

Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Костерин М. Д., Криночкин Д. В., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Мусихина Н. А.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН".
Томск, Россия

Цель. Изучить возможности анализа индекса жесткости левого предсердия (Left Atrial Stiffness Index, LASI) при эхокардиографии (ЭхоКГ) покоя в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от результата диастолического стресс-теста (ДСТ).

Материал и методы. ДСТ проводили при недостаточном количестве критериев для заключения о повышенном давлении заполнения левого желудочка по данным традиционной ЭхоКГ покоя. Обследовано 100 больных (52,0% мужчин, $66,1 \pm 5,4$ года); пациенты с отношением E/e' (отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e')) ≥ 15 при ДСТ составили группу I ($n=45$), пациенты с $E/e' < 15$ — группу II ($n=55$). Метод отслеживания движения пятен (speckle tracking echo) использован для оценки деформации резервуарной фазы левого предсердия (left atrial reservoir strain, LASr).

Результаты. Между группами были выявлены статистически значимые различия по полу (40,0% мужчин в группе I и 61,8% в группе II, соответственно; $p=0,044$), индексу массы тела ($32,9 [29,5;36,0]$ и $29,6 [27,3;31,8]$ кг/м²; $p=0,001$), стадии артериальной гипертонии ($2,9 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,8$, $p=0,037$), наличию ишемической болезни сердца (88,9 и 67,3%; $p=0,016$), функциональному классу хронической сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association) ($2,0 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,7$; $p=0,003$). При проведении ЭхоКГ покоя выявлены достоверные различия по индексу объема левого предсердия ($31,9 [28,5;36,0]$ и $27,8 [24,1;34,6]$ мл/м²; $p=0,039$), отношению E/e' ($10,9 [9,7;12,5]$ и $9,3 [7,4;10,8]$; $p<0,001$), LASr ($23,5 [19,3;28,3]$ и $28,9 [25,6;32,2]\%$, $p<0,001$) и LASI ($0,46 [0,38;0,56]$ и $0,30 [0,25;0,39]$; $p<0,001$). При проведении ROC-анализа наибольшая площадь под кривой (AUC), оптимальные чувствительность и специфичность в определении СНсФВ наблюдались у LASI (AUC=0,829,

$p<0,001$; 77,8 и 74,5%, соответственно); меньшие значения качества классификации показала шкала H2FPEF (шкала для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Американской ассоциации кардиологов (предложена клиникой Mayo, 2018)) (AUC=0,701, $p=0,001$; 66,7 и 69,1%); алгоритм HFA-PEFF (Heart Failure Association score) не имел достоверной значимости в претестовом выявлении СНсФВ (AUC=0,608, $p=0,065$; 53,3 и 61,8%).

Заключение. LASI с точкой отсечения $\geq 0,38$ имеет наибольшую способность в определении СНсФВ среди возможных методов ее претестовой диагностики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, левое предсердие, индекс жесткости левого предсердия, диастолическая дисфункция, диастолический стресс-тест.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/12-2023

Рецензия получена 26/12-2023

Принята к публикации 14/02-2024



Для цитирования: Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Костерин М. Д., Криночкин Д. В., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Мусихина Н. А. Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3901. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3901. EDN LOWLXJ

Left atrial stiffness index in the identification of heart failure with preserved ejection fraction

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Kosterin M. D., Krinochkin D. V., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Musikhina N. A.
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the diagnostic value of the left atrial stiffness index (LASI) assessed by transthoracic echocardiography (TTE) in the diagnosis

of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) depending on diastolic stress test (DST) results.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shirokov.ne@mail.ru

[Широков Н. Е.* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Костерин М. Д. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0009-0008-5271-5071, Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Горбатенко Е. А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3675-1503, Енина Т. Н. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7443-2952, Мусихина Н. А. — к.м.н., в.н.с., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028].

Material and methods. DST was performed in cases of insufficient criteria for increased left ventricular filling pressure assessed by TTE. One hundred patients were examined (52,0% men, 66,1±5,4 years). Patients with a ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annulus velocity (E/e') ratio ≥ 15 in DST were included in group I ($n=45$), patients with $E/e' < 15$ — group II ($n=55$). The speckle tracking echocardiography was used to assess left atrial reservoir strain (LASr).

Results. Significant differences were identified between the groups in sex (40,0% of men in group I and 61,8% in group II, respectively; $p=0,044$), body mass index (32,9 [29,5;36,0] and 29,6 [27,3;31,8] kg/m²; $p=0,001$), hypertension stage (2,9±0,3 and 2,5±0,8, $p=0,037$), the presence of coronary artery disease (88,9 and 67,3%; $p=0,016$), NYHA heart failure class (2,0±0,4 and 1,5±0,7; $p=0,003$). TTE revealed significant differences in the left atrium volume index (31,9 [28,5;36,0] and 27,8 [24,1;34,6] ml/m²; $p=0,039$), E/e' ratio (10,9 [9,7;12,5] and 9,3 [7,4;10,8]; $p<0,001$), LASr (23,5 [19,3;28,3] and 28,9 [25,6;32,2]%; $p<0,001$) and LASI (0,46 [0,38;0,56] and 0,30 [0,25;0,39]; $p<0,001$). According to ROC analysis, the largest area under the curve (AUC), optimal sensitivity and specificity in HFpEF diagnosis were observed in LASI (AUC=0,829, $p<0,001$; 77,8 and 74,5%, respectively). Lower classification quality was shown by the H2FPEF score (AUC=0,701, $p=0,001$; 66,7 and 69,1%), while the HFA-PEFF score was not significant in the pretest detection of HFpEF (AUC=0,608, $p=0,065$; 53,3 and 61,8%).

Conclusion. LASI with a cut-off point $\geq 0,38$ has the greatest ability to detect HFpEF among the possible pretest diagnostic methods.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, left atrium, left atrial stiffness index, diastolic dysfunction, diastolic stress test.

Relationships and Activities: none.

Shirokov N. E.* ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Kosterin M. D. ORCID: 0009-0008-5271-5071, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Enina T. N. ORCID: 0000-0002-7443-2952, Musikhina N. A. ORCID: 0000-0002-8280-2028.

*Corresponding author: shirokov.ne@mail.ru

Received: 21/12-2023

Revision Received: 26/12-2023

Accepted: 14/02-2024

For citation: Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Kosterin M. D., Krinochkin D. V., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Musikhina N. A. Left atrial stiffness index in the identification of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3901. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3901. EDN LOWLXJ

АГ — артериальная гипертензия, ВЭП — велоэргометрическая проба, ДД — диастолическая дисфункция, ДЗ — давление заполнения, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), AUC — площадь под кривой, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), H2FPEF — Score for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (шкала для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предложенная Американской ассоциацией кардиологов (клиники Mayo, 2018)), HFA-PEFF — Heart Failure Association score (диагностический алгоритм сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предложенный Европейского общества кардиологов), LASI — Left Atrial Stiffness Index (индекс жесткости левого предсердия), LASr — Left Atrial reservoir Strain (деформация резервуарной фазы левого предсердия), NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-концевой промозговой натрийуретический пептид), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), PWD — Pulse Waved Doppler (импульсно-волновая доплерография), STE — Speckle Tracking Echo (метод отслеживания движения пятен), TDI — Tissue Doppler Imaging (тканевая доплерография).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) инструментально диагностируется при проведении диастолического стресс-теста (моделирование физической нагрузки с одновременной оценкой диастолического резерва).
- Известные методы претестовой диагностики СНсФВ имеют низкую согласованность.

Что добавляют результаты исследования?

- Признаки повышения давления заполнения левого желудочка (E/e' и Left Atrial reservoir Strain) при проведении эхокардиографии покоя выше у больных с СНсФВ.
- Left Atrial Stiffness Index в сравнении с алгоритмами HFA-PEFF и H2FPEF имеет наибольшую диагностическую возможность определения СНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is diagnosed by a diastolic stress test (exercise simulation with simultaneous diastolic reserve assessment).
- Current methods for pretest diagnosis of HFpEF have low agreement.

What might this study add?

- Signs of increased left ventricular filling pressure (E/e' and left atrial reservoir strain) during transthoracic echocardiography are higher in patients with HFpEF.
- Left atrial stiffness index, in comparison with the HFA-PEFF and H2FPEF scores, has the greatest diagnostic value for HFpEF.

Введение

Для сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) характерно сочетание диастолической дисфункции (ДД) и высокого давления заполнения (ДЗ) левого желудочка (ЛЖ), кли-

нически проявляющееся одышкой. У ряда пациентов диагностировать это состояние при проведении традиционной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в состоянии покоя не представляется возможным. Моделировать условия возникновения

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика (n=100)

Признак	Группа I (n=45) СНсФВ	Группа II (n=55) без СНсФВ	p
Пол, муж, %	40,0	61,8	0,044
Возраст, лет	66,9±5,0	65,4±5,7	0,148
АГ, %	100,0	98,2	0,363
АГ, стадия, %			0,037
0	0,0	1,8	
1	0,0	12,7	
2	8,9	14,5	
3	91,1	70,9	
АГ, риск, %			0,265
1	0,0	1,8	
2	0,0	5,5	
3	8,9	12,7	
4	91,1	80,0	
ИБС, %	88,9	67,3	0,016
Стенокардия напряжения, ФК по NYHA, %			0,095
0	20,0	43,6	
1	13,3	10,9	
2	62,2	41,8	
3	4,4	3,6	
ИМ в анамнезе, %	15,6	18,2	0,794
Пароксизмальная ФП, %	13,3	10,9	0,764
СД 2 типа, %	35,6	30,9	0,673
ИМТ, кг/м ²	32,9 [29,5;36,0]	29,6 [27,3;31,8]	0,001
Ожирение, %	71,1	47,3	0,025
СН по NYHA, %			0,003
0	0,0	7,3	
I	8,9	34,5	
II	86,7	54,5	
III	4,4	3,6	
T6X, мин	401,8±63,0	421,7±65,9	0,165
HFA-PEFF, балл	5,0 [3,5;5,0]	4,0 [3,0;5,0]	0,047
HFA-PEFF, ≥5 баллов	53,3	38,2	0,159
H2FPEF, балл	5,0 [3,5;5,0]	3,0 [3,0;5,0]	<0,001
H2FPEF, ≥5 баллов	66,7	30,9	0,001
NT-proBNP, пг/мл	246,8 [90,6;428,1]	170,7 [69,2;320,5]	0,176
NT-proBNP >125 пг/мл, % (1 балл HFA-PEFF)	71,4	60,0	0,279
NT-proBNP >220 пг/мл, % (2 балла HFA-PEFF)	54,8	42,0	0,295

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6Х — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий; HFA-PEFF — Heart Failure Association score (диагностический алгоритм сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Европейского общества кардиологов), H2FPEF — шкала для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Американской ассоциации кардиологов, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

одышки — физическую нагрузку (ФН) — с одновременной оценкой диастолического резерва позволяет диастолический стресс-тест (ДСТ) [1].

В то же время, для части пациентов ФН, достаточная для диагностики СНсФВ, может быть ограничена ввиду сопутствующих заболеваний. К тому же, результаты применения валидных вариантов претестовой диагностики СНсФВ — HFA-PEFF (Heart Failure Association score, диагностический алгоритм СНсФВ, предложенный Европейским обществом кардиологов) и H2FPEF (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, шкала для диагностики

СНсФВ, предложенная Американской ассоциацией кардиологов) имеют низкое соответствие между собой [2]. Поэтому необходим поиск метода определения СНсФВ, выступающего в качестве альтернативы ДСТ.

Ключевое звено современного инструментального определения СНсФВ при ЭхоКГ покоя основано на заключении об увеличении среднего давления в полости левого предсердия (ЛП) [3]. При нормальном среднем давлении в ЛП большая часть его наполнения приходится на резервуарную фазу (ЛП во время сокращения ЛЖ служит резервуаром

Таблица 2

Проводимая медикаментозная терапия

Препарат, %	Группа I (n=45)	Группа II (n=55)	p
БАБ	75,6	56,4	0,059
ИАПФ	31,1	34,5	0,831
БРА	60,0	52,7	0,545
АМКР	6,7	13,0	0,340
Диуретики	40,0	38,2	0,853
БКК	26,7	27,3	0,946
Моксонидин	6,7	14,5	0,336
АСК	53,3	41,8	0,315
Клопидогрел	8,9	5,6	0,699
Тикагрелор	0,0	1,8	0,363
Антикоагулянты	17,8	9,1	0,240
Статины	84,4	63,6	0,024
ААС	6,7	1,8	0,324
Ингибиторы SGLT2	13,6	3,6	0,134

Примечание: ААС — антиаритмические средства, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — β -адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, SGLT2 — sodium-glucose cotransporter-2 (натрий-глюкозный котранспортер-2).

для легочного венозного потока). Однако с увеличением давления в ЛП происходит смещение наполнения ЛП в следующую фазу — кондуктивную [3]. Применяя метод отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE), можно количественно оценить деформацию резервуарной фазы левого предсердия (Left Atrial reservoir Strain, LASr), снижение которой характерно для СНсФВ [4].

Цель — изучить возможности анализа индекса жесткости левого предсердия (Left Atrial Stiffness Index, LASI) при ЭхоКГ покоя в диагностике СНсФВ в зависимости от результата ДСТ.

Материал и методы

Исследование одномоментное, соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ протокола 184 от 16.03.2023). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Пациентам с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением, имеющим жалобы на одышку, болевой синдром/дискомфорт в грудной клетке при ФН, проводилась стресс-ЭхоКГ с горизонтальной велоэргометрической пробой (ВЭМ).

Для отбора больных применен диагностический алгоритм, представленный в текущих рекомендациях по оценке диастолической функции ЛЖ [5]. Критерии включения: ДД со снижением ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, оцененной при помощи тканевой доплерографии (Tissue Doppler Imaging, TDI); недостаточное количество критериев для заключения о повышенном ДЗ ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ покоя (отсутствие 2-х либо 3-х положительных критериев из 3-х возможных). Учитывали отношение E/e' (отношение ранней диасто-

лической скорости трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e')) >14 , индекс объема ЛП >34 мл/м², скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с. Критерии невключения: гемодинамически значимые врожденные/приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тромбоз, флеботромбоз нижних конечностей.

В дальнейшем проводили ДСТ в рамках стресс-ЭхоКГ с ВЭМ согласно действующим рекомендациям [6, 7] и согласованному мнению экспертов [1]. Критерием положительного ДСТ для диагностики СНсФВ считали увеличение $E/e' \geq 15$ [7, 8]. Критерием стресс-индуцированной ишемии считали появление нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, соответствующее бассейну кровоснабжения пораженной коронарной артерии (≥ 3 из 16 сегментов ЛЖ) [9]. Критерии исключения: недостижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), достаточной для завершения ДСТ. Обследовано 100 больных (52,0% мужчин, $66,1 \pm 5,4$ года). Пациенты с положительным ДСТ (рисунок 1) составили группу I (n=45); пациенты с отрицательным ДСТ — группу II (n=55). Клинико-функциональная характеристика представлена в таблицах 1-4.

Использованы ультразвуковой аппарат экспертного класса General Electric (GE) Vivid E9 (USA) с матричным датчиком M5S-D (1,5-4,6 МГц), велоэргометр GE eBike (USA). Данные сохранены в формате DICOM. Обработка изображений, кинопетель осуществлялась на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе Tote (Philips, USA) в соответствии с текущими рекомендациями [10, 11]. Метод STE применен для оценки Liars и глобальной продольной деформации левого желудочка (Global Longitudinal Strain, GLS) [10, 12]. Для достижения целевого ЧСС (85% от максимального/до появления симптомов, не позволяющих продолжение стресс-теста, использовали ступени в 25 Ватт с увеличением ФН каждые 2 мин. Каданса составлял 60 об./мин.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS vol. 23 (USA). Для определения

Таблица 3

ЭхоКГ характеристика

Показатель	Группа I (n=45)	Группа II (n=55)	p
Морфологический статус			
МЖП, мм	12,8±1,8	12,7±1,9	0,717
ЗСЛЖ, мм	11,1±1,1	11,0±1,4	0,674
ММ ЛЖ, г/м ²	220,0 [192,0;253,0]	219,0 [181,0;240,0]	0,442
индекс ММ ЛЖ, г/м ²	114,0 [105,8;131,7]	109,0 [94,4;127,1]	0,283
индекс ММ ЛЖ, г/м ^{2,7} при ИМТ >25 кг/м ²	63,2 [55,2;69,0]	52,6 [44,8;61,0]	<0,001
КДО ЛЖ, мл	80,0 [70,0;94,5]	84,0 [74,0;97,0]	0,733
КДО ЛЖ индекс, мл/м ²	43,2±8,7	44,2±9,0	0,578
Переднезадний размер ЛП, мм	40,8±3,8	39,5±4,1	0,082
Объем ЛП, мл	61,4±13,2	56,7±14,1	0,088
ИОЛП, мл/м ²	31,9 [28,5;36,0]	27,8 [24,1;34,6]	0,039
Дилатация ЛП (ИОЛП >34 мл/м ²), %	40,0	29,1	0,292
Объем ПП, мл	41,2±10,1	41,7±9,3	0,834
Размер ПЖ, мм	27,8±2,5	28,2±2,6	0,520
Функциональный статус			
ФВ ЛЖ, %	65,3±4,2	65,6±4,4	0,737
СДЛА, мм рт.ст.	25,3±5,4	23,7±5,0	0,132
Пик E, см/с	68,0 [62,0;82,0]	58,0 [49,0;70,0]	<0,001
Пик A, см/с	90,0 [80,0;102,5]	80,0 [69,0;95,0]	0,005
E/A	0,76 [0,65;0,9]	0,72 [0,6;0,87]	0,233
TDI e' sept, см/с	5,7±1,2	5,6±1,2	0,637
TDI e' lat, см/с	7,4±1,4	7,5±1,5	0,817
E/e' average	10,9 [9,7;12,5]	9,3 [7,4;10,8]	<0,001
GLS, %	18,2±2,6	18,6±2,7	0,474
GLS <18%, %	41,7	37,5	0,822
LASr Bi-plane, %	23,5 [19,3;28,3]	28,9 [25,6;32,2]	<0,001
LASr 4Ch, %	22,9 [19,9;28,0]	28,0 [25,0;31,4]	<0,001
LASr 2Ch, %	24,8 [20,3;29,3]	29,5 [25,5;33,4]	<0,001
LASr <23%, %	42,2	5,5	<0,001
LASI	0,46 [0,38;0,56]	0,30 [0,25;0,39]	<0,001
LASI ≥0,38	77,8	27,3	<0,001

Примечание: ЗС — задняя стенка, ИОЛП — объем левого предсердия, индексированный по площади поверхности тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, КДО — конечно-диастолический объем, ММ — масса миокарда, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса; E/e' average — усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), GLS — Global Longitudinal Strain (глобальная продольная деформация), LASr — Left Atrial reservoir Strain (деформация фазы резервуара левого предсердия), LASI — Left Atrial Stiffness Index (индекс жесткости левого предсердия), TDI e' lit — left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' lateral (пиковая диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана), TDI e' sept — left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' septal (пиковая диастолическая скорость движения стальной части кольца митрального клапана), 2Ch — two-chamber view (2-камерная позиция апикального доступа), 4Ch — four-chamber view (4-камерная позиция апикального доступа), Bi-plane — использование среднего значения 2Ch и 4Ch.

нормальности распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для анализа количественных величин несвязанных групп при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). Для анализа количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна-Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Качественные величины сравнивали критерием χ^2 Пирсона. Для оценки и сравнения диагностических методов использован ROC-анализ. Оптимальную точку отсечения находили

с помощью построения графика ROC-кривой, расчета индекса Юдена. За уровень статистической значимости различий переменных принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Между группами выявлены статистически значимые различия по полу — в группе I меньше мужчин; стадии АГ, наличию ИБС; индексу массы тела (ИМТ) и наличию ожирения; функциональному классу хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA (New York Heart Association)

Таблица 4

Стресс-ЭхоКГ с ВЭМ

Показатель	Группа I (n=45)	Группа II (n=55)	p
Пик E, ФН, см/с	123,0 [112,5;131,5]	90,0 [72,0;108,0]	<0,001
TDI e' sept, ФН, см/с	8,0 [7,0;8,0]	9,0 [7,0;10,0]	0,002
TDI e' lat, ФН, см/с	9,0 [8,0;10,0]	11,0 [9,0;13,0]	<0,001
E/e' average, ФН	14,7 [13,5;15,7]	9,3 [7,8;10,3]	<0,001
E/e' sept, ФН	16,7 [14,6;18,0]	10,4 [9,0;12,4]	<0,001
Градиент ТР ФН, мм рт.ст.	35,0 [23,5;45,5]	29,5 [18,8;41,3]	0,014
DFRI	10,1 [6,8;14,0]	18,1 [11,6;26,3]	<0,001
Толерантность к ФН, Ватт	75,0 [75,0;100,0]	100,0 [75,0;100,0]	0,008
Продолжительность стресс-теста, мин	5,6±1,4	6,7±1,8	0,001
Максимальная ЧСС, уд./мин	102,0 [98,0;110,0]	110,0 [98,0;125,0]	0,012
Одышка в качестве причины остановки теста, %	68,9	16,4	<0,001
Стресс-индуцированная ишемия, %	11,1	12,7	0,300

Примечание: стресс-ЭхоКГ с ВЭМ — стресс-эхокардиография с горизонтальной велоэргометрической пробой, ТР — трикуспидальная регургитация, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений; DFRI — Diastolic Functional Reserve Index (диастолический функциональный резерв), E/e' average — усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), TDI e' lat — left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' lateral (ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана), TDI e' sept — left ventricular annular velocity assessed by Tissue Doppler Imaging, peak e' septal (ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана).

Таблица 5

Характеристика диагностических методов для выявления СНсФВ, выступающих в качестве альтернативы ДСТ

Показатель	Значение	AUC	95% ДИ	p	Чувствительность	Специфичность
LASI	≥0,38	0,829	0,749-0,908	<0,001	77,8	74,5
H2FPEF	≥5	0,701	0,599-0,803	0,001	66,7	69,1
HFA-PEFF	≥5	0,608	0,498-0,718	0,065	53,3	61,8

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДСТ — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, AUC — площадь под кривой, LASI — Left Atrial Stiffness Index (индекс жесткости левого предсердия), HFA-PEFF — Heart Failure Association score (диагностический алгоритм сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Европейского общества кардиологов), H2FPEF — шкала для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Американской ассоциации кардиологов.

и количеству баллов диагностического алгоритма HFA-PEFF, шкалы H2FPEF — показатели были статистически значимо более высокими в группе I (таблица 1). Стоит отметить отсутствие достоверных различий по уровню N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при медиане его концентрации выше референсного значения в 125 пг/мл в обеих группах (таблица 1).

При анализе проводимой медикаментозной терапии статистически значимых различий между группами выявлено не было за исключением приема статинов — в группе I лекарственные препараты использованы чаще (таблица 2) (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $2,7 \pm 1,1$ ммоль/л в группе I и $2,8 \pm 1,0$ ммоль/л — в группе II; $p=0,490$).

При анализе традиционных показателей ЭхоКГ в группе I в сравнении с группой II выявлены достоверные различия по индексированному объему ЛП, массе миокарда (индексированной по росту) и параметрам, характеризующим ДЗ ЛЖ: скоростям пиков E и A трансмитрального потока, отно-

шению E/e' (таблица 3). Следует указать на отсутствие статистически значимых различий по ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана, оцененной при помощи TDI. При анализе результатов применения метода STE в группе I в сравнении с группой II было выявлено достоверное снижение LASr и LASI (таблица 3).

При анализе показателей, полученных во время проведения ДСТ, были выявлены статистически значимые различия по всем характеристикам повышения ДЗ ЛЖ. Обнаружены достоверные различия по толерантности больных к ФН и причине преждевременной остановки стресс-ЭхоКГ с ВЭМ — одышке (таблица 4).

Для поиска метода, который может рассматриваться как альтернатива ДСТ в определении СНсФВ, протестированы LASI, HFA-PEFF и H2FPEF — проведен ROC-анализ. Наибольшая площадь под кривой (AUC), оптимальные чувствительность и специфичность наблюдались у LASI (рисунок 2, таблица 5). При сравнении ROC-кривых и AUC

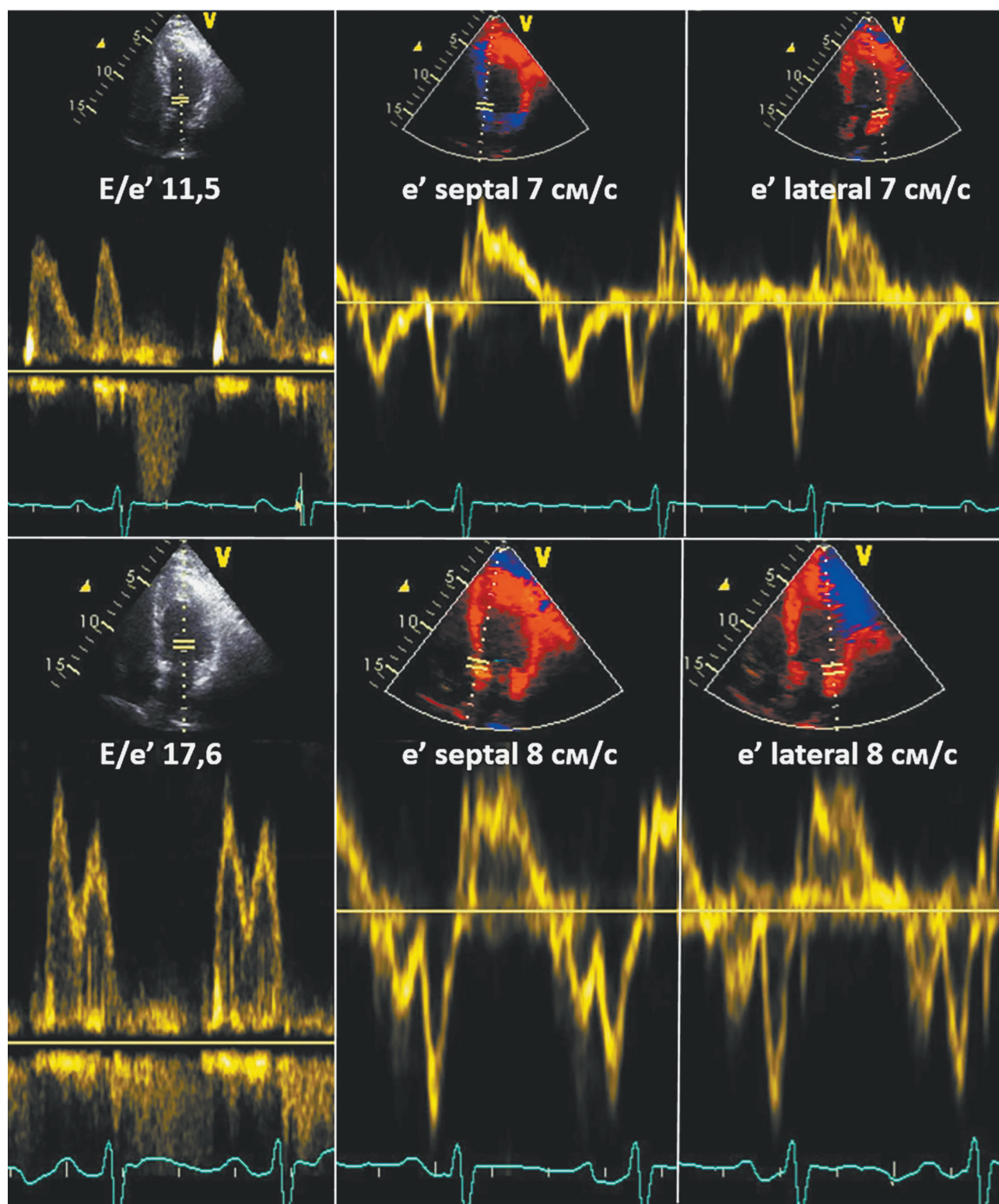


Рис. 1 Диагностика СНсФВ при проведении стресс-ЭхоКГ с ВЭМ.

Представлен положительный ДСТ у пациента с исходной (при проведении ЭхоКГ покоя) ДД и неопределенным ДЗ ЛЖ: E/e' — 11,5, ИОЛП — 27,8 мл/м², СДЛА — 26 мм рт.ст. (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных при использовании алгоритма рекомендаций по оценке диастолической функции ЛЖ). Верхняя панель: анализ параметров трансмитрального потока, движения кольца митрального клапана при ЭхоКГ покоя. Нижняя панель: превышение референсного значения отношения E/e' (≥ 15) — ключевого признака повышения ДЗ ЛЖ — при проведении стресс-ЭхоКГ с ВЭМ.

Примечание: ДД — диастолическая дисфункция, ДЗ — давление заполнения, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИОЛП — объем левого предсердия, индексированный по площади поверхности тела, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ — стресс-эхокардиография с горизонтальной велоэргометрической пробой, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e').

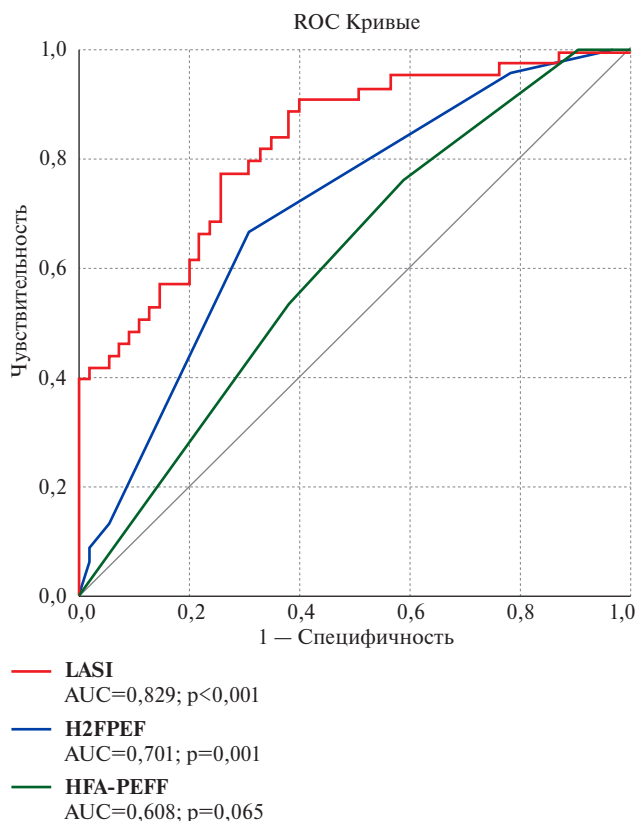


Рис. 2 ROC-кривые диагностических методов для выявления СНсФВ, выступающих в качестве альтернативы DST.

Примечание: DST — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; LASI — Left Atrial Stiffness Index (индекс жесткости левого предсердия), HFA-PEFF — Heart Failure Association score (диагностический алгоритм сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Европейского общества кардиологов), H2FPEF — шкала для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Американской ассоциации кардиологов (предложена клиникой Mayo, 2018).

были выявлены статистически значимые различия в качестве диагностики между LASI и HFA-PEFF ($p=0,001$, разность AUC 0,221); между LASI и H2FPEF достоверных различий не выявлено ($p=0,054$, разность AUC 0,128). Наибольшее значение индекса Юдена (0,523) с чувствительностью 77,8% и специфичностью 74,5% соответствовало значению LASI, равному 0,38.

Обсуждение

В настоящее время в ряде профильных центров страны стресс-ЭхоКГ с ВЭМ используется для диагностики как ИБС (стресс-индуцированная ишемия), так и СНсФВ (снижение диастолического резерва) [13, 14]. Национальное согласованное мнение экспертов по проведению DST было опубликовано в 2020г [1]. Предпринимаются попытки совершенствовать алгоритмы диагностики СНсФВ, в т.ч. с использованием современных методов визуализации миокарда [4, 15]. Растет интерес в отно-

шении анализа фазовой деформации ЛП, который может получить более широкое распространение [3, 4, 16, 17].

Неспособность миокарда ЛЖ к адекватному растяжению и прогрессирующее увеличение ДЗ ЛЖ в раннюю диастолу описывается ростом отношения E/e' ; угнетение растяжения стенок ЛП в резервуарную фазу/увеличение среднего давления в ЛП выражается снижением LASr [3]. Таким образом, LASI [18, 19] — отношение E/e' к LASr — может выступать концептуальной мерой соответствия/комплаенса функций ЛП и ЛЖ, демаскируя формирующийся псевдонормальный тип ДД (рисунок 3). По нашим данным, способность LASI (при проведении ЭхоКГ покоя) в определении СНсФВ (подтверждение при DST) была выше инструментально-лабораторного алгоритма HFA-PEFF и сопоставима с клинико-инструментальной шкалой H2FPEF (рисунок 2, таблица 5).

Авторы шкалы H2FPEF рассматривают ожирение (включенный критерий ИМТ >30 кг/м² имеет 2 балла, АГ — только 1 балл) как доминирующую причину СНсФВ [20]. Ожирение сопровождается хроническим низкоинтенсивным иммунным воспалением, поэтому у ряда больных формируется кардиометаболический фенотип СНсФВ [21]. Метавоспаление, миокардиальный стресс и интерстициальный фиброз тесно взаимосвязаны в контексте инициации и развития СНсФВ, поэтому следует указать на "парадокс ожирения" в контексте диагностики этого синдрома [4, 22]. Традиционно для выявления СНсФВ принято использовать оценку уровня NT-proBNP, однако концентрация этого биомаркера миокардиального стресса становится ниже при увеличении ИМТ. Согласно нашим данным, между группами не было различий по медиане концентрации NT-proBNP. При этом ~50% больных с СНсФВ имели NT-proBNP <220 пг/мл, ~30% >125 пг/мл (референс, предложенный HFA-PEFF). На это следует обратить внимание, т.к. у пациентов с СНсФВ и низким уровнем NT-proBNP отмечен высокий риск смерти/повторной госпитализации в сравнении с больными без этого синдрома [23].

Следует отметить, что метавоспаление наблюдается при многих наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях: метаболической кардиомиопатии (ожирение, резистентность тканей к инсулину, сахарный диабет 2 типа), АГ, хронической болезни почек, ИБС [4]. По нашим данным, большинство указанных заболеваний чаще встречались у больных СНсФВ. Вне зависимости от причины метавоспаления циркулирующие в коронарном микроциркуляторном русле провоспалительные цитокины провоцируют избыточную продукцию активных форм кислорода. Окислительный стресс в свою очередь ведет к дефици-

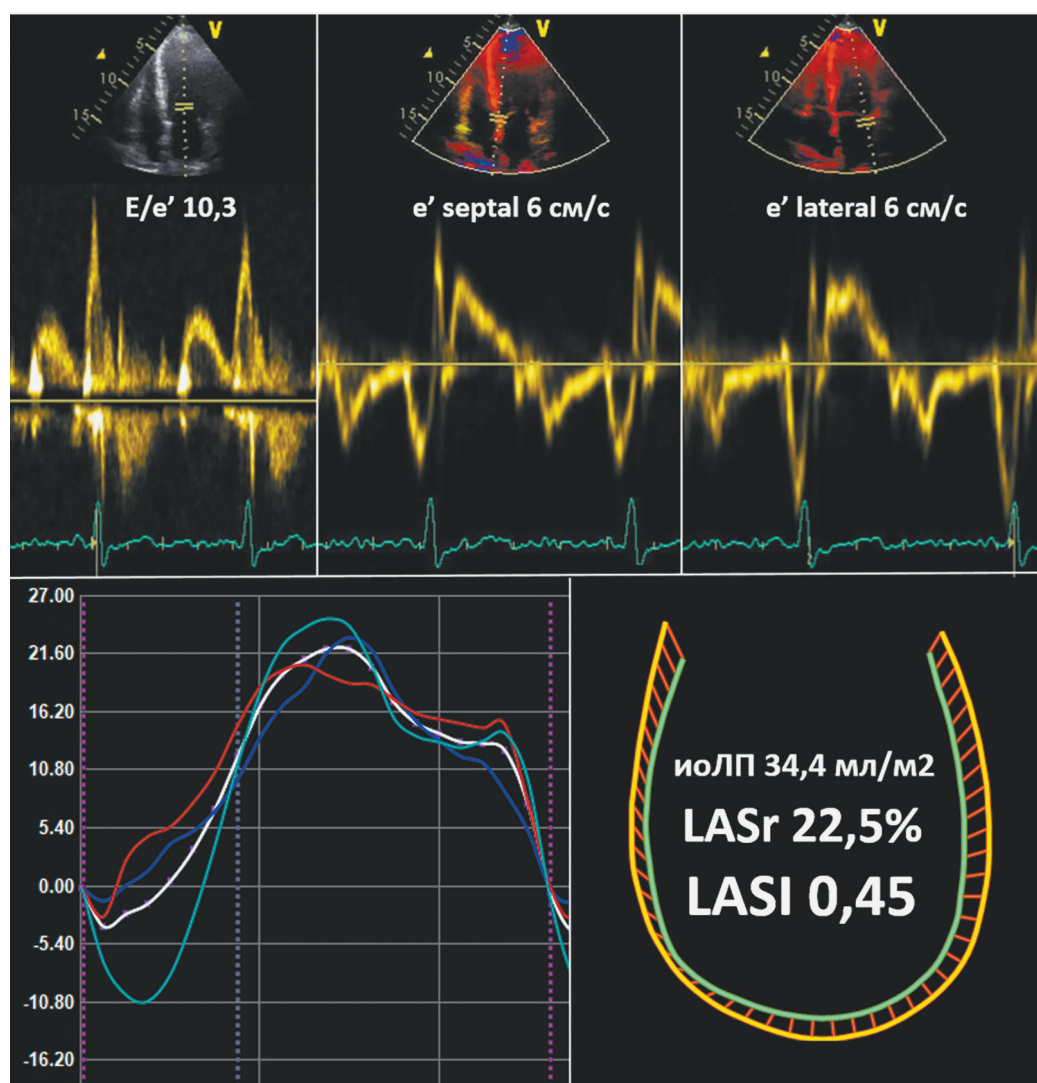


Рис. 3 Увеличение LASI у больного СНсФВ (E/e' — 18,9 при проведении ДСТ) и исходной ДД с неопределенным ДЗ ЛЖ (при проведении ЭхоКГ покоя): E/e' — 10,3, ИОЛП — 34,4 мл/м², СДЛА — 20 мм рт.ст. (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных при использовании алгоритма рекомендаций по оценке диастолической функции ЛЖ).

Примечание: ДД — диастолическая дисфункция, ДЗ — давление заполнения, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИОЛП — объем левого предсердия, индексированный по площади поверхности тела, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ — стресс-эхокардиография с горизонтальной велоэргометрической пробой; LASr — Left Atrial Reservoir Strain (деформация фазы резервуара левого предсердия), LASI — Left Atrial Stiffness Index (индекс жесткости левого предсердия), E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e').

ту сигнального пути "оксид азота-циклический гуанозинмонофосфат-протеин киназа G", способствуя угнетению растяжения кардиомиоцитов [4]. Наряду с этим, следующим возможным шагом изучения СНсФВ может быть фенотипирование (подход, при котором больные с одним гетерогенным синдромом — СНсФВ — группируются по совокупностям признаков), которое, вероятно, будет ориентировать на выбор оптимального комплекса препаратов, влияющего на прогноз [21, 24].

Таким образом, LASI и H2FPEF возможно использовать в качестве альтернативы ДСТ (рисунок 2, таблица 5). В дальнейшем актуальным представляется совершенствование инструментально-

лабораторных способов претестовой диагностики СНсФВ с акцентом на биомаркеры, участвующие в синтезе коллагена [4, 25].

Ограничения исследования. Размер выборки соответствует ограничениям малых групп.

Заключение

LASI с точкой отсечения $\geq 0,38$ имеет наибольшую способность в определении СНсФВ среди возможных методов ее претестовой диагностики.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48-63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.
- Nikorowitsch J, Bei der Kellen R, Kirchhof P, et al. Applying the ESC 2016, H2FPEF, and HFA-PEFF diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the general population. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3603-12. doi:10.1002/ehf2.13532.
- Ovchinnikov AG, Potekhina A, Belyavskiy E, et al. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(8):1073-83. doi:10.1002/jcu.23318.
- Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5448. (In Russ.) Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В. и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448.
- 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. *Eur J Echocardiogr*. 2016;17(12):1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
- Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(2):101-38. doi:10.1016/j.echo.2016.10.016.
- Pieske B, Tschope 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;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Dzhioeva ON, Maksimova OA, Rogozhkina EA, et al. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5243. (In Russ.) Джиоева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А. и др. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243.
- Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/AASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600. doi:10.1093/ehjci/jeu042.
- Abramenko EE, Ryabova TR, Yolglin II, et al. Diagnostic value of exercise stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer in patients with low-risk non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5409. (In Russ.) Абраменко Е.Е., Рябова Т.Р., Ёлгин И.И., Рябов В.В. Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5409. doi:10.15829/1560-4071-2023-5409.
- Karev EA, Malev EG, Verbilo SL, et al. Shortness of Breath on Exertion: Diagnostic Possibilities of Stress Echocardiography. *Kardiologiya*. 2021;61(2):62-8. (In Russ.) Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербило С.Л. и др. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии. *Кардиология*. 2021;61(2):62-8. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1320.
- Drapkina OM, Dzhioeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2): 2454. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454.
- Serezhina EK, Obrezan AG. Significance of the echocardiographic evaluation of left atrial myocardial strain for early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2021;61(8):68-75. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2021;61(8):68-75. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1418.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Left Atrial Strain as a Predictor of Diastolic Stress Test Results in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2022;62(9):9-17. (In Russ.) Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Стрейн левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2022;62(9):9-17. doi:10.18087/cardio.2022.9.n2206.
- Kim D, Seo JH, Choi KH, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(4):435-45. doi:10.1016/j.jcmg.2022.11.002.
- Zhu S, Lin Y, Zhang Y, et al. Prognostic relevance of left atrial function and stiffness in heart failure with preserved ejection fraction patients with and without diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:947639. doi:10.3389/fcvm.2022.947639.
- Reddy YN, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved

- ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
21. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia*. 2022;62(7):44-53. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53. doi:10.18087/cardo.2022.7.n2058.
22. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
23. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-51. doi:10.1093/eurheartj/ehab911.
24. Serezhina EK, Obrezan AG. Features of phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5348. (In Russ.) Серезина Е.К., Обрезан А.Г. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5348. doi:10.15829/1560-4071-2023-5348.
25. Grakova EV, Kopeva KV, Gusakova AM, et al. Role of humoral markers in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5162. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М. и др. Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5162. doi:10.15829/1560-4071-2022-5162.