p<0,05 та p<0,01). Під час оцінювання ЧСС на проміжному етапі (50 Вт) виявляли статистичну відмінність між пацієнтами групи 1 та 2 (p<0,01). Більшість хворих групи 3 не досягли цього рівня навантаження через появу ішемічних змін на ЕКГ, задишки, загальної слабкості та болю в нижніх кінцівках та досягнення субмаксимального ЧСС на нижчих рівнях навантаження. Такі причини передчасної зупинки тесту не мали статистично значущих відмінностей між трьома групами (p>0,05), лише частота болю та

Таблиця 4

## Показники тесту з дозованим фізичним навантаженням у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1, n=11	Група 2, n=28	Група 3, n=30
Досягли субмаксимального ЧСС, n (%)	8 (72,7%)	11 (39,2%)*	3 (10%)****
- Причини передчасного закінчення проби:			
- Ішемічні зміни на ЕКГ, n (%)	1 (9,1%)	3 (10,7%)	5 (16,6%)
- Задишка, загальна слабкість, n (%)	2 (18,2%)	10 (35,7%)	13 (43,3%)
- Біль, слабкість в нижніх кінцівках, n (%)	0	3 (10,7%)*	6 (20%)**
- Підвищення АТ, n (%)	0	1 (3,5%)	0
- Відмова пацієнта, n (%)	0	0	0
Час виконаної роботи, хв (M±SD)	8,75±1,4	7,29±1,9*	4,72±1,7****
Виконане навантаження, Вт (M±SD)	70,4±18,7	52,7±20,0**	32,6±10,4**
ЧСС:			
- Вихідне (M±SD)	65,5±6,4	67,6±5,7	76,3±8,9*
- Проміжний етап (M±SD)	102±9,7	85,9±7,5*	Не досягли 50Вт
- На останньому етапі (M±SD)	141,2±13,3	122,7±17,1**	126,5±10,4#
Хронотропний резерв на піку ФН	68,8±20,9	42,5±24,6**	44,8±15,8**
САТ:			
- Вихідний (M±SD)	126,2±8,2	130,5±10,9	127,4±14,2
- На проміжному етапі (M±SD)	144,6±7,67	144,5±7,8	Не досягли 50Вт
- На останньому етапі (M±SD)	158,8±7,7	160,8±15,1	144,6±12,8#
Подвійний добуток (ГД):			
- Вихідний (M±SD)	82,5±8,6	88,3±10,1	96,4±8,3*
- На проміжному етапі (M±SD)	132,64±45,3	126,4±26,4	Не досягли 50Вт
- На останньому етапі (M±SD)	224,25±22,6	197,1±31,4**	195,2±14,3**

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з групою 1; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з групою 2.

Кореляційний аналіз показників тесту з дозованим фізичним навантаженням та показників діастолічної функції у пацієнтів групи 2

Показник	Хронотропний резерв на піку ФН		Подвійний добуток на піку ФН		DT мсек		E/e' при ФН	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Виконане навантаження, Вт	0,665	<0,01	0,575	<0,02	0,241	>0,05	-0,419	<0,03
Час виконаної роботи, хв	0,587	<0,01	0,477	<0,01	0,435	<0,02	-0,333	>0,05

втомі в нижніх кінцівках була меншою в групі 1 ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$ ). За даними табл. 4, хронотропний резерв та подвійний добуток на максимальному ФН у пацієнтів групи 1 перевищували такий у пацієнтів групи 2 та 3 ( $p < 0,01$ ).

За даними табл. 4, хронотропний резерв та подвійний добуток на максимальному навантаженні у пацієнтів групи 2 прямопропорційно корелювали з виконаним навантаженням ( $r = 0,665$ ;  $p < 0,01$  та  $r = 0,665$ ;  $p < 0,02$ ) та часом навантаження ( $r = 0,587$ ;  $p < 0,01$  та  $r = 0,477$ ;  $p < 0,01$ ), а DT – з часом виконаної роботи ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,01$ ). E/e' при ФН оберненопропорційно корелював з виконаним навантаженням ( $r = -0,419$ ;  $p < 0,01$ ).

Збільшення серцевого викиду під час ФН є одним із важливих механізмів, що зумовлює фізичну працездатність у здорових осіб та пацієнтів із СН [23]. У разі СН з ФВ ЛШ  $< 45\%$ , дилатація порожнини серця та їхнє ремоделювання компенсує зниження скоротливої здатності ЛШ. Однак у багатьох пацієнтів з АГ, гіпертрофією ЛШ та численними коморбідними станами розвиток СН й наступне зниження функціонального резерву не супроводжується дилатацією ЛШ та зниженням ФВ. ЛШ стає більш жорстким, що спричиняє більш повільну його релаксацію під час діастолі та зумовлює збільшення тиску його заповнення [3].

На думку групи науковців на чолі з D.W. Kitzman, знижена толерантність до ФН є результатом неможливості

реалізувати механізм Франка-Старлінга у даній категорії хворих через наявну у них діастолічну дисфункцію [12]. Саме це і підтвердили результати даного дослідження, які доводять наявність асоціації показників діастолічної функції з часом виконаної роботи та виконаним навантаженням. Отже, обмеження наповнення ЛШ у хворих з гіпертрофією ЛШ та АГ, ймовірно, компенсується більшою залежністю від зростання ЧСС.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ознаками серцевої недостатності (СН) та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) з рівнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерву та подвійного добутку на максимальному ФН є меншою, ніж в таких з рівнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл та зіставною з показниками в пацієнтів з СН з проміжною (40–49%) ФВ ЛШ.

2. У пацієнтів з АГ, ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ з рівнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерву та подвійного добутку на максимальному ФН прямопропорційно корелюють з виконаним навантаженням та часом навантаження, а E/e' при ФН оберненопропорційно корелює з виконаним навантаженням.

## Хронотропная недостаточность как патофизиологический механизм снижения толерантности к физической нагрузке у больных с артериальной гипертензией и клиническими признаками сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

**К.Н. Амосова, О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродный, Г.В. Мостбауэр, К.И. Черняева, К.П. Лазарева, И.В. Прудкий, И.И. Бурлаченко, Ю.А. Сыченко, А.В. Саблин, Н.В. Мельниченко**

**Цель исследования:** анализ вклада хронотропной недостаточности (ХН) как одного из механизмов снижения толерантности к физической нагрузке (ФН) у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).

**Материалы и методы.** В проспективное исследование было последовательно привлечено 39 больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с клиническими симптомами и признаками сердечной недостаточности (СН), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 50\%$  и признаками ДД по данным доплерэхоКГ, а также 30 больных с СН и ФВ ЛЖ 40–49%. Больным определяли уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), кроме стандартных лабораторных показателей. Скорость распространения пульсовой волны (каротидно-фemorальная) и показатели гемодинамики определяли с помощью апланационной тонометрии. С помощью ЭхоКГ определяли стандартные показатели, и проводили диастолическое стресс-тест, при определении показателя E/e' в пределах 9–13 у.е. С учетом уровня NTproBNP и ФВ ЛШ больные были разделены на три группы. В группу 1 с уровнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл

вошли 11, в группу 2 (NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл) – 28 к группе 3 – 30 пациентов.

**Результаты.** По результатам теста с ДФН 72,7% пациентов группы 1 достигали субмаксимального ЧСС по сравнению с 39,2% в группе 2 и 10% в группе 3 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Время работы и выполненная нагрузка у пациентов группы 1 превышали такие в группах 2 и 3 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). При оценке ЧСС на промежуточном этапе (50 Вт) отмечали статистическую разницу между пациентами группы 1 и 2 ( $p < 0,01$ ). ХР и двойное произведение на пике ФН у пациентов группы 1 превышали такой у пациентов группы 2 и 3 ( $p < 0,01$ ), по сопоставимым между собой величинам последних. По результатам корреляционного анализа, эти показатели у пациентов группы 2 прямопропорционально коррелировали с выполненной нагрузкой ( $r = 0,665$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,665$ ;  $p < 0,02$ ) и временем нагрузки ( $r = 0,587$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,477$ ;  $p < 0,01$ ), а DT – со временем выполненной работы ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,01$ ). E/e' при ФН обратнопропорционально коррелировал с выполненной нагрузкой ( $r = -0,419$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** У пациентов с артериальной гипертензией (АГ), признаками сердечной недостаточности (СН) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с уровнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерва и двойного произведения на максимальном ФН меньше чем у таких с уровнем NTproBNP  $< 125$  пг/мл и сопоставима с показателями у пациентов с СН с промежуточной (40–49%) ФВ ЛЖ. У пациентов с АГ признаками СН и сохраненной ФВ ЛЖ с уровнем NTproBNP  $\geq 125$  пг/мл величина хронотропного резерва и двойного произведения на пике ФН прямо пропорционально коррелируют с выполненной нагрузкой и временем работы, а E/e' при ФН обратнопропорционально коррелирует с выполненной нагрузкой.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, давление наполнения левого желудочка, хронотропная недостаточность, стресс-тест.



### Chronotropic incompetence as pathophysiological mechanism reduction of exercise tolerance in patients with arterial hypertension and clinical signs of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

**K.M. Amosova, O.V. Vasylenko, Yu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyy, G.V. Mostbayer, K.I. Cherniaieva, I.V. Prydkiy, I.I. Burlachenko, Yu.A. Sychenko, A.V. Sablin, N.V. Melnichenko**

**The objective:** to determine the contribution of chronotropic incompetence (CI), as one of the mechanisms for reducing exercise tolerance (ET) in patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle (LV).

**Materials and methods.** AT prospective study we consistently enrolled 39 patients with hypertension in conjunction with clinical signs and symptoms of heart failure, left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$  and symptoms of DD according to Doppler ECG, and compared with 30 patients with heart failure and LVEF 40–49%. Patients were determined level of NTproBNP, except standard laboratory indicators. Pulsed wave velocity (carotid-femoral) was determined using aplanation tonometry Using ECG, standard indicators were determined, and a diastolic stress test was performed when determining the E/e' index in the range of 9–13. According to the levels of NTproBNP and LVEF patients were divided into three groups. Group 1 with NTproBNP level less than 125 pg/ml included 11 to group 2 (NTproBNP  $\geq 125$  pg/ml) – 28 to a group of 3–30 patients.

**Results.** According to the test results of diastolic stress test, 72,7% of patients group 1 achieved submaximal heart rate compared to 39,2% in group 2 and 10% in group 3 ( $p < 0,05$  and  $p < 0,01$ ). Time of work and executed load in patients of group 1 were higher compared to groups 2 and 3 ( $p < 0,05$  and  $p < 0,01$ ). Assessing the heart rate at an intermediate stage (50 W), there was a statistical difference between patients in groups 1 and 2 ( $p < 0,01$ ). CI and double product at the peak of exercise in patients of group 1 higher than in patients of groups 2 and 3 ( $p < 0,01$ ), according to comparable values of 2 and 3 groups. According to the results of the correlation analysis, these indicators in patients of group 2 correlated directly with the load performed ( $r = 0,665$ ;  $p < 0,01$  and  $r = 0,665$ ;  $p < 0,02$ ) and the load time ( $r = 0,587$ ;  $p < 0,01$  and  $r = 0,477$ ;  $p < 0,01$ ) and DT – with the time of the work performed ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,01$ ). E/e' with exercise inversely correlated with the load performed ( $r = -0,419$ ;  $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** In patients with hypertension signs of HF and preserved LV EF with a NTproBNP level  $\geq 125$  pg/ml, the value of chronotropic reserve and double work at maximum exercise is less than those with NTproBNP level  $< 125$  pg/ml and comparable to those in patients with HF with intermediate (40–49%) LV EF. Patients with hypertension symptoms of heart failure with preserved ejection fraction with a level NTproBNP  $\geq 125$  pg/ml value of chronotropic reserve and double product at peak of exercise directly proportionally correlated to the applied load and operating time, and E/e' at exercise inversely correlated with the performance of the load.

**Keywords:** heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular filling pressure, chronotropic incompetence, the stress test.

### Сведения об авторах

**Амосова Катерина Николаевна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [kateryna.amosova@gmail.com](mailto:kateryna.amosova@gmail.com)

**Василенко Ольга Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [ola.vasylenko@gmail.com](mailto:ola.vasylenko@gmail.com)

**Руденко Юлия Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [msjuliavr@gmail.com](mailto:msjuliavr@gmail.com)

**Безродный Андрей Борисович** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1.

**Мостбауер Галина Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [mostbauer@gmail.com](mailto:mostbauer@gmail.com)

**Черняева Катерина Игоревна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [katcher.work@gmail.com](mailto:katcher.work@gmail.com)

**Лазарева Катерина Павловна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [katrulik@hotmail.com](mailto:katrulik@hotmail.com)

**Прудкий Игорь Васильевич** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [prudkiy@ukr.net](mailto:prudkiy@ukr.net)

**Бурлаченко Илья Игоревич** – Кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [illia.burlachenko@nmu.ua](mailto:illia.burlachenko@nmu.ua)

**Сиченко Юрий Александрович** – Александровская клиническая больница, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [yuriysichenko@gmail.com](mailto:yuriysichenko@gmail.com)

**Саблин Андрей Владимирович** – Александровская клиническая больница, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [avsablin@ukr.net](mailto:avsablin@ukr.net)

**Мельниченко Наталья Валентиновна** – Александровская клиническая больница, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: [medicalservicepost@gmail.com](mailto:medicalservicepost@gmail.com)

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. AHA Scientific Statement. Exercise standart for testing and training / G. F. Fletcher, G. J. Balady, A. Ezra // *Cir.* – 2001. – Vol. 4. – P. 1694–1740. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
2. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
3. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice: diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:1097–1105. doi:10.1056/NEJMcп022709
4. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;111:2306–2312. doi: 10.1161/01.CIR.0000164273.57823.26
5. 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; 114:2138–47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
6. 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: 845–54. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
7. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, et al. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2011; 97: 964–9. doi: 10.1136/hrt.2010.212787.
8. Brubaker PH and Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011; 123: 1010–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577
9. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995;49:225–231. doi: 10.1136/hrt.2004.058073
10. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiadu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064

11. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs 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.
12. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1065–1072. doi: 10.1016/0735-1097(91)90832-T
13. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524–529. doi: 10.2337/dc08-0616
14. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
15. Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy: systolic versus diastolic determinants. *Circulation*. 1993;88:1893–1906.
16. Myers J, Arena R, Dewey F, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcome in patients with heart Failure. *Am Heart J* 2008;156:1177–1183. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.010.
17. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–60 Epub 2017 Oct 27. doi: 10.1093/ehjci/jew082
18. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni A. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:38–45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577
19. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:320–332. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165
20. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210–1225. doi: 10.1161/01.CIR.0000055013.92097.40
21. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
22. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise: Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999;100:2411–2417.
23. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
24. 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. doi: 10.1056/NEJMoa032566

*Статья поступила в редакцию 11.10.2018*